

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich - Mathematischen

Gesamtfakultät

der Ruprecht-Karls-Universität

Heidelberg

Vorgelegt von

PD Dr. med. Felix T. Kurz

geboren in Heidelberg

Tag der mündlichen Prüfung: 22.07.2021

Spindephasierung um Kapillaren und Alveolen in
der Kernspinresonanzbildgebung: Einfluss von
Diffusion und Suszeptibilität

Gutachter: Prof. Dr. Peter Bachert
Prof. Dr. Michael Hausmann

Für Nathanael

Spindephasierung um Kapillaren und Alveolen in der Kernspinresonanzbildgebung: Einfluss von Diffusion und Suszeptibilität

Mikroskopisch kleine biologische Strukturen wie Kapillaren und Alveolen verursachen in einem externen Magnetfeld eines Magnetfeldresonanz (MR) - Tomographen aufgrund ihrer magnetischen Eigenschaften eine lokale Magnetfeldinhomogenität. Diese Störung des Magnetfelds beeinflusst wiederum in einem MR-Experiment den gemessenen Signalverlauf, so dass die strukturellen Eigenschaften der Objekte im Signalverlauf kodiert sind. Die Verknüpfung von MR-Signal und Mikrostruktureigenschaften wird in der Kernspinresonanzbildgebung durch die Bloch-Torrey-Gleichung bestimmt und hängt von der magnetischen Suszeptibilitätsdifferenz der Objekte zur Umgebung und der Diffusion der spintragenden Teilchen ab.

In dieser Dissertation werden Lösungen der Bloch-Torrey-Gleichung für den freien Induktionszerfall um zylindrische Kapillaren und auf der Oberfläche kugelförmiger Alveolen entwickelt. Weiter werden Relaxationsraten im erweiterten Spin-Echo-Experiment für Gefäße und Alveolen unter Berücksichtigung permeabler Grenzflächen zwischen Gefäß und umgebendem Gewebe, sowie zwischen lufthaltiger Alveole und umgebender gewebehaltiger Schale, mit den Mikrostruktureigenschaften verknüpft. Es wird zudem gezeigt, dass die Orientierung eines kubischen Voxels einen relevanten Einfluss auf den MR-Signalzerfall um Alveolen hat.

Die Ergebnisse dieser Dissertation können für die quantitative Beschreibung von kapillären oder alveolären Anordnungen innerhalb eines MR-Bildgebungsvoxels verwendet werden. Dies erlaubt die Charakterisierung der mikrovaskulären Proliferation in aggressiven Hirntumoren oder von frühen Strukturveränderungen im Lungenemphysem.

Spin dephasing around capillaries and alveoli in nuclear magnetic resonance imaging: influence of diffusion and susceptibility

Due to their magnetic properties, microscopic biological structures such as capillaries and alveoli cause local magnetic field inhomogeneities in an external magnetic field of a magnetic resonance (MR) imaging scanner. This disturbance of the magnetic field in turn influences the measured signal in an MR experiment, so that the structural properties of the objects are encoded in the signal decay. In nuclear magnetic resonance imaging, the link between MR signal and microstructural properties is determined by the Bloch-Torrey equation and depends on the magnetic susceptibility differences of the objects to the adjacent tissue and the diffusion of spin-bearing particles.

In this dissertation, solutions of the Bloch-Torrey equation for the free induction decay around cylindrical capillaries and on the surface of spherical alveoli are developed. Furthermore, relaxation rates in the extended spin-echo experiment for vessels and alveoli are linked to microstructural properties, taking into account permeable interfaces between vessel and surrounding tissue, as well as between air-containing alveoli and surrounding tissue-containing shell. It is also shown that the orientation of a cubic voxel has a relevant influence on the MR signal decay around alveoli.

The results of this thesis can be used to quantitatively describe capillary and alveolar arrangements inside an MR imaging voxel, which allows a characterization of microvascular proliferation in aggressive brain tumors or of early tissue changes in lung emphysema.

Inhaltsverzeichnis

Abstracts	i
1 Einleitung	1
1.1 Magnetresonanzbildgebung	2
1.1.1 Bewegungsgleichung der magnetischen Momente von spintra- genden Teilchen im externen Magnetfeld	2
1.1.2 Änderung der Magnetisierung unter Anlage eines Störfeldes \mathbf{B}_1	4
1.1.3 Bloch-Gleichungen	4
1.1.4 Ortsabhängige lokale Magnetisierung und Resonanzfrequenz- verteilung	5
1.1.5 Freier Induktionszerfall, Spin-Echo und Ortskodierung	6
1.1.6 Spin-Echo-Sequenz	6
1.1.7 Carr-Purcell-Meiboom-Gill Sequenz	7
1.1.8 Gradienten-Echo	7
1.2 Diffusion um Mikrostrukturen	8
1.2.1 Die Bloch-Torrey-Gleichung	8
1.2.2 Mikroskopischer Störkörper im Magnetfeld	9
1.3 Quantitative MRT der Mikrovaskulatur und pulmonalen Mikrostruktur	14
1.3.1 Gefäßnetzwerke	14
1.3.2 Peripheres Lungengewebe	17
1.4 Überblick über die eigenen Arbeiten	17
2 Publikationen	22
2.1 Publikation I	23
2.2 Publikation II	35
2.3 Publikation III	62
2.4 Publikation IV	77
2.5 Publikation V	100
2.6 Publikation VI	116
3 Diskussion	134
3.1 Mikrovaskulatur im MRT	134
3.2 Lungenbildgebung im MRT	138
4 Zusammenfassung	142
5 Literatur	144

1 Einleitung

Viele, insbesondere chronische Erkrankungen des menschlichen Körpers beginnen durch strukturelle Veränderungen auf zellulärer Ebene; so werden z.B. bei neurodegenerativen Erkrankungen vermehrt Eisenpartikel in bestimmten Zellen eingelagert [1]. Weiter findet bei chronischen Lungenerkrankungen ein Umbau der Lungen-Mikrostruktur statt, mit Veränderungen der Größe und Anordnung der kleinsten Lungenstruktureinheiten, den Alveolen, welche die Sauerstoffaufnahme und -abgabe in das zirkulierende Blut regeln [2]. Bei einer Vielzahl von neoplastischen Prozessen kommt es zudem zu einer Veränderung und Neubildung von kleinen Gefäßen, welche die Tumornährstoffzuführung gewährleisten [3, 4].

Die Diagnostik der im Vergleich zum Normalzustand gestörten Mikrostruktur ist für die moderne Medizin von enormer Bedeutung: so kann z.B. die Entstehung von Neoplasien früh erkannt und entsprechend behandelt werden. Weiter können der Verlauf und ggf. der Erfolg von Therapien, welche die lokale Mikrostruktur verändern, beurteilt werden. Dies trifft z.B. auf die Gabe von antiangiogenen Therapeutika wie Bevacizumab zu, welche einen Gefäßwachstumsfaktor inhibieren und so zu einer Normalisierung der Gefäßarchitektur bei aggressiven Hirntumoren führen [5]. Die diagnostischen Möglichkeiten sind jedoch begrenzt: in der klinischen Routine finden in der Regel Bildgebungsverfahren Anwendung, die nur Strukturen oberhalb eines Millimeters auflösen. Dazu zählen die Computertomographie (CT) und die konventionelle Magnetresonanz (MR) -Tomographie. Gegenüber der CT zeichnet sich die MR-Tomographie durch einen deutlich besseren Weichteilkontrast aus, zudem erfährt der Patient keine Strahlenbelastung.

Die Eigenschaften der MR-Signalgebung beruhen u.a. auf den magnetischen Eigenschaften des zu untersuchenden Gewebes. So führen z.B. starke lokale Unterschiede der magnetischen Suszeptibilität zu deutlichen Veränderungen im lokalen Magnetfeld innerhalb des statischen Magnetfelds des MR-Tomographen, und dadurch zu Veränderungen in der Kernspinresonanz [6]. Dies führt wiederum in Gradienten- und Spin-Echo-Sequenzen der MR-Bildgebung zu entsprechend geänderten Relaxationszeiten (T_2^* respektive T_2) und den dazu inversen Relaxationsraten (R_2^* respektive R_2). Es besteht also eine Verbindung zwischen den geometrischen Eigenschaften der Mikrostruktur und den das gemessene Bildsignal charakterisierenden physikalischen Parametern.

In der vorliegenden Arbeit werden biophysikalische Modelle für die Mikrostrukturbestimmung aus der Spin-Echo-Relaxationszeit und -rate (T_2 bzw. $R_2 = 1/T_2$), sowie des freien Induktionszerfalls mit Zerfallszeit T_2^* entwickelt. Die Modelle benutzen die Beschreibbarkeit der durch die im externen Magnetfeld des MR-Tomographen magnetisierten Strukturen generierten lokalen Magnetfeldinhomogenitäten als Di-

polfelder. Durch den Einschluss dynamischer Diffusionseffekte erweitern diese Arbeiten das Verständnis der MR-Signalentstehung in lokalen inhomogenen Feldern. Die Validierung der Modelle erfolgt über den Vergleich mit MR-Messungen, bei denen mikrostrukturelle Information über histologische, mikroskopische und hochaufgelöste μ CT-Auswertungen zugänglich sind. Mit den entwickelten Methoden können quantitative Aussagen über frühe Veränderungen in Lungenerkrankungen und die mikrovaskuläre Remodellierung in Muskelgewebe nach Nervenverletzungen oder Ischämien getroffen werden.

1.1 Magnetresonanzbildgebung

In einem inhomogenen Magnetfeld wurde von Otto Stern und Walther Gerlach 1922 erstmals die Aufspaltung eines Strahls von Silberatomen beobachtet [7]. Eine Erklärung für die Aufspaltung liefert die Richtungsquantelung der Drehimpulse der Silberatome bzw. die damit assoziierten diskreten magnetischen Dipolmomente. Im Fall von Silberatomen rührt dies vom 5s-Elektron, welches den Gesamtdrehimpuls des Silberatoms bestimmt, so dass sich letzteres wie ein (elektrisch neutrales) Spin-1/2-Teilchen verhält. Der Drehimpuls von Atomkernen (Kernspin) wurde daraufhin 1924 von Wolfgang Pauli postuliert [8] und das für Protonen damit verbundene Dipolmoment wurde erstmals in Arbeiten von Frisch und Stern [9] und Estermann [10] mit der Stern-Gerlach-Methode beschrieben. Felix Bloch, ein ehemaliger Assistent von Wolfgang Pauli, konnte 1946 unabhängig von und etwa zeitgleich mit der Arbeitsgruppe von Edward Mills Purcell die Kernspinresonanz in Festkörpern nachweisen [11–13].

Die Signalgebung der MR-Bildgebung beruht im Wesentlichen auf den Spin-Eigenschaften der Moleküle des menschlichen Körpers und damit insbesondere auf Wassermolekülen bzw. den darin enthaltenen Wasserstoffatomen, da der menschliche Körper zu großen Teilen aus Wasser besteht. Freie Elektronen mit Spin 1/2 kommen im menschlichen Körper hingegen nicht vor und spielen damit in der MR-Tomographie keine Rolle. Quantenmechanisch ist der Erwartungswert des Operators des magnetischen Dipolmoments eines Atomkerns $\langle \boldsymbol{\mu} \rangle$ nach dem Wigner-Eckart-Theorem proportional zum Erwartungswert des Gesamtdrehimpulses bzw. Kernspins $\langle \mathbf{I} \rangle$, so dass sich das magnetische Moment als das Maximum des Erwartungswerts $\langle \boldsymbol{\mu} \rangle = \gamma \langle \mathbf{I} \rangle$ ergibt [14, 15]. Die Konstante γ steht dabei für das kernspezifische gyromagnetische Verhältnis. In dieser Arbeit werden nur Wasserstoffkerne bzw. Protonen betrachtet mit einem gyromagnetischen Verhältnis von $\gamma = 2,677 \cdot 10^8$ C/kg [16].

1.1.1 Bewegungsgleichung der magnetischen Momente von spintragenden Teilchen im externen Magnetfeld

Für die Komponenten des Kernspins \mathbf{I} gelten die Vertauschungsregeln $[I_i, I_j] = i\hbar\epsilon_{ijk}I_k$ und $[\mathbf{I}^2, I_i] = 0$ für alle i , und für die gemeinsamen Eigenzustände $|Im\rangle$ der Operatoren \mathbf{I}^2 und I_z mit den Quantenzahlen I und m ($-I \leq m \leq I$) gilt weiter

1 Einleitung

$\mathbf{I}^2 |Im\rangle = \hbar^2 I(I+1) |Im\rangle$ und $I_z |Im\rangle = \hbar m |Im\rangle$, wobei nach konventionellem Vorgehen als Raumrichtung des Drehimpulses die z -Richtung ausgewählt wurde. Die Konstante \hbar ist das Planck'sche Wirkungsquantum und I kann halb- oder ganzzahlige nichtnegative Werte annehmen ($I = 1/2$ für Protonen). Ausgehend von der klassischen potentiellen Energie $V(t) = -\mathbf{B}(t) \cdot \boldsymbol{\mu}(t)$ eines Atomkerns mit Kernspin \mathbf{I} im äußeren Magnetfeld $\mathbf{B}(t)$ ergibt sich nach dem Korrespondenzprinzip für die Zeitentwicklung des Hamiltonoperators H :

$$H(t) = -\gamma \mathbf{B}(t) \cdot \mathbf{I}(t). \quad (1.1)$$

Im Fall eines statischen äußeren Feldes $\mathbf{B}_0 = B_0 \mathbf{e}_z$ folgt für die Zeeman-Energieeigenwerte E_m des Hamilton-Operators $H_0 = -\gamma \mathbf{B}_0 \cdot \mathbf{I}$

$$H_0 |Im\rangle = E_m |Im\rangle = -\gamma \mathbf{B}_0 \cdot \mathbf{I} |Im\rangle = -\gamma \hbar B_0 m |Im\rangle. \quad (1.2)$$

Der energetische Abstand zwischen zwei benachbarten Zuständen mit Spinquantenzahl m und $m+1$ beträgt dann $\Delta E = |E_{m+1} - E_m| = \hbar \gamma B_0 = \hbar \omega_0$. Regt man also Kerne mit Energiequanten der Größe γB_0 an, erhält man die der MR-Bildgebung zugrundeliegende Kernspinresonanz. Die Frequenz ω_0 wird dabei als Larmorfrequenz bezeichnet.

Im Heisenbergbild gilt weiter

$$i\hbar \frac{d}{dt} \mathbf{I}(t) = [\mathbf{I}(t), H(t)] = [\mathbf{I}(t), -\gamma \mathbf{B}(t) \cdot \mathbf{I}(t)], \quad (1.3)$$

woraus mit der Vertauschungsrelation der Komponenten des Kernspins die Zeitentwicklung des magnetischen Moments im Sinne einer klassischen Kreisgleichung folgt:

$$\frac{d}{dt} \langle \boldsymbol{\mu} \rangle(t) = \gamma \langle \boldsymbol{\mu} \rangle(t) \times \mathbf{B}(t). \quad (1.4)$$

Die magnetischen Momente der Protonen sind im externen \mathbf{B} -Feld im thermischen Gleichgewicht entlang der Magnetfeldlinien ausgerichtet. Entsprechend führt die Superposition von N magnetischen Momenten in einem Gewebsvolumen V zu einer meßbaren makroskopischen Kernmagnetisierung $\mathbf{M} = \sum_i \langle \boldsymbol{\mu}_i \rangle$. Beim statischen Magnetfeld \mathbf{B}_0 resultiert dies in $\mathbf{M}_0 = (0, 0, M_0)$ mit

$$M_0 = \frac{N}{V} \langle \mu_z \rangle. \quad (1.5)$$

Aufgrund der thermischen Eigenschaften der Proton-Spin-Systeme mit gegenüber der Dauer eines Kernspinresonanzexperiments sehr schnellen Translationen und Umorientierungen der Teilchen mit Spin lässt sich bei üblichen MR-Tomographie-Feldstärken im Bereich 1 – 3 Tesla und bei Zimmertemperatur die mit den Energie-Eigenzuständen assoziierten Boltzmann-Faktoren entsprechend der Boltzmann-Statistik linear approximieren und man erhält eine lineare Beziehung zwischen Magnetisierung \mathbf{M} und dem statischen Magnetfeld: $\mathbf{M} = \chi_0 \mathbf{B}_0$. Der Proportionalitätsfaktor χ_0 wird als magnetische Suszeptibilität bezeichnet.

1.1.2 Änderung der Magnetisierung unter Anlage eines Störfeldes \mathbf{B}_1

Die Anlage eines äußeren Hochfrequenzfeldes $\mathbf{B}_1(t) = (B_1 \cos(\omega t), B_1 \sin(\omega t), 0)$ mit Larmor-Frequenz $\omega = \omega_0$ führt zu einer resonanten Wechselwirkung des Spinsystems mit dem Feld $\mathbf{B}(t) = \mathbf{B}_0 + \mathbf{B}_1(t)$, die über den Hamilton-Operator $H_1(t) = -2B_1 \cos(\omega t) \cdot \gamma \hbar I_x$ charakterisiert ist. Dieser muss als Störung zum Hamilton-Operator H der Zeeman-Energie in Gleichung (1.2) hinzuaddiert werden. Die Erwartungswerte der Magnetisierung $\mathbf{M}(t)$ lassen sich dann analog zu Gleichung (1.5) mithilfe des Dichteoperators ρ beschreiben

$$M_i(t) = \frac{N}{V} \gamma \hbar \text{Tr} \{ \rho(t) I_i \}, \quad i = x, y, z. \quad (1.6)$$

Die Bewegungsgleichung des Dichteoperators ergibt sich aus dem Hamilton-Operator $H(t) = H_0 + H_1(t)$ mit $\partial_t \rho(t) = -i [\rho(t), H(t)] / \hbar$ und die Zeitentwicklung kann beispielsweise im Dirac-Bild erfolgen. Generell kann die in \mathbf{B}_0 bestehende makroskopische Magnetisierung \mathbf{M}_0 durch temporäre Anlage von resonanten Hochfrequenzfeldern $\mathbf{B}_1(t)$, die senkrecht zu \mathbf{B}_0 rotieren, in andere Richtungen ausgelenkt werden. Dabei bestimmen Stärke B_1 und Ausrichtung des Hochfrequenzfeldes die Rotation des Magnetisierungsvektors. Im rotierenden Bezugssystem wird beispielsweise bei Einstrahlung eines 90° Hochfrequenzpulses die Magnetisierung in die Ebene senkrecht zum statischen Magnetfeld \mathbf{B}_0 , die sogenannte Transversalebene, ausgelenkt und relaxiert nach Ende des Hochfrequenzpulses zurück in den Ausgangszustand. Ein weiterer gebräuchlicher Puls in der Magnetresonanzbildgebung ist der 180° Puls, bei dem die Magnetisierung im rotierenden Bezugssystem an der Transversalebene zu \mathbf{B}_0 gespiegelt wird, so dass sich der longitudinale Anteil der Magnetisierung parallel zu \mathbf{B}_0 umkehrt.

1.1.3 Bloch-Gleichungen

Felix Bloch konnte zeigen, dass der Übergang des durch einen 90° Puls angeregten Spinsystems zurück in den Gleichgewichtszustand monoexponentiell verläuft; der Zerfall der Quermagnetisierung, (M_x, M_y) , und der Wiederaufbau der Longitudinalmagnetisierung, M_z , wird dabei durch die phänomenologischen Bloch-Gleichungen beschrieben [11]:

$$\frac{d}{dt} \mathbf{M} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B} - \text{diag} (T_2^{-1}, T_2^{-1}, T_1^{-1} [1 - M_0/M_z]) \mathbf{M}. \quad (1.7)$$

Die Quermagnetisierung zerfällt demnach exponentiell durch die sogenannte Spin-Spin-Relaxation (bzw. die Wechselwirkung der Spins untereinander) mit der Relaxationszeit T_2 , wohingegen die Longitudinalmagnetisierung zurück in den Ausgangszustand durch die Spin-Gitter-Relaxation (bzw. die Wechselwirkung der Spins mit der Umgebung) mit der Relaxationszeit T_1 relaxiert. Der Zerfall der Transversalmagnetisierung wird freier Induktionszerfall genannt und kann in der Form einer induzierten Spannung in einer Detektorspule gemessen werden.

1.1.4 Ortsabhängige lokale Magnetisierung und Resonanzfrequenzverteilung

Diese intrinsischen Relaxationszeiten gelten für ein System isochromatischer Spins, d.h. alle betrachteten Spins präzedieren mit der Larmorfrequenz $\omega_0 = \gamma B_0$. Generell sind jedoch die magnetischen Eigenschaften eines biologischen Gewebes inhomogen, d.h. die Magnetisierung ist ortsabhängig. Innerhalb eines MR-Voxels hat man also ortsabhängige Magnetisierungen $m(\mathbf{r}, t)$, deren Superposition zur lokalen Magnetisierung im MR-Voxel mit Volumen V führt:

$$M(t) = \int_V d^3\mathbf{r} m(\mathbf{r}, t). \quad (1.8)$$

Das assoziierte Induktionsfeld ist ebenso ortsabhängig: $B_z(\mathbf{r}) = B_0 + \delta B_z(\mathbf{r})$. Dies führt zu einer lokalen Verteilung von Resonanzfrequenzen, $\omega(\mathbf{r}) = \gamma \cdot \delta B_z(\mathbf{r})$, die wiederum eine zusätzliche Dephasierung der Spins bewirken. Nimmt man den lokalen Frequenz-Offset $\omega(\mathbf{r})$ als Ausgangspunkt für ein mit dieser Frequenz rotierendes Bezugssystem, so lassen sich die Bloch-Gleichungen auf die transversale Komponente der Magnetisierung reduzieren, die im Folgenden mit $m(\mathbf{r}, t) = m_x(\mathbf{r}, t) + i m_y(\mathbf{r}, t)$ zusammengefasst wird. Dadurch erhält man

$$\frac{\partial}{\partial t} m(\mathbf{r}, t) = \left[-i\omega(\mathbf{r}) - \frac{1}{T_2} \right] m(\mathbf{r}, t). \quad (1.9)$$

Die lokale Verteilung der Resonanzfrequenzen $\omega(\mathbf{r})$ führt also zu einer zusätzlichen Dephasierung der Spins, womit das Signal der Quermagnetisierung schneller als durch die der Spin-Spin-Wechselwirkung geschuldeten reinen T_2 -Relaxation zerfällt. In monoexponentieller Näherung bezeichnet man die Zerfallszeit des freien Induktionszerfalls als T_2^* . Die zusätzliche Dephasierung erzeugt eine (rein reale) Frequenzverteilung $p(\omega)$, die sich aus der Magnetisierung $M(t)$ ergibt:

$$p(\omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dt M(t) e^{-i\omega t}. \quad (1.10)$$

In vielen Anwendungen ist es hilfreich, diese Frequenzverteilung zu betrachten. Beispielsweise ergibt sich für ein Lorentzförmiges Profil der Frequenzverteilung mit

$$p(\omega) = \frac{T_2'}{\pi} \frac{1}{1 + [\omega T_2']^2} \quad (1.11)$$

der Zusammenhang

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}. \quad (1.12)$$

Die Relaxationszeit T_2' charakterisiert dabei die Stärke der Magnetfeldinhomogenität [17].

1.1.5 Freier Induktionszerfall, Spin-Echo und Ortskodierung

Um den freien Induktionszerfall als Bild auszulesen bedarf es einer Ortskodierung, die man über das Schalten magnetischer Feldgradienten erhält mit: $B_z(\mathbf{r}) = B_0 + \mathbf{G} \cdot \mathbf{r}$. Unter dem Einfluss des Gradienten präzediert die Quermagnetisierung dann mit dem Winkel $\phi(\mathbf{r}) = \gamma[\mathbf{G} \cdot \mathbf{r}]t$, d.h. die Ortsinformation ist im Phasenwinkel ϕ kodiert. Bei z.B. äquidistanten Veränderungen des Gradienten und konstanter Einschaltedauer T_G erhält man also

$$\phi(\mathbf{r}) = [\gamma\mathbf{G} \cdot \mathbf{r}]T_g = \mathbf{k} \cdot \mathbf{r}, \quad (1.13)$$

wobei der Vektor \mathbf{k} als Ortsfrequenz bezeichnet wird. Ein Abschalten dieses sogenannten Phasenkodiergradienten führt dann dazu, dass die Spins mit ortsabhängigem Phasenwinkel, aber den initialen, ortsunabhängigen Larmorfrequenzen um die \mathbf{B}_0 -Feldrichtung präzedieren. Eine Messung des freien Induktionszerfalls mit unterschiedlichen Phasenkodierungen zu jeweils einem bestimmten Zeitpunkt erlaubt schließlich über eine diskrete Fourier-Transformation des gemessenen Signal Datensatzes die Projektion des Objektes auf die Richtung des Gradienten als Bilddarstellung. In analoger Weise erfolgt bei der Frequenzkodierung durch Schalten eines Auslesegradienten eine Ortskodierung der Frequenzen mit $\omega(\mathbf{r}) = \gamma[\mathbf{B}_0 + \mathbf{G} \cdot \mathbf{r}]$, mit der schließlich eine Signalabtastung des freien Induktionszerfalls in äquidistanten Zeitschritten erfolgen kann, die wiederum über eine diskrete Fourier-Transformation des gemessenen Datensatzes in einer Projektion des Bildobjektes auf die Richtung des Auslesegradienten resultiert.

Erfolgt nach dem 90° Anregungspuls zum Zeitpunkt $TE/2$ ein 180° Anregungspuls, so wird die Magnetisierung der Spins, die unmittelbar nach dem 90° Puls noch phasenkohärent sind und danach dephasieren, an der Richtungsachse der Quermagnetisierung gespiegelt, siehe auch Abbildung 1.1. Dadurch kommt es zu einer Rephasierung der Spins mit Maximum zum Zeitpunkt TE , der Echozeit. Dieses Spin-Echo zerfällt daraufhin wieder wie das ursprüngliche Signal des freien Induktionszerfalls mit der Relaxationszeit T_2^* . Die Amplitude des Spin-Echos ist jedoch unabhängig von den Magnetfeldinhomogenitäten $\delta B_z(\mathbf{r})$ und wird bestimmt durch die Relaxationszeit T_2 .

1.1.6 Spin-Echo-Sequenz

Bei der Spin-Echo-Sequenz schaltet man typischerweise zunächst einen Gradienten in Richtung des Magnetfeldes, um selektiv Objektschichten anzuregen. Die Schichtspezifische Ortsinformation wird dann über die kombinierte Anwendung von orthogonal zueinander stehenden Gradienten angewandt: einen n -fach in unterschiedlicher Stärke geschalteten Phasenkodiergradienten (zur Kodierung der Ortsfrequenzen k_n) sowie einen jeweils anschließend geschalteten Auslesegradienten unter dem das Resonanzsignal m -fach ausgelesen wird. Die daraus resultierenden $n \cdot m$ Messpunkte $S(k_n, t_m)$ kann man über eine 2D-Fourier-Transformation in das MR-Bild der selektiv angeregten Schicht überführen, siehe auch Kapitel 11 in [19].

1 Einleitung

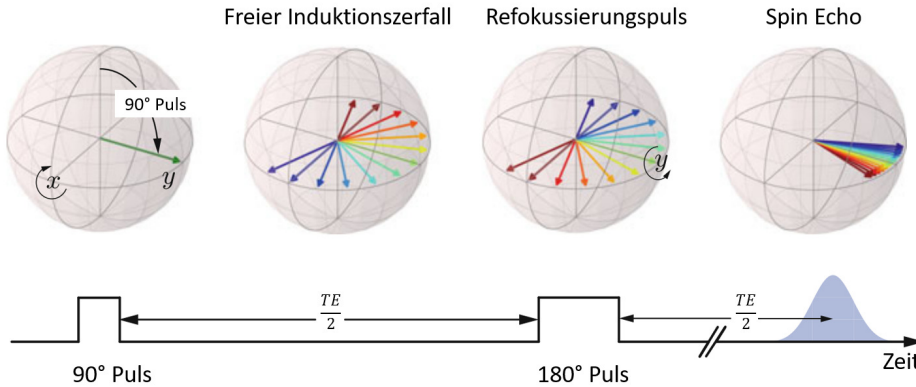


Abbildung 1.1: Prinzip der Spin-Echo-Pulssequenz. Zunächst lenkt ein 90° Puls die Spins der mit der Larmor-Frequenz um die externen Magnetfeldlinien (in z -Richtung) rotierenden Teilchen in die Transversalebene. Nach dem freien Induktionsabfall und einer Wartezeit von $TE/2$ (TE: Echozeit) dreht ein 180° Puls die Spins um die y -Achse und invertiert die relative Phasenverschiebung der Spins untereinander. Schließlich fokussiert sich nach einer Zeit $TE/2$ das Spin-Ensemble neu und es entsteht ein Spin-Echo. Adaptiert nach [18].

1.1.7 Carr-Purcell-Meiboom-Gill Sequenz

Bei der sogenannten Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) Sequenz werden nach einem 90° und einem 180° Puls weitere 180° Refokussierungspulse in festen zeitlichen Abständen τ_{180} geschaltet, siehe Abbildung 1.2. Die dadurch entstehenden multiplen Spin-Echos besitzen eine Amplitude, die mit der T_2 -Relaxation abfällt. Die Messung der Spin-Spin-Relaxation wurde ursprünglich von Carr und Purcell zunächst ohne 90° Puls vorgeschlagen [20] und von Meiboom und Gill schließlich um diesen erweitert [21]. Die bildgebende Variante der CPMG-Sequenz ist die Turbo-Spin-Echo-Sequenz, die als *Rapid acquisition with relaxation enhancement* (RARE) von Hennig et al. 1986 entwickelt wurde [22] und bis heute eine breite Anwendung in der klinischen Routine besitzt. Dabei erfolgt vor jedem Spin-Echo eine erneute Ortskodierung durch einen Phasenkodiergradienten, die mit einem dazu invertierten Gradienten im Anschluss wieder aufgehoben wird.

1.1.8 Gradienten-Echo

Während einer Gradienten-Echo-Sequenz wird das gemessene Signal ausschließlich durch die Umkehrung von Gradienten erzeugt, in dem zum Zeitpunkt $TE/2$ in der Regel kombiniert der Schichtauswahl- und Auslesegradient invertiert werden: die durch beide Gradienten zuvor hervorgerufene Dephasierung wird dadurch kompensiert und es ergibt sich zum Zeitpunkt TE das sogenannte Gradienten-Echo in der

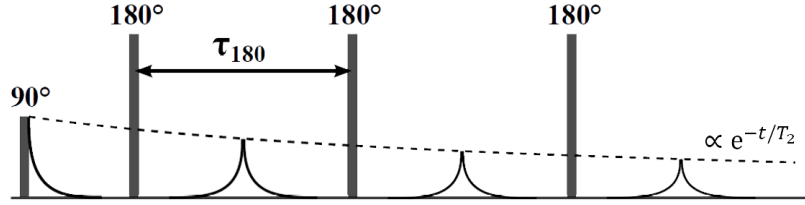


Abbildung 1.2: Prinzip der Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMT) -Pulssequenz. Nach einem 90° Puls folgen in gleichen zeitlichen Abständen (τ_{180} : Interecho-Zeit) mehrere 180° Pulse. Die Echos erheben sich dann zwischen den 180° Pulsen und die Amplitude der Echos fällt exponentiell mit der Zerfallsrate T_2^{-1} ab. Adaptiert nach [23].

Mitte der Auslesephase [19]. Die Amplitude des Gradienten-Echos zerfällt dabei mit der Relaxationszeit T_2^* [24, 25], d.h. der freie Induktionszerfall kann mit dem Gradienten-Echo gemessen werden. Aus diesem Grund werden beide Bezeichnungen oft synonym verwendet.

1.2 Diffusion um Mikrostrukturen

1.2.1 Die Bloch-Torrey-Gleichung

In den Bloch-Gleichungen (1.9) zur Beschreibung der zeitlichen Veränderung der Quermagnetisierung wird von einer statischen Verteilung der spintragenden Teilchen ausgegangen. In biologischen Geweben kommt es aber in der Regel durch diffusive Prozesse zu Positionsveränderungen der Moleküle, dies entspricht der erstmals von Brown beschriebenen Molekularbewegung [26]. Der Einfluss der Diffusion auf die Zeitentwicklung der Quermagnetisierung wurde von Torrey 1956 als zusätzlicher Diffusionsterm $D\nabla^2 m(\mathbf{r}, t)$ mit Diffusionskonstante D und Laplace-Operator Δ in die Bloch-Gleichungen aufgenommen [27]:

$$\frac{\partial}{\partial t} m(\mathbf{r}, t) = \left[D\Delta - i\omega(\mathbf{r}) - \frac{1}{T_2} \right] m(\mathbf{r}, t). \quad (1.14)$$

Eine typische Diffusionskonstante für freie Wassermoleküle in biologischem Gewebe ist $D \approx 2 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ [28]. Nach $t = 1 \text{ s}$ entspricht dies einer Diffusionslänge von ca. $\sqrt{2Dt} \approx 63,25 \mu\text{m}$ bzw. die Strecke von $10 \mu\text{m}$ wird von einem Wassermolekül in ca. 25 ms durchlaufen.

Die Bloch-Torrey-Gleichung (1.14) als partielle Differentialgleichung zweiter Ordnung entspricht der Schrödingergleichung, jedoch für ein rein imaginäres Potential. Der Bloch-Torrey-Operator $D\Delta - i\omega(\mathbf{r}) - 1/T_2$ ist dabei nicht-Hermitesch und die Eigenwerte sind in der Regel komplex, wie z.B. in der nicht-Hermiteschen Quantenmechanik behandelt [29, 30].

1.2.2 Mikroskopischer Störkörper im Magnetfeld

Im klinischen Alltag werden meist MR-Tomographie-Sequenzen mit einer T_1 -, T_2 - oder gemischten T_1 und T_2 -Wichtung benutzt, bei denen Kontraste in biologischem Gewebe für makroskopische Strukturen, d.h. Strukturen > 1 mm, entstehen. Kleinere Strukturen bzw. Gradienten der magnetischen Suszeptibilität beeinflussen zwar das Magnetfeld in einem MR-Bildvoxel und damit den gemessenen Zerfall der Quermagnetisierung, in den gewichteten Sequenzen können sie jedoch nicht quantitativ erfasst werden. Diese mikroskopisch kleinen Störkörper (andere Autoren sprechen auch von mesoskopisch kleinen Störkörpern, da die Bezeichnung mikroskopisch kleiner Objekte gerne für Strukturen $< 1 \mu\text{m}$ verwendet wird) bilden die Gewebsmikrostruktur, z.B. in Form von kleinen Gefäßen, sogenannten Kapillaren, die u.a. deoxygeniertes Blut transportieren, oder mikroskopisch kleinen Eisenablagerungen. In beiden Beispielen besteht eine Differenz der den Strukturen inhärenten magnetischen Suszeptibilität zum umgebenden Gewebe: so hat deoxygeniertes Blut aufgrund des im Hämoglobin gebundenen Eisens paramagnetische Eigenschaften, ebenso wie in Zellen vakuolisierte Eisenoxidpartikel [6]. Die durch solche Objekte verursachte lokale Störung des Magnetfeldes resultiert in einer Magnetfeldinhomogenität, deren Beschaffenheit von der Objektmorphologie abhängt und damit den MR-Signalzerfall in jeweils charakteristischer Weise beeinflusst.

Die magnetische Suszeptibilität ist die Eigenschaft eines Materials, in einem externen Magnetfeld dieses zu verstärken oder zu schwächen. Die magnetische Flussdichte \mathbf{B} in einem magnetischen Material mit Suszeptibilität χ_i ist demnach $\mathbf{B} = \mu_0[1 + \chi_i]\mathbf{H}$, wobei \mathbf{H} die magnetische Feldstärke und μ_0 die magnetische Permeabilität des Vakuums darstellen. Nimmt man weiter für ein beliebig geformtes magnetisches Objekt G in einem MR-Bildvoxel eine magnetische Suszeptibilität χ_i und für das umgebende Medium die Suszeptibilität χ_e an, so entsteht am Übergang von Objekt zu Medium ein Suszeptibilitätssprung $\Delta\chi = \chi_i - \chi_e$, siehe Abbildung 1.3. Fließen im Objekt G keine Ströme (d.h. Stromdichte $\mathbf{j} = 0$), so lässt sich über die Maxwellgleichungen $\text{div } \mathbf{B} = 0$ und $\text{rot } \mathbf{H} = 0$ mit magnetischer Feldstärke \mathbf{H} ein geeignetes skalares Potential ϕ finden, für das $\mathbf{H} = -\nabla\phi$ gilt und, aufgrund der Beziehung $\mathbf{B} = \mu_0[\mathbf{H} + \mathbf{M}]$ folgt der Zusammenhang zwischen Magnetisierung \mathbf{M} und dem gesuchten Potential ϕ als $\Delta\phi = \text{div } \mathbf{M}$ analog zur Poisson-Gleichung der Elektrostatik. Bei einem homogen in z -Richtung magnetisierten Körper mit $\mathbf{M}(\mathbf{r}') = M_0\mathbf{e}_z$ lässt sich das Potential $\phi(\mathbf{r})$ darstellen als

$$\phi(\mathbf{r}) = -\frac{M_0}{4\pi} \frac{\partial}{\partial z} \int_G \frac{d^3\mathbf{r}'}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|}, \quad (1.15)$$

und $\omega(\mathbf{r})$ folgt aus $\omega(\mathbf{r}) = \gamma\mathbf{B}(\mathbf{r}) = -\gamma\mu_0\nabla\phi(\mathbf{r})$.

Für einen MR-Voxel mit einer intrinsischen Suszeptibilitätsverteilung $\chi(\mathbf{r})$ ergibt sich schließlich der Frequenz-Offset für die lokale Änderung $\delta B_z(\mathbf{r})$ des Magnetfeldes mit $\omega(\mathbf{r}) = \gamma \cdot \delta B_z(\mathbf{r})$ als die Faltung zwischen der Suszeptibilitätsverteilung und (unter Vernachlässigung von Termen höherer Ordnung) dem Dipolfeld-Kernel $\mathcal{D}(\mathbf{r})$

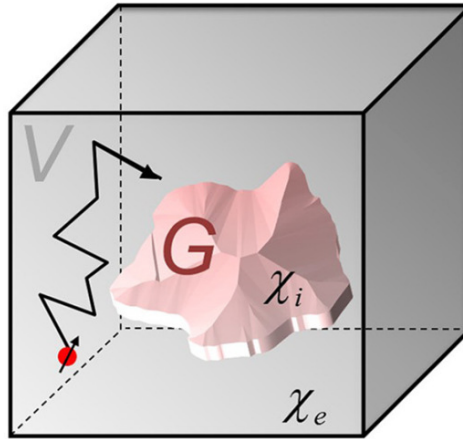


Abbildung 1.3: Magnetisiertes Objekt G mit magnetischer Suszeptibilität χ_i im umgebenden Medium mit Suszeptibilität χ_e im MR-Bildvoxel V . Zudem dargestellt ist ein um G diffundierendes spintragendes Teilchen. Das Objekt G erzeugt im äußeren Magnetfeld eines MR-Tomographen eine lokale Magnetfeldinhomogenität. Der lokale Frequenz-Offset, der dadurch erzeugt wird, wird in Gleichung (1.16) beschrieben und hängt von der Suszeptibilitätsdifferenz $\chi_i - \chi_e$ ab. Adaptiert nach [31]. Copyright: Creative Commons Attribution (CC-BY) license.

als:

$$\omega(\mathbf{r}) = \gamma B_0 [\chi(\mathbf{r}) * \mathcal{D}(\mathbf{r})], \quad (1.16)$$

wobei $\mathcal{D}(\mathbf{r}) = [3 \cos^2(\theta) - 1]/r^3$ in Kugel-Koordinaten angegeben ist. Damit gibt es über die Bloch-Torrey-Gleichung (1.14) einen direkten Zusammenhang zwischen den in $\chi(\mathbf{r})$ kodierten Mikrostrukturparametern des magnetischen Störkörpers und der Zeitentwicklung der Magnetisierung in einem MR-Voxel, bzw. aus dem im MR-Experiment gemessenen Signalverlauf lassen sich prinzipiell die Mikrostruktureigenschaften des der dem MR-Voxel inhärenten Magnetfeldinhomogenität generierenden Störkörpers bestimmen.

Das Blutgefäß im Magnetfeld

Der menschliche Körper wird über den Blutkreislauf mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt, wobei das Blut in der Lunge den Sauerstoff aufnimmt und in peripheren Kapillaren wieder abgibt. Gewebe mit höherem Bedarf an Nährstoffen und Sauerstoff haben eine besonders ausgeprägte Vaskularisierung, wie z.B. das Gehirn. Pathologische Prozesse wie maligne Raumforderungen können die Anordnung der Gefäße zerstören, aber auch zu einer verstärkten Gefäßneubildung führen, um die Tumerversorgung zu gewährleisten. Gerade die mikrovaskuläre Proliferation kann oft ein wichtiger Anhaltspunkt für ein aktiv voranschreitendes Tumorgeschehen sein, wie beim Glioblastoma multiforme [32]. Die dafür verantwortlichen kleinen Gefäße bzw.

Kapillaren mit einem Gefäßdurchmesser von in der Regel kleiner als $50 \mu\text{m}$ werden in der klinischen Routine nicht aufgelöst, sondern sind in der MR-Bildgebung Bestandteil eines Bildgebungsvoxel mit einer Kantenlänge von ca. $500 - 1000 \mu\text{m}$.

Pauling und Coryell konnten erstmals 1936 zeigen, dass die magnetischen Eigenschaften von Blut von deren Oxygenierungsstatus abhängen: so ist das den Sauerstoff bindende Hämoglobin als Blutbestandteil im deoxygenierten Zustand paramagnetisch, im oxygenierten Zustand jedoch diamagnetisch [33]. Eine erste Beschreibung des MR-Signals um coaxiale konzentrische Zylinder, die Flüssigkeiten mit unterschiedlicher Suszeptibilität enthalten, wurde von Reilly und Kollegen 1955 durchgeführt: damit gelang der Nachweis einer magnetischen Feldinhomogenität im ringförmigen Kompartiment des äußeren Zylinders [34]. Erste MR-Untersuchungen von Blutgefäßen *in vivo* erfolgten durch Ogawa und Kollegen 1990 am Mäusehirn, bei dem die im Gradienten-Echo-Bild beobachteten schwarzen Linien als Gefäße gedeutet wurden [35]. Als Ursprung wurde der Suszeptibilitätssprung zwischen blutgefülltem Gefäß und umliegendem Gewebe und die durch die damit verbundene Magnetfeldinhomogenität veränderte Spin-Dephasierung im MR-Experiment hypothesisiert und schließlich durch die Insufflation von Gasen mit unterschiedlichem Sauerstoffgehalt experimentell bestätigt. Diese Ergebnisse sind die Grundlage der funktionellen MR-Bildgebung bzw. der BOLD (*blood oxygen level dependent*) Bildgebung [36].

Erste MR-Signalsimulationen wurden ebenfalls von Ogawa durchgeführt [37], sowie von Weisskopf *et al.* [38]. Für die Feldverteilung um und im Zylinder mit definierter isotroper Suszeptibilität χ_i , der gegenüber dem externen \mathbf{B}_0 -Feld um den Winkel θ gekippt ist, und von einem homogenen Medium mit Suszeptibilität χ_e umgeben ist, gilt dabei

$$\omega(r, \phi) = \begin{cases} \delta\omega \frac{R^2}{r^2} \cos(2\phi) & r \geq R \\ \delta\omega [\cos^2(\theta) - \frac{1}{3}] & r < R \end{cases}, \quad (1.17)$$

mit Polarkoordinaten $\mathbf{r} = (r, \phi)$, dem Radius des Zylinders R und $\delta\omega = \gamma B_0 \Delta\chi \sin^2(\theta/2)$ als charakteristische Dipolfeldstärke, die von der Suszeptibilitätsdifferenz $\Delta\chi = \chi_i - \chi_e$ abhängt. Generell ist für blutgefüllte Gefäße die Suszeptibilitätsdifferenz zwischen Gefäßinnerem und Umgebung vom Anteil des oxygenierten Blutes Y am Gesamtblut abhängig [39]: $\Delta\chi = \chi_{\text{do}} \text{Hct} [1 - Y]$, wobei $\chi_{\text{do}} = 3.39 \text{ ppm}$ [40] und Hämatokrit $\text{Hct} \approx 0.4$ [17]. Die simulierte Feldverteilung um ein zylindrisches Blutgefäß ist in Abbildung 1.4 dargestellt.

Suszeptibilitätseffekte in der MR-Lungenbildgebung

Der Sauerstoffaustausch in der menschlichen Lunge findet in den Alveolen statt, d.h. in sehr kleinen Bläschen mit einer Größe von ca. $100 - 200 \mu\text{m}$, in deren Wand sich die Kapillaren befinden, die den Sauerstoff in die Blutversorgung aufnehmen. Während der Einatmung füllen sich die Alveolen mit zusätzlicher Luft und blähen sich dadurch auf, beim Ausatmen ziehen sich die Alveolen zusammen und die mit Kohlenstoffdioxid angereicherte Luft wird abgegeben. Der deutlich kürzere freie Induktionszerfall

Abbildung 1.4: Lokale Magnetisierung $m(\mathbf{r}, t)$ um eine Kapillare mit Radius $R = 1 \mu\text{m}$ zum Zeitpunkt $t = 5 \text{ s}$ bei einer Diffusion von $D = 1 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ und einer Suszeptibilitätsdifferenz von $\Delta\chi = 4/[\gamma B_0]$ mit $B_0 = 3 \text{ T}$. Der Betrag der Magnetisierung, $|m(\mathbf{r}, t)|$, ist entlang der z -Achse aufgetragen; die Farben repräsentieren die Phase von $m(\mathbf{r}, t)$ (blau: $\arg(m(\mathbf{r}, t)) = -\pi/2$, rot: $\arg(m(\mathbf{r}, t)) = \pi/2$). Adaptiert nach [41].
Copyright notice: The original figure has been removed from this online version of the dissertation.

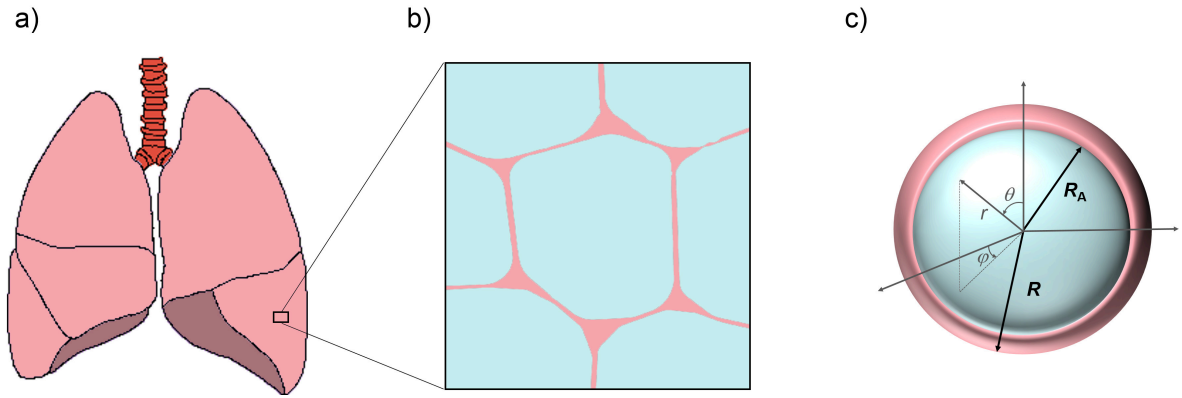


Abbildung 1.5: Alveoli im peripheren Lungengewebe. (a) Menschliche Lungenflügel und (b) Ausschnitt aus dem peripheren Lungengewebe mit lufthaltigen Alveolen. Die Alveolen sind von einer dünnen Gewebsschicht umgeben, in welcher sich die Blutgefäße befinden, die den Sauerstoff gewährleisten. Der zentrale Alveolus kann als Querschnitt eines rhombischen Dodecahedrons bzw. einer Wigner-Seitz-Zelle aufgefasst werden. (c) Genäherte sphärische Darstellung des zentralen Alveolus mit Radius R_a und umgebender Gewebsschicht mit Dicke $d = R - R_a$. Aus [48]. Copyright: Creative Commons Attribution (CC-BY) license.

in luftgefüllten Lungen gegenüber weitgehend kollabiertem Lungengewebe kann auf die Suszeptibilitätseffekte an der Luft-Gewebs-Grenze der Alveolen zurückgeführt werden [42, 43]: der magnetische Fluss von Luft in das diamagnetische Gewebe wird an diesem Übergang beeinträchtigt und führt zu einer inhomogenen Verbreiterung der Fourier-Transformation des freien Induktionszerfalls, des sogenannten Kernspinresonanz-Linienspektrums. Aufgrund der suszeptibilitätsbedingten asymmetrischen Linienverbreiterung kommt es zu einem Verschmieren und Signalverlust des MR-Bildes. Auf der anderen Seite kann der Suszeptibilitätseffekt genutzt werden, um Mikrostruktureigenschaften auszulesen, wie auch schon bei der Gefäßbildgebung. Dies hat klinisch insbesondere Relevanz bei der Früherkennung von fibrotischen Lungenerkrankungen, bei denen die lufthaltigen Alveoli zunehmend durch Bindegewebe ersetzt werden. Erste Simulationen zum Einfluss der Suszeptibilität auf die Linienverbreiterung wurden in [44–47] ausgeführt.

Für die Berechnung des freien Induktionszerfalls wurden bisher verschiedene Lungenstrukturmodelle angenommen, darunter das sphärische-Schalen-Modell [44], das kubische-Schalen-Modell [45], das Azinus-Alveolus-Modell [49, 50] und das Wigner-Seitz-Modell [42, 46, 51–53]. Beim sphärische-Schalen-Modell ergibt sich für einen Alveolus das magnetische Feld aus der Subtraktion von zwei Kugeln mit Radius R und R_a , wobei R_a die Entfernung von Alveolen-Zentrum zur Luft-Gewebs-Grenze angibt und $R = R_a + d$ mit der Gewebsdicke d , siehe auch Abbildung 1.5. Der daraus resultierende Frequenzsprung für spintragende Teilchen am Ort $\mathbf{r} = (r, \theta, \phi)$ in der

Schale $R_A \leq r \leq R$ folgt als:

$$\omega(\mathbf{r}) = \omega(r, \theta) = \delta\omega R_A^3 \frac{3 \cos^2(\theta) - 1}{r^3}, \quad (1.18)$$

mit $\delta\omega = \gamma B_0 \Delta\chi/3$, wobei $\Delta\chi$ die Suszeptibilitätsdifferenz zwischen Luft und Gewebe angibt. Analoge Betrachtungen gelten für das kubische-Schalen-Modell. Ein entscheidender Nachteil des sphärischen-Schalen-Modells ist, dass aufgrund der Packung von nicht-überlappenden Kugeln eine maximale Packungsdichte von ca. 0,74 erreicht wird [54], wobei im (gesunden) Lungengewebe Verhältnisse von Luft zu Gesamtvolumen (also Luft und Gewebe) von ca. 0,85 gelten [53, 55]. Dies wird mit dem Wigner-Seitz-Modell umgangen, bei dem eine Polyeder-Form für die Alveoli angenommen wird und deren Anordnung in Analogie zur Kristallgitter-Konstruktion durch eine Wigner-Seitz-Zelle erfolgt. Der Unterschied zum Konstrukt der Festkörperphysik ist lediglich die Wand der Zelle mit Dicke d , die aus der Gewebeschicht besteht. Mit dieser Methode lassen sich mit Variation von d beliebig hohe alveoläre Packungsdichten erreichen [47].

1.3 Quantitative MRT der Mikrovaskulatur und pulmonalen Mikrostruktur

1.3.1 Gefäßnetzwerke

Nach der Beschreibung des BOLD-Effekts durch Ogawa *et al.* [39] gab es eine Vielzahl an Publikationen zur analytischen, aber auch numerischen bzw. phänomenologischen Beschreibung des freien Induktionszerfalls und des Spin-Echos um Kapillaren. Allen Modellen gemein ist dabei der Zylinder als Ausgangspunkt für die Darstellung eines Blutgefäßes und die Abhängigkeit des MR-Signalzerfalls von der Größe der Gefäße, deren Oxygenierung und der Dichte der Gefäße in einem zu analysierenden MR-Voxel. In einer wegweisenden Arbeit von Yablonskiy und Haacke wurde erstmals das MR-Signal für eine randomisierte Anordnung von parallelen Kapillaren beschrieben, allerdings ohne auf Effekte der Diffusion von spintragenden Teilchen einzugehen [56]. Der Grenzwert vernachlässigbarer Diffusion wird auch als statische Dephasierung bezeichnet und beschreibt die Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung für $D = 0$. Diese Lösung gilt v.a. für Gefäße, deren Radius größer ist als die während der Messzeit typische Diffusionslänge von spintragenden Teilchen, so dass Diffusionseffekte keine Rolle spielen. Gleichzeitig müssen für die Beschreibung des Signalzerfalls in einem MR-Voxel genügend Gefäße in einem Bildvoxel vorliegen, so dass die Näherung nach Yablonskiy Gültigkeit besitzt [56]; insgesamt gilt das Regime der statischen Dephasierung also für Gefäße mit einem Radius von ca. $50 \mu\text{m} - 200 \mu\text{m}$.

Für kleinere Gefäßradien spielen Diffusionseffekte eine Rolle, d.h. insbesondere für Kapillaren mit Radien $< 10 \mu\text{m}$. Erste numerische Arbeiten konnten zeigen, dass die Relaxationsraten für Spin-Echo und Gradienten-Echo durch Diffusionseffekte deutlich vom monoexponentiellen Zerfall abweichen, v.a. für Radien $< 2,5 \mu\text{m}$

[57]. Weitere Arbeiten konnten dann numerisch mithilfe von Random-Walk-Modellen und Monte-Carlo-Simulationen einen Zusammenhang zwischen der Relaxationszeit im Spin-Echo und Gradienten-Echo und dem Gefäßradius demonstrieren [38, 58]. Anschließend konnten Kiselev und Posse durch Einführung eines diffusionsabhängigen, linearen Näherungsterms in die analytische Lösung der statischen Dephasierung die lokalen Feldvariationen analytisch für den MR-Signalzerfall im Spin-Echo und im freien Induktionszerfall beschreiben [59]. Diese Lösung ist aufgrund der linearen Näherung nur gültig für kleine Werte der Diffusion, d.h. für Gefäße mit Radien $\gtrsim 20 \mu\text{m}$. Diese Näherung wird auch *slow diffusion* Näherung oder *linear local field* Näherung genannt. Eine weitere Näherung wurde von Jensen und Chandra vorgeschlagen, die sogenannte Schwachfeldnäherung: in dieser Näherung wird von kleinen Gefäßgrößen mit entsprechend kleinen oder schwachen resultierenden Feldinhomogenitäten ausgegangen [60]. Dabei spielen demnach Diffusionseffekte eine große Rolle. Gleiches gilt für die Näherung von Sukstanskii und Yablonskiy, die von einer Gauss-Verteilung der Phasen der spintragenden Teilchen ausgehen, die sogenannte Gauss'sche Phasennäherung [61, 62]. Im klassischen freien Induktionszerfall und Spin-Echo sind die Schwachfeldnäherung und die Gauss'sche Phasennäherung identisch. Für CPMG-Sequenzen bzw. im erweiterten Spin-Echo-Experiment wurde in der Arbeit von Jensen und Chandra zudem ein analytischer Ausdruck für die Relaxationsrate $R_2 = 1/T_2$ hergeleitet, der abhängig ist von einer Frequenz-Autokorrelationsfunktion $K(t)$ für den Übergang von einem Spinzustand am Ort \mathbf{r} zu einem Spinzustand am Ort \mathbf{r}_0 , sowie vom Interecho-Abstand τ_{180} [60]:

$$R_2(\tau_{180}) = R_{2,0} + \frac{8}{\pi^2} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{[2m+1]^2} \int_0^{\infty} dt K(t) \cos\left([2m+1]\pi \frac{t}{\tau_{180}}\right), \quad (1.19)$$

wobei $R_{2,0}$ für die intrinsische Relaxationsrate steht und

$$K(t) = \frac{1}{V} \int d^3\mathbf{r} \int d^3\mathbf{r}_0 \omega(\mathbf{r}) p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) \omega(\mathbf{r}_0), \quad (1.20)$$

mit Wahrscheinlichkeitsdichtefunktion $p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t)$, welche die Wahrscheinlichkeit eines spintragenden Teilchens angibt, vom Ort \mathbf{r} zum Ort \mathbf{r}_0 zu diffundieren. Sie erfüllt dabei die Diffusionsgleichung $\partial_t p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) = D\Delta p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t)$ und wird auch als Diffusionspropagator bezeichnet.

Eine analytische Beschreibung des MR-Signalzerfalls, der über alle Diffusions-Regime Gültigkeit besitzt, wurde von Bauer *et al.* entwickelt und beruht auf der sogenannten *strong collision* Näherung bei der der Diffusionsoperator $D\Delta$ in der Bloch-Torrey-Gleichung durch einen einfachen Markov-Operator ersetzt wird, womit die komplexe Diffusionsabhängigkeit in eine skalare Korrelationszeit τ übertragen wird [63, 64]. Diese analytische Beschreibung konnte erfolgreich auf den MR-Signalzerfall, der von einem einzelnen Gefäß herrührt, sowie für eine Gruppe von äquidistanten und parallelen Gefäßen mit gleichem Radius in Analogie zum physiologischen Krogh-Modell hergeleitet werden. Dabei beschreibt das Krogh-Modell die Sauerstoffversorgung um parallele Gefäße, die es erlaubt für spintragende Teilchen,

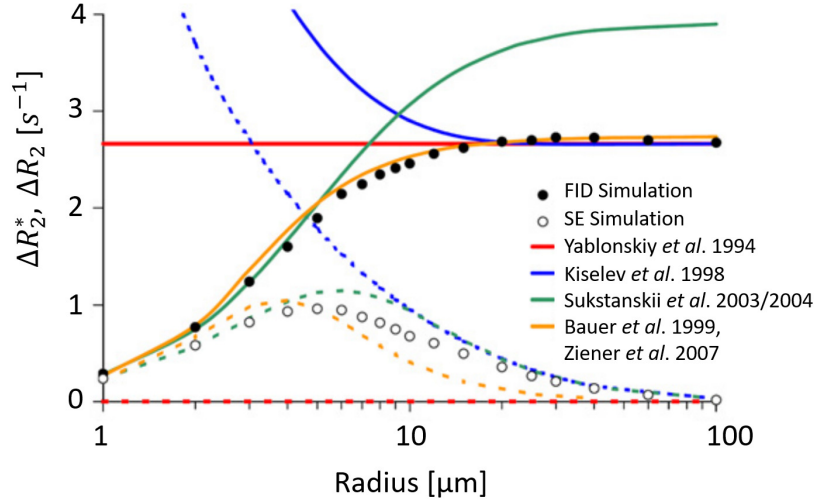


Abbildung 1.6: Relaxationsraten ΔR_2^* und ΔR_2 im Gradienten-Echo- respektive Spin-Echo-Experiment gegenüber dem Gefäßradius in etablierten BOLD-Modellen. Eingabeparameter: Blutsauerstoffanteil 60%, deoxygeniertes Blutvolumen 3%. Adaptiert aus [66].

die über die Grenze eines (fiktiven) äußeren Krogh-Zylinders, der um das (zylindrische) Gefäß angelegt wird, diffundieren, davon auszugehen, diese als an der Wand des Krogh-Zylinders reflektierend anzunehmen (Neumann-Randbedingungen) [65]. Speziell gilt also für den Diffusionspropagator um eine Kapillare mit Radius R im Krogh-Zylinder mit Radius R_k :

$$D \frac{\partial p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t)}{r} \Big|_{r=R, R_k} = 0. \quad (1.21)$$

Damit lässt sich die Betrachtung der Sauerstoffversorgung der Gefäße auf die Betrachtung eines einzelnen Gefäßes reduzieren und in Analogie dazu die Betrachtung des Signalzerfalls für eine Ansammlung von parallelen Kapillaren auf den Signalzerfall um eine Kapillare, der nur durch die Teilchendiffusion innerhalb des Krogh-Zylinders bestimmt wird.

Eine phänomenologische Beschreibung des Signalzerfalls um randomisiert verkippte, und angeordnete zylindrische Gefäße mit unterschiedlichen, einer physiologischen Verteilung folgenden, Radien wurde weiter von Dickson *et al.* beschrieben für den freien Induktionszerfall und das Spin-Echo-Experiment unter Einfluss der Diffusion von spintragenden Teilchen [66]. Damit konnten auch die Validität der bisherigen führenden Modelle hinsichtlich ihrer Radienabhängigkeit aufgezeigt werden. Die verschiedenen Modelle und deren Beschreibung der Abhängigkeit der Relaxationsraten im Spin-Echo und Gradienten-Echo-Experiment von der Größe des Gefäßradius sind in Abbildung 1.6 zusammengefasst.

1.3.2 Peripheres Lungengewebe

In peripherem Lungengewebe kann man genähert von einer regelmäßigen Anordnung der Alveolen ausgehen. Betrachtet man Alveolen dann als Kugel, so lässt sich die Feldverteilung und weiter der Einfluss der Diffusion auf den MR-Signalzerfall analytisch vereinfacht untersuchen. Für einzelne sphärische magnetische Störkörper in Flüssigkeiten wurden die Effekte der Diffusion erstmal von Hwang und Freed, sowie später von Fisel untersucht [57, 67]. Muller zeigte 1991 die Abhängigkeit der Relaxationsrate im Gradienten-Echo-Experiment vom Kugeldurchmesser [68], Weiskoff *et al.* konnten diese Abhängigkeit weiter durch Simulationen im Gradienten-Echo und Spin-Echo-Experiment bestätigen [38]. Jensen und Chandra lieferten schließlich eine analytische Beschreibung des MR-Signalzerfalls für das Spin-Echo-, Gradienten-Echo- und im CPMG-Experiment in der Schwachfeldnäherung [60]. Die von ihnen gefundene Abhängigkeit der Relaxationsrate vom Interecho-Abstand und der Korrelationsfunktion im CPMG-Experiment, siehe Gleichung (1.19), gilt auch für sphärische Störkörper. Damit kann durch unterschiedliche Wahl des Interecho-Abstands die gemessene Relaxationsrate mit der Mikrostrukturinformation verknüpft werden.

In Analogie zum zweidimensionalen Krogh-Modell für zylindrische Gefäße lassen sich auch sphärische Störkörper auf die Betrachtung einer Kugel reduzieren. Dabei gelten für die spintragenden Teilchen die gleichen reflektierenden Randbedingungen an der äußeren Schale wie im Zylinderfall. In diesem Modell konnte der Zusammenhang zwischen Kugelradius, Suszeptibilitätsdifferenz zwischen Kugel und umliegendem Gewebe, sowie Anteil der Kugeln am umliegenden Gewebe mit der Gradienten- und Spin-Echo-Relaxationsrate gezeigt werden [69, 70]. Für Alveolen gelten jedoch andere geometrische Voraussetzungen wie das oben genannte Wigner-Seitz-Modell, sowie ggf. andere Randbedingungen für den Magnetisierungsaustausch an der Luft-Gewebs-Grenzfläche.

Weitere Methoden der pulmonalen Mikrostrukturbestimmung machen sich die unterschiedlichen Diffusionseigenschaften von Helium- und Sauerstoffgasen zu nutze, die unter Einatmung unterschiedliche Relaxationsraten produzieren [49]. Sie sind damit abhängig von der Verfügbarkeit der entsprechenden Gase und von deren Verträglichkeit im menschlichen Körper.

1.4 Überblick über die eigenen Arbeiten

Die vorliegende Dissertation besteht aus sechs Arbeiten, welche die Signalentstehung um Blutgefäße und Alveolen im externen Magnetfeld eines MR-Tomographen unter Berücksichtigung der Diffusion spintragender Teilchen betrachtet. Die erste Arbeit beschäftigt sich mit dem freien Induktionszerfall um eine Kapillare im Krogh-Modell (Publikation I), in der zweiten Arbeit (Publikation II) werden mit der allgemeinen Herleitung der Lösung eines bestimmten Integrals über das Produkt einer Kombination von Bessel-Funktionen und einer Potenzfunktion die mathematischen Grundlagen für die Beschreibung des MR-Signalzerfalls um Kapillaren im CPMG-Experiment entwickelt (Publikation III). Schließlich wird die MR-Signalentstehung

Abbildung 1.7: T_2^* -Karte des Herzmuskels. Mit Pfeilen markiert sind Areale mit reduzierten T_2^* -Relaxationszeiten, die aufgrund der Hintergrundgradienten an der Grenze zwischen Herz- und (luftgefülltem) Lungengewebe entstehen. Dieser Effekt ist im Herzseptum (weiß umrahmtes Areal) nicht zu beobachten. Adaptiert aus [72]. Copyright notice: The original figure has been removed from this online version of the dissertation.

für Alveolen im erweiterten Spin-Echo-Experiment im Wigner-Seitz-Modell betrachtet (Publikation IV), ein neues Strukturmodell für die Signalentstehung in Lungengewebe entwickelt (Publikation V) und der Einfluss der Voxel-Geometrie auf den Signalzerfall um Alveolen-artig sphärische Störkörper untersucht (Publikationen VI).

Der freie Induktionszerfall um Kapillaren

Die Zeitentwicklung der lokalen Magnetisierung $m(\mathbf{r}, t)$ für die Spin-Dephasierung um Kapillaren wurde im Krogh-Modell erstmals als analytische Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung gefunden [71]. Diese Arbeit ist die Grundlage für Publikation I, der Beschreibung des freien Induktionszerfalls für Gefäße im Krogh-Modell, der im MR-Voxel aus Gleichung (1.8) folgt. Die analytische Darstellung des MR-Signalzerfalls erlaubt schließlich die Berechnung der charakteristischen Relaxationszeit T_2^* über $T_2^* = \int_0^\infty dt [M(t)/M(0)]$. Die analytischen Ergebnisse werden in Publikation I mit *in vivo* Messungen in Skelett- und Herzmuskel validiert und können für eine gegenüber den ungenaueren bisherigen Beschreibungen des MR-Signalzerfalls (Schwachfeld, *strong collision*, statische Dephasierung) für eine exakte quantitative Darstellung der T_2^* Karten im Herzen benutzt werden, was für eine korrekte Interpretation von MR-Bildern in der klinischen Diagnostik Bedeutung hat, siehe auch Abbildung 1.7.

Diffusionspropagator um eine Kapillare im Krogh-Modell und Relaxationsraten im erweiterten Spin-Echo-Experiment

Die Integration eines Produkts einer Linearkombination von Besselfunktionen (exemplarisch für zylindrische Besselfunktionen: $\psi_\nu = aJ_\nu(z) + bY_\nu(z)$, $\nu \in \mathbb{C}$) und einer Potenzfunktion z^k , $k \in \mathbb{C}$, wird auch als Lommel-Integral bezeichnet und kann durch Lommel-Funktionen ausgedrückt werden [73]. In Publikation II wird darauf aufbauend ein Ausdruck für die Eigenfunktionsentwicklung des Diffusionspropagators $p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t)$ in Gleichung (1.20) gefunden, der der Diffusionsgleichung $\partial_t p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) = D\Delta p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t)$ genügt, bei reflektierenden (Neumann) Randbedingungen wie in Gleichung (1.21). Dies entspricht den Bedingungen des Krogh-Modells. Damit lässt sich ein Ausdruck für die Korrelationsfunktion $K(t)$ finden, mit welcher über Gleichung (1.19) die Relaxationsrate im erweiterten Spin-Echo-Experiment beschrieben werden kann. Dies wird in Publikation III ausgenutzt und auf an der Gefäßoberfläche permeable Randbedingungen erweitert, sogenannte Fourier Randbedingungen:

$$D \frac{\partial p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t)}{r} \Big|_{r=R} = \rho p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t), \quad (1.22)$$

wobei die Konstante ρ die Oberflächen-Relaxivität oder Oberflächen-Permeabilität repräsentiert. Sie beschreibt die Oberflächen-Relaxationseffekte, die auf chemische Umwandlung von spintragenden Teilchen, deren Immobilisation oder andere Arten der Veränderung des Magnetisierungszustandes (z.B. magnetische Unreinheiten auf der Gefäßoberfläche) zurückzuführen sind [74, 75]. Dies führt zu einem Verlust von Magnetisierung an der Gefäß-Gewebs-Grenzfläche, die man auch im übertragenden Sinne im Gegensatz zu an der Grenzfläche reflektierten Teilchen als an der Grenzfläche teilabsorbierte Teilchen verstehen kann. Die Oberflächen-Relaxivität an der Gefäß-Gewebs-Grenze ist abhängig von der Wasser-Permeabilität [76] und offensichtlich ist $\rho = 0$ für Neumann-Randbedingungen. Es wird gezeigt, dass Oberflächen-Relaxivität erst für pathologische Gefäße an Bedeutung gewinnt, d.h. wenn die Gefäßwandintegrität bzw. die Blut-Gewebs-Schranke geschädigt ist. Dies ist z.B. der Fall bei Tumorgefäßen, man spricht auch von undichten Gefäßen (*leaky vessels*) [77]. Desweiteren wird das analytische Modell im erweiterten Spin-Echo-Experiment mit Messungen der Kapillaren im Skelett- und Herzmuskel von Ratten validiert, sowie an Simulationsmessungen von Dickson *et al.* [66].

Relaxationsraten im erweiterten Spin-Echo-Experiment in der Lungenbildgebung

Die in Publikation II gefundene Eigenfunktionsentwicklung des Diffusionspropagators für sphärische Störkörper im externen Magnetfeld lässt sich ebenso in den Ausdruck für die Korrelationsfunktion $K(t)$ in Gleichung (1.20) einfügen wie im Fall von zylindrischen Störkörpern (Publikation III). Damit erhält man die Möglichkeit, das erweiterte Spin-Echo-Experiment in der Lungenbildgebung zu beschreiben. In einer Vorarbeit von Ziener *et al.* wurde ein Ausdruck für die CPMG-Relaxationsrate

analog zu Gleichung (1.19) für sphärische Störkörper gefunden [78]. Die Ergebnisse in Publikation IV gehen jedoch über diese Vorarbeit hinaus, indem die alveoläre Struktur im Wigner-Seitz-Modell, sowie Fourier Randbedingungen an der Luft-Gewebs-Grenzfläche berücksichtigt werden. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei der Lungenbildgebung im Eigenwert-Spektrum aus der Eigenfunktionsentwicklung des Diffusionspropagators nur der kleinste Eigenwert wesentlich abhängig ist von der Oberflächen-Relaxivität. Für typische Oberflächen-Relaxivitäten in Lungengewebe ist der erste Eigenwert jedoch vernachlässigbar klein, was im übertragenen Sinne gleichbedeutend ist mit absorbierenden (sogenannten Smoluchowski) Randbedingungen. Die experimentell gemessene Abhängigkeit der CPMG Relaxationsrate von der Interecho-Zeit von Shioya *et al.* [79] konnte so mit der alveolären Größe und Dichte verknüpft werden, was wiederum gut mit Literaturwerten übereinstimmt [80, 81]. Zusätzlich wurden die aus der von Baete *et al.* für ein sich zeitlich veränderndes Lungenphantom gemessenen Relaxationsraten bestimmten Alveolarradien mit Werten aus μ -CT Messungen desselben Lungenphantoms validiert [53].

Alveoläres Oberflächenmodell

Im dreidimensionalen Fall, d.h. für die durch sphärische Störkörper verursachten Magnetfeldinhomogenitäten, gibt es keine analytische Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung wie im Falle von zylindrischen Gefäßen. Im Falle der Lungenbildgebung kann man jedoch näherungsweise von einem wie in Publikation IV angenommenen Wigner-Seitz-Modell ausgehen, bei dem sehr hohe Werte für den alveolären Luftanteil vorliegen. Dann lässt sich die Bloch-Torrey-Gleichung für die Spin-Dephasierung auf der alveolären Oberfläche exakt lösen, wie in Publikation V gezeigt. Dieses vereinfachte Modell beschreibt die auf μ -CT-Messungen basierende simulierte Spin-Dephasierung im Lungengewebe mit hinreichender Genauigkeit und eignet sich insbesondere für die Einstellung und Adjustierung von Simulationsmodellen für hohe Luftanteile.

Einfluss der Voxel-Geometrie auf die MR-Signaldephasierung

In bisherigen Arbeiten wurde davon ausgegangen, dass der Voxel, aus welchem sich der MR-Signalzerfall ergibt, entlang des externen Magnetfelds ausgerichtet ist, siehe z.B. [82]. Die Orientierung des Voxels beeinflusst jedoch die Signalentstehung im Voxel und sollte berücksichtigt werden. Dies konnte z.B. in Buschle *et al.* für unterschiedliche Voxel-Orientierungen um zylindrische Störkörper gezeigt werden [83]. Eine erste mathematische Beschreibung eines sphärischen Voxels der an das Problem des sphärischen Störkörpers adaptiert ist wurde von Cheng *et al.* untersucht [84]. In Publikation VI wird auf die spezielle kubische Voxel-Form um sphärische Störkörper eingegangen und das Linienspektrum in Abhängigkeit von den Orientierungswinkeln α und β untersucht. Das bei $\alpha = \beta = 0$ zweigipflige, asymmetrische Frequenzspektrum spaltet sich dabei für zunehmende α und β in drei und teils vier Gipfel auf, insbesondere für hohe Volumenanteile des Kugel-Inhalts, was bei Alveolen (Luftin-

1 Einleitung

halt) der Fall ist. Bei der MR-Lungenbildgebung ist deshalb die Voxel-Orientierung entlang des externen Magnetfelds immer mitzubeachten.

2 Publikationen

Die vorliegende Dissertation ist in kumulativer Form verfasst in Übereinstimmung mit den Vorgaben der Promotionsordnung der Fakultät für Physik und Astronomie der Ruprechts-Karls-Universität Heidelberg. Die Arbeit setzt sich aus sechs wissenschaftlichen Artikeln zusammen, die in international etablierten Journalen mit Peer-Review veröffentlicht wurden. Alle Artikel wurden während der Doktorarbeit verfasst und werden bzw. wurden nicht in anderen Dissertationen oder Habilitationen benutzt.

Die Dissertation wurde durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft gefördert (DFG KU 3555/1-1), sowie durch ein Postdoktoranden-Stipendium der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg und durch die Hoffmann-Klose-Stiftung. Weitere Förderungen sind in den jeweiligen Publikationen aufgeführt.

Die Publikationen I-VI wurden in enger Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Christian Ziener und Dr. Lukas Buschle verfasst.

Ich bin der Erstautor der Publikationen III, IV und VI, und der Zweitautor der Publikationen I, II und IV. Die Anteilserklärung an den Publikationen ist unter der jeweiligen Publikation aufgeführt.

2.1 Publikation I

C.H. Ziener, **F.T. Kurz**, T. Kampf. *Free induction decay caused by a dipole field*, Physical Review E, 91:032707 (2015). doi: 10.1103/PhysRevE.91.032707.

Copyright notice: The original manuscript has been removed from this online version of the dissertation.

Autorenanteile: Diese Arbeit wurde von allen drei Autoren in Kollaboration durchgeführt. CHZ hat die Forschung konzipiert. FTK, CHZ und TK haben die Berechnungen und Messungen durchgeführt. FTK, CHZ und TK haben die Daten analysiert. FTK, CHZ und TK haben das Manuskript geschrieben.

2 Publikationen

2.2 Publikation II

C.H. Ziener, **F.T. Kurz**, L.R. Buschle, T. Kampf. *Orthogonality, Lommel integrals and cross product zeros of linear combinations of Bessel functions*, SpringerPlus, 4:390 (2015). doi: 10.1186/s40064-015-1142-0.

Copyright notice: Creative Commons Attribution (CC-BY) license.

Autorenanteile: Diese Arbeit wurde von allen vier Autoren in Kollaboration durchgeführt. CHZ hat die Forschung konzipiert. FTK, CHZ, LRB und TK haben die Forschung durchgeführt. CHZ hat numerische Werkzeuge beigesteuert. CHZ, FTK und TK haben die Daten analysiert. CHZ und FTK haben das Manuskript mit Berücksichtigung von Beiträgen von TK geschrieben.

RESEARCH

Open Access



Orthogonality, Lommel integrals and cross product zeros of linear combinations of Bessel functions

Christian H Ziener^{1,2*}, Felix T Kurz^{1,2}, Lukas R Buschle¹ and Thomas Kampf³

*Correspondence: c.ziener@dkfz-heidelberg.de

¹ Department of Radiology, German Cancer Research Center-DKFZ, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany
Full list of author information is available at the end of the article

Abstract

The cylindrical Bessel differential equation and the spherical Bessel differential equation in the interval $R \leq r \leq \gamma R$ with Neumann boundary conditions are considered. The eigenfunctions are linear combinations of the Bessel function $\Phi_{n,\nu}(r) = Y'_\nu(\lambda_{n,\nu})J_\nu(\lambda_{n,\nu}r/R) - J'_\nu(\lambda_{n,\nu})Y_\nu(\lambda_{n,\nu}r/R)$ or linear combinations of the spherical Bessel functions $\psi_{m,\nu}(r) = y'_\nu(\lambda_{m,\nu})j_\nu(\lambda_{m,\nu}r/R) - j'_\nu(\lambda_{m,\nu})y_\nu(\lambda_{m,\nu}r/R)$. The orthogonality relations with analytical expressions for the normalization constant are given. Explicit expressions for the Lommel integrals in terms of Lommel functions are derived. The cross product zeros $Y'_\nu(\lambda_{n,\nu})J'_\nu(\gamma\lambda_{n,\nu}) - J'_\nu(\lambda_{n,\nu})Y'_\nu(\gamma\lambda_{n,\nu}) = 0$ and $y'_\nu(\lambda_{m,\nu})j'_\nu(\gamma\lambda_{m,\nu}) - j'_\nu(\lambda_{m,\nu})y'_\nu(\gamma\lambda_{m,\nu}) = 0$ are considered in the complex plane for real as well as complex values of the index ν and approximations for the exceptional zero $\lambda_{1,\nu}$ are obtained. A numerical scheme based on the discretization of the two-dimensional and three-dimensional Laplace operator with Neumann boundary conditions is presented. Explicit representations of the radial part of the Laplace operator in form of a tridiagonal matrix allow the simple computation of the cross product zeros.

Keywords: Bessel function, Linear combination, Integral

Background

Cylindrical Bessel functions and spherical Bessel functions are widely used in mathematics (Watson 1966), physics (Gray and Mathews 1895) and engineering science (McLachlan 1941) to analyze boundary value problems in cylindrical or spherical geometries. Using integral transform techniques or eigenfunction expansions, a second order differential equation remains that can be transformed into a cylindrical Bessel differential equation or a spherical Bessel differential equation. The general solution can be given in terms of a linear combination of cylindrical Bessel functions J and Y or, in the three-dimensional case, in terms of a linear combination of spherical Bessel functions j and y . These eigenfunctions are orthogonal to each other and the corresponding eigenvalues can be found as the zeros of a specific cross product consisting of cylindrical and spherical Bessel functions, respectively. Furthermore, to calculate expansion coefficients of an eigenfunction expansion, it is helpful to evaluate Lommel integrals, which contain the eigenfunctions and a power function.

Cylindrical Bessel functions and their properties are well described, as for example in the textbook of Watson (1966) where orthogonality relations and Lommel integrals are analyzed in detail. However, for a linear combination of spherical Bessel functions such orthogonality relations or Lommel integrals are not given explicitly, although they occur in many problems of diffusion or heat conduction in spherical geometries (for a review, see Carslaw and Jaeger 1959). This is mainly due to the fact that spherical Bessel functions with an integer index can be expressed in terms of trigonometric functions, and, thus, the remaining orthogonality relations and Lommel integrals can be given explicitly. Yet, the case for arbitrary complex-valued indices of cylindrical and spherical Bessel functions has not been analyzed and there are no generally valid expressions for the orthogonality relations and the Lommel integral.

Moreover, the cross product zeros of Bessel functions that provide the eigenvalues in the case of an eigenfunction expansion are highly relevant for inverse eigenvalue problems and go back to the famous question "Can one hear the shape of a drum?" asked by Kac (1966). Cross product zeros were first analyzed by McMahon (1894) who derived an expression for large zeros. In addition, Cochran examined the asymptotic nature and analyticity of cross product Bessel functions (Cochran 1964, 1966a, b). Recurrence relations for the Bessel function cross products are given by Goodwin (1949). But, until now, the cross products of cylindrical Bessel functions or spherical Bessel functions for an arbitrary complex index of the Bessel function have not yet been discussed in depth, although its application in physics becomes increasingly important, e.g. in optics or quantum mechanics, where non-hermitean potentials are involved.

In this work, the cylindrical and spherical Bessel differential equation, respectively, are considered in the radial interval $R \leq r \leq \gamma R$ where $\gamma \geq 1$. In "Preliminary facts", we investigate the orthogonality relation between eigenfunctions and the Lommel integral for a linear combination of cylindrical Bessel functions J and Y . In an analogous procedure, general expressions for the orthogonality relation and Lommel integral for a linear combination of spherical Bessel functions j and y are derived by using similarity relations between cylindrical and spherical Bessel functions. In "Cylindrical Bessel functions", the cylindrical Bessel differential equation $R^2[v^2/r^2 - \Delta_r]\Phi_{n,\nu}(r) = \lambda_{n,\nu}^2 \Phi_{n,\nu}(r)$ is considered for Neumann boundary conditions on both ends of the radial interval. Explicit expressions for the orthogonality relation and Lommel integral of the according eigenfunctions $\Phi_{n,\nu}(r) = Y'_\nu(\lambda_{n,\nu})J_\nu(\lambda_{n,\nu}r/R) - J'_\nu(\lambda_{n,\nu})Y_\nu(\lambda_{n,\nu}r/R)$ are given where the eigenvalues $\lambda_{n,\nu}$ are determined by the cross product zeros $Y'_\nu(\lambda_{n,\nu})J'_\nu(\gamma\lambda_{n,\nu}) - J'_\nu(\lambda_{n,\nu})Y'_\nu(\gamma\lambda_{n,\nu}) = 0$. To analyze cross product zeros for a complex valued index ν , the function $f_\nu(\lambda) = Y'_\nu(\lambda)J'_\nu(\gamma\lambda) - J'_\nu(\lambda)Y'_\nu(\gamma\lambda)$ is considered in the complex λ -plane and symmetry relations of the function $f_\nu(\lambda)$ are provided. The first exceptional zero is approximated by a Taylor expansion of the function $f_\nu(\lambda)$. A discretization scheme for the radial part of two-dimensional Laplace-operator with Neumann boundary conditions is proposed and given in terms of a tridiagonal matrix. Consequently, the cross-product zeros can be obtained by solving a simple matrix eigenvalue problem. In "Spherical Bessel functions", similar results are derived for the spherical Bessel differential equation $R^2[v[v+1]/r^2 - \Delta_r]\psi_{m,\nu}(r) = \lambda_{m,\nu}^2 \psi_{m,\nu}(r)$ and the corresponding eigenfunctions $\psi_{m,\nu}(r) = y'_\nu(\lambda_{m,\nu})j_\nu(\lambda_{m,\nu}r/R) - j'_\nu(\lambda_{m,\nu})y_\nu(\lambda_{m,\nu}r/R)$. In "Numerical implementation", numerical algorithms are provided that correctly

implement discretization schemes for the radial part of the two-dimensional and three-dimensional Laplace-operator and that allow a direct determination of cross product zeros for both cylindrical and spherical Bessel functions. Applications to the diffusion process around dipole fields are described in "[Application to the diffusion process around dipole fields](#)". A summary of the results and conclusions are given in "[Summary and conclusions](#)".

Preliminary facts

Cylindrical Bessel functions

For a linear combination of Bessel functions

$$\Psi_\nu(z) = AJ_\nu(z) + BY_\nu(z) \tag{1}$$

the following orthogonality relation holds [see Eq. (11.4.2) on page 485 in Abramowitz and Stegun (1972) or Eq. (11) on page 135 in Watson (1966) or Eqs. (19) and (20) on page 97 in McLachlan (1941)]:

$$\int_a^b dt t \Psi_{n,\nu}(\lambda_{n,\nu}t) \Psi_{n',\nu}(\lambda_{n',\nu}t) = N_{n,\nu} \delta_{nn'} \tag{2}$$

where the index ν denotes the order of the cylindrical Bessel function and n numerates the eigenvalues $\lambda_{n,\nu}$ which obey the boundary conditions

$$\Psi'_{n,\nu}(\lambda_{n,\nu}a) = \alpha \Psi_{n,\nu}(\lambda_{n,\nu}a) \tag{3}$$

$$\Psi'_{n,\nu}(\lambda_{n,\nu}b) = \beta \Psi_{n,\nu}(\lambda_{n,\nu}b). \tag{4}$$

The normalization constant is

$$N_{n,\nu} = \left\{ \frac{t^2}{2} \left[1 - \frac{\nu^2}{\lambda_{n,\nu}^2 t^2} \right] [\Psi_{n,\nu}(\lambda_{n,\nu}t)]^2 + \frac{t^2}{2} [\Psi'_{n,\nu}(\lambda_{n,\nu}t)]^2 \right\}_a^b. \tag{5}$$

The Lommel integral involving the linear combination of Bessel functions and a power function is given in the following form:

$$\int_a^b dz z^\kappa \Psi_{n,\nu}(z) = \left\{ z [\Psi_{n,\nu}(z) S'_{\kappa,\nu}(z) - \Psi'_{n,\nu}(z) S_{\kappa,\nu}(z)] \right\}_a^b \tag{6}$$

which can be given in terms of the function $\Psi_{n,\nu}(z)$ and its derivative at the boundaries [see Eq. (5) on page 350 in paragraph 10.74 in Watson (1966) in combination with Eq. (3) on page 83 in paragraph 3.9 in Watson (1966)]. It can be evaluated using the Lommel functions

$$S_{\kappa,\nu}(z) = s_{\kappa,\nu}(z) + 2^{\kappa-1} \Gamma\left(\frac{1+\kappa-\nu}{2}\right) \Gamma\left(\frac{1+\kappa+\nu}{2}\right) \times \left[\sin\left(\pi \frac{\kappa-\nu}{2}\right) J_\nu(z) - \cos\left(\pi \frac{\kappa-\nu}{2}\right) Y_\nu(z) \right] \tag{7}$$

$$s_{\kappa,\nu}(z) = \frac{z^{\kappa+1}}{[\kappa+1]^2 - \nu^2} {}_1F_2\left(1; \frac{\kappa - \nu + 3}{2}, \frac{\kappa + \nu + 3}{2}; -\frac{z^2}{4}\right). \quad (8)$$

The Lommel functions obey the following recurrence relations (Watson 1966; Babister 1967; Ziener and Schlemmer 2013):

$$S_{\kappa+2,\nu}(z) = z^{\kappa+1} - [\kappa+1]^2 - \nu^2 S_{\kappa,\nu}(z) \quad (9)$$

$$S'_{\kappa,\nu}(z) + \frac{\nu}{z} S_{\kappa,\nu}(z) = [\kappa + \nu - 1] S_{\kappa-1,\nu-1}(z) \quad (10)$$

$$S'_{\kappa,\nu}(z) - \frac{\nu}{z} S_{\kappa,\nu}(z) = [\kappa - \nu - 1] S_{\kappa-1,\nu+1}(z). \quad (11)$$

For the special cases $\kappa = 1$ and $\nu = 2m$ as well as $\kappa = 0$ and $\nu = 2m + 1$, the Lommel functions can be written in terms of Neumann polynomials O_m :

$$S_{1,2m}(z) = z O_{2m}(z) \quad (12)$$

$$S_{0,2m+1}(z) = \frac{z}{2m+1} O_{2m+1}(z) \quad (13)$$

where

$$O_0(z) = \frac{1}{z} \quad (14)$$

$$O_1(z) = \frac{1}{z^2} \quad (15)$$

$$O_2(z) = \frac{1}{z} + \frac{4}{z^3} \quad (16)$$

⋮

[see page 274 in Watson (1966)]. In a similar way the special cases $\kappa = -1$ and $\nu = 2m$ as well as $\kappa = 0$ and $\nu = 2m + 1$ can be written in terms of Schläfli polynomials S_m as:

$$S_{-1,2m}(z) = \frac{1}{4m} S_{2m}(z) \quad (17)$$

$$S_{0,2m+1}(z) = \frac{1}{2} S_{2m+1}(z) \quad (18)$$

where

$$S_0(z) = 0 \quad (19)$$

$$S_1(z) = \frac{2}{z} \quad (20)$$

$$S_2(z) = \frac{4}{z^2}$$

$$\vdots$$
(21)

[see Eq. (2) on page 285 and on page 286 in paragraph 9.3 in Watson (1966)]. The exceptional case $S_{-1,0}(z)$ is treated in Watson (1966) and Glasser (2010).

The most general case in which Lommel functions $S_{\kappa,\nu}$ can be expressed in terms of power functions occurs when the sum of the indices $\kappa + \nu = 2p + 1$ is an odd integer [see Eq. (8) in section 10.74 on page 351 in Watson (1966)]:

$$S_{\gamma,2p+1-\gamma}(z) = \frac{p!}{2^{1-\gamma}\Gamma(p+1-\gamma)} \frac{z^\gamma}{2p+1-\gamma} A_{2p,1-\gamma}(z)$$
(22)

where the Gegenbauer polynomials $A_{n,\nu}$ are defined as [see Eq. (1) in section 9.2 on page 283 in Watson (1966)]:

$$A_{n,\nu}(z) = 2^{\nu+n} \frac{\nu+n}{z^{\nu+1}} \sum_{m=0}^{\lfloor \frac{n}{2} \rfloor} \frac{\Gamma(\nu+n-m)}{m!} \left[\frac{z}{2} \right]^{2m}$$
(23)

From this definition it is easy to obtain the relation

$$A_{2p,1-\gamma}(z) = zA_{2p+1,-\gamma}(z),$$
(24)

and, further, to give the following explicit expressions:

$$A_{0,\nu}(z) = \Gamma(\nu+1) \frac{2^\nu}{z}$$
(25)

$$A_{1,\nu}(z) = \Gamma(\nu+2) \frac{2^{\nu+1}}{z^2}$$
(26)

$$A_{2,\nu}(z) = \Gamma(\nu+3) \frac{4+4\nu+z^2}{\nu+1} \frac{2^\nu}{z^3}$$
(27)

\vdots

The term for $A_{0,\nu}(z)$ given in Eq. (25) is in agreement with the results of Watson [see Eq. (7) in section 9.2 on page 283 in Watson (1966)]. Other special cases of the Lommel functions can be found in section 3.10.2 on pages 111–113 in Magnus et al. (1966).

Spherical Bessel functions

To obtain similar relations for spherical Bessel functions, it is advantageous to consider the linear combination

$$\psi_\mu(z) = Aj_\mu(z) + By_\mu(z)$$
(28)

and to use the following general relation between cylindrical Bessel functions and spherical Bessel functions:

$$\Psi_{\mu+\frac{1}{2}}(z) = \sqrt{\frac{2z}{\pi}} \psi_\mu(z)$$
(29)

$$\Psi'_{\mu+\frac{1}{2}}(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi z}} [\psi_{\mu}(z) + 2z\psi'_{\mu}(z)]. \tag{30}$$

Introducing the relations (29) and (30) into the orthogonality relation (2) of cylindrical Bessel functions, the following orthogonality relation for spherical Bessel functions can be obtained:

$$\int_a^b dt t^2 \psi_{m,\mu}(\lambda_{m,\mu}t) \psi_{m',\mu}(\lambda_{m',\mu}t) = N_{m,\mu} \delta_{mm'}, \tag{31}$$

where the same notation as in the case of cylindrical Bessel functions is used, i.e. the index μ denotes the order of the spherical Bessel functions and the index m enumerates the eigenvalues $\lambda_{m,\mu}$ which obey the boundary condition

$$\psi'_{m,\mu}(\lambda_{m,\mu}a) = \gamma \psi_{m,\mu}(\lambda_{m,\mu}a) \tag{32}$$

$$\psi'_{m,\mu}(\lambda_{m,\mu}b) = \delta \psi_{m,\mu}(\lambda_{m,\mu}b). \tag{33}$$

The corresponding normalization constant is given by

$$N_{m,\mu} = \left\{ \frac{t}{2} \left[t^2 - \mu \frac{\mu+1}{\lambda_{m,\mu}^2} \right] [\psi_{m,\mu}(\lambda_{m,\mu}t)]^2 + \frac{t^2}{2\lambda_{m,\mu}} \psi_{m,\mu}(\lambda_{m,\mu}t) \psi'_{m,\mu}(\lambda_{m,\mu}t) + \frac{t^3}{2} [\psi'_{m,\mu}(\lambda_{m,\mu}t)]^2 \right\}_a^b. \tag{34}$$

The Lommel integral can be evaluated by using Eqs. (29) and (30):

$$\int_a^b dz z^{\kappa} \psi_{m,\mu}(z) = \left\{ \sqrt{z} \psi_{m,\mu}(z) \left[z S'_{\kappa-\frac{1}{2},\mu+\frac{1}{2}}(z) - \frac{1}{2} S_{\kappa-\frac{1}{2},\mu+\frac{1}{2}}(z) \right] - z \sqrt{z} \psi'_{m,\mu}(z) S_{\kappa-\frac{1}{2},\mu+\frac{1}{2}}(z) \right\}_a^b. \tag{35}$$

Cylindrical Bessel functions

Cross-product zeros

The cylindrical Bessel differential equation

$$\left[\frac{v^2}{r^2} - \Delta_r \right] \Phi_{n,v}(r) = \frac{\lambda_{n,v}^2}{R^2} \Phi_{n,v}(r) \tag{36}$$

with the radial part of two-dimensional Laplace operator $\Delta_r = \partial_{rr} + r^{-1}\partial_r$ inside an annular ring $R \leq r \leq \gamma R$ is considered. Reflecting boundary conditions at $r = R$ and $r = \gamma R$ are assumed:

$$\frac{\partial}{\partial r} \Phi_{n,v}(r) \Big|_{r=R} = 0 \tag{37}$$

$$\left. \frac{\partial}{\partial r} \Phi_{n,\nu}(r) \right|_{r=\gamma R} = 0. \tag{38}$$

The respective eigenfunctions are given by

$$\Phi_{n,\nu}(r) = Y'_\nu(\lambda_{n,\nu}) J_\nu\left(\lambda_{n,\nu} \frac{r}{R}\right) - J'_\nu(\lambda_{n,\nu}) Y_\nu\left(\lambda_{n,\nu} \frac{r}{R}\right), \tag{39}$$

which obviously obey the reflecting boundary condition at $r = R$.

Reflecting boundary conditions at the outer boundary at $r = \gamma R$ lead to the conditions

$$f_\nu(\lambda_{n,\nu}) = 0 \tag{40}$$

$$f_\nu(\lambda) = Y'_\nu(\lambda) J'_\nu(\gamma \lambda) - J'_\nu(\lambda) Y'_\nu(\gamma \lambda), \tag{41}$$

that have to be evaluated numerically. The function $f_\nu(\lambda)$ possesses the following symmetry properties

$$f_\nu(+\lambda) = f_\nu(-\lambda) \tag{42}$$

$$f_{+\nu}(\lambda) = f_{-\nu}(\lambda) \tag{43}$$

$$f_{\nu^*}(\lambda) = f_\nu^*(\lambda^*) \tag{44}$$

that translates to the properties of eigenvalues

$$\lambda_{n,+\nu} = \lambda_{n,-\nu} \tag{45}$$

$$\lambda_{n,\nu^*} = \lambda_{n,\nu}^* \tag{46}$$

and eigenfunctions

$$\Phi_{n,+\nu}(r) = \Phi_{n,-\nu}(r) \tag{47}$$

$$\Phi_{n,\nu^*}(r) = \Phi_{n,\nu}^*(r). \tag{48}$$

For real values of the Bessel function index ν the function $f_\nu(\lambda)$ always takes real values and the eigenvalues $\lambda_{n,\nu}$ are real. The respective eigenvalues $\lambda_{n,\nu}$ are tabulated (Bauer 1964; Bridge and Angrist 1962; Truell 1943) or they can be found by using numerical routines (Sorolla et al. 2013) and empirical approximations (Laslett and Lewish 1962). The computer algebra system MATHEMATICA® (Wolfram Research, Inc., Champaign, IL, USA, Wolfram 1999) provides the command

$$\lambda_{n,\nu} = \text{BesselJPrimeYPrimeJPrimeYPrimeZeros}[\nu, \gamma, n][[n]] \tag{49}$$

for numerical computation of the eigenvalues. However, these standard numerical routines based on search algorithms for zeros can run into problems for inappropriate initial conditions of the algorithm. Consequently eigenvalues can be missed or found multiple. Furthermore, for complex values of the index of the Bessel functions, these numerical routines often fail. To circumvent these problems, an algorithm based on solving the corresponding original eigenvalue problem will be introduced in "Numerical implementation".

For complex values of the Bessel function index ν , however, it is helpful to consider the complex valued function $f_\nu(\lambda)$ in the complex λ -plane as shown in Fig. 1. Similar considerations are performed in Figure 2 in Ziener et al. (2012).

For small values of the parameter λ , the function $f_\nu(\lambda)$ given in Eq. (41) can be approximated by

$$f_\nu(\lambda) \approx \frac{\nu[\gamma^{2\nu} - 1]}{\pi \lambda^2 \gamma^{1+\nu}} + \frac{[\nu^2 + \nu - 2][1 - \gamma^2][1 + \gamma^{2\nu}] - 2\nu[\gamma^{2\nu} - \gamma^2]}{4\pi[\nu^2 - 1]\gamma^{1+\nu}} \tag{50}$$

and the first zero of this approximated function is

$$\lambda_{1,\nu} \approx \sqrt{\frac{4\nu[1 - \nu^2][\gamma^{2\nu} - 1]}{[\nu^2 + \nu - 2][1 - \gamma^2][1 + \gamma^{2\nu}] - 2\nu[\gamma^{2\nu} - \gamma^2]}} \tag{51}$$

In the limit $\gamma \rightarrow 1$, the first eigenvalue tends to

$$\lim_{\gamma \rightarrow 1} \lambda_{1,\nu} = \nu \tag{52}$$

In addition, for small values of the index ν , the first eigenvalue can be obtained from a Taylor expansion:

$$\lambda_{1,\nu} \approx \nu \sqrt{\frac{2 \ln(\gamma)}{\gamma^2 - 1}} \tag{53}$$

In the same limit, Gottlieb derived [see Eq. (A.5) in Gottlieb (1985)]:

$$\lambda_{1,\nu} \approx \nu \left[1 - \frac{1}{2}[\gamma - 1] + \frac{7}{24}[\gamma - 1]^2 \right] \tag{54}$$

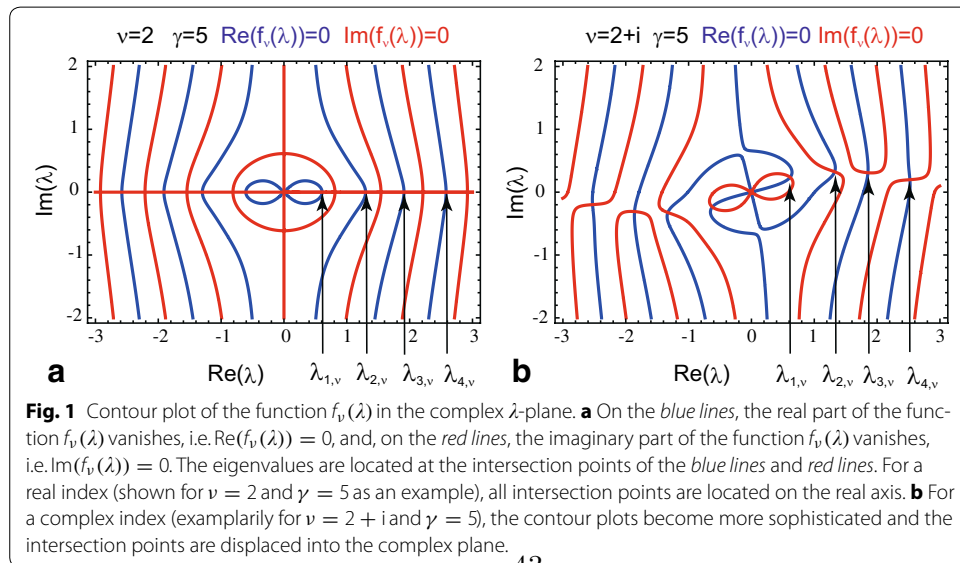


Fig. 1 Contour plot of the function $f_\nu(\lambda)$ in the complex λ -plane. **a** On the blue lines, the real part of the function $f_\nu(\lambda)$ vanishes, i.e. $\text{Re}(f_\nu(\lambda)) = 0$, and, on the red lines, the imaginary part of the function $f_\nu(\lambda)$ vanishes, i.e. $\text{Im}(f_\nu(\lambda)) = 0$. The eigenvalues are located at the intersection points of the blue lines and red lines. For a real index (shown for $\nu = 2$ and $\gamma = 5$ as an example), all intersection points are located on the real axis. **b** For a complex index (exemplarily for $\nu = 2 + i$ and $\gamma = 5$), the contour plots become more sophisticated and the intersection points are displaced into the complex plane.

and Grebenkov obtained [see Eq. (30) in Grebenkov (2007)]:

$$\lambda_{1,v} \approx v \sqrt{2 - \gamma + \frac{5}{6}[1 - \gamma]^2 + \frac{2}{3}[1 - \gamma]^3 - \frac{v^2 - 16}{30}[1 - \gamma]^4}. \quad (55)$$

Additionally, Buchholz found [see Eq. (10) on page 363 in section 3.2. in Buchholz (1949) or Cochran (1964)]:

$$\lambda_{1,v} \approx \frac{v}{\sqrt{\gamma} \left[1 + \frac{[\gamma-1]^2}{12\gamma} + \frac{[8v^2-3][\gamma-1]^4}{480\gamma^2} - \frac{[144v^2-103][\gamma-1]^6}{120960\gamma^3} \right]}. \quad (56)$$

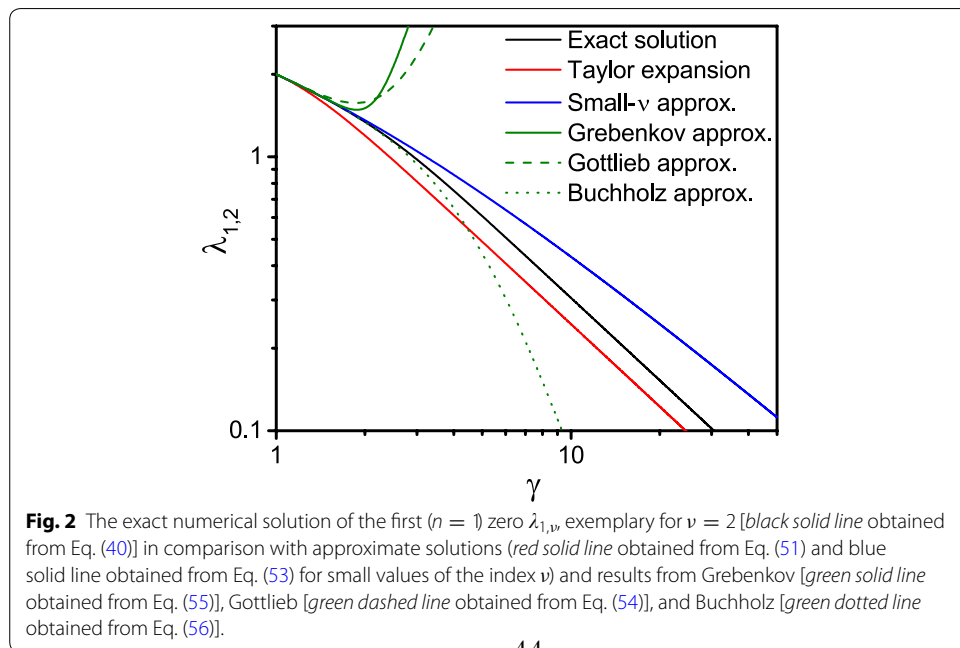
A comparison of the different approximations and the exact numerical solution is shown in Fig. 2.

For $n \geq 2$, the eigenvalues can be found with the approximation of McMahon (1894), see also 9.5.28 and 9.5.31 on page 374 of Abramowitz and Stegun (1972):

$$\lambda_{n,v} \approx \pi \frac{n-1}{\gamma-1} + \frac{4v^2+3}{8\pi\gamma} \frac{\gamma-1}{n-1} + \frac{[\gamma^2+\gamma+1][16v^4+184v^2-63]-6\gamma[4v^2+3]^2}{384\pi^3\gamma^3} \left[\frac{\gamma-1}{n-1} \right]^3. \quad (57)$$

Please note, that in Abramowitz and Stegun (1972) the exceptional zero is taken into account. Hence, there is a shift in the labeling of the zeros. The correct labeling of the zeros for example is given in 10.21.50 and 10.21.52 of Olver et al. (2010). The approximation coincides with the result of Grebenkov given in Eq. (31) in Grebenkov (2007). Another approximation for $n \geq 2$ was found by Buchholz [see Eq. (4) on page 364 in section 3.3. in Buchholz (1949)]:

$$\lambda_{n,v} \approx \frac{n-1}{\gamma-1} \frac{\pi}{1 - \frac{4v^2+3}{8\gamma\pi^2} \left[\frac{\gamma-1}{n-1} \right]^2 + \frac{96v^4-176v^2+198}{256\gamma^2\pi^4} \left[\frac{\gamma-1}{n-1} \right]^4}. \quad (58)$$



$$= \frac{2}{\pi \gamma \lambda_{n,v}} \frac{Y'_v(\lambda_{n,v})}{Y'_v(\gamma \lambda_{n,v})}. \tag{66}$$

The orthogonality relation of the eigenfunctions (39) can be obtained from the general expressions (2) and (5) by replacing the eigenfunctions with the expressions from Eqs. (63) and (64):

$$\frac{1}{R^2} \int_R^{\gamma R} dr r \Phi_{n,v}(r) \Phi_{n',v}(r) = N_{n,v} \delta_{nn'} \tag{67}$$

$$N_{n,v} = \frac{2}{\pi^2 \lambda_{n,v}^2} \left[1 - \frac{v^2}{\gamma^2 \lambda_{n,v}^2} \right] \left[\frac{J'_v(\lambda_{n,v})}{J'_v(\gamma \lambda_{n,v})} \right]^2 - \frac{2}{\pi^2 \lambda_{n,v}^2} \left[1 - \frac{v^2}{\lambda_{n,v}^2} \right]. \tag{68}$$

Lommel integral

Applying eigenfunction $\Phi_{n,v}(r)$ from Eq. (39) to the general Lommel integral in Eq. (6), we arrive at

$$\frac{1}{R^{\alpha+1}} \int_R^{\gamma R} dr r^\alpha \Phi_{n,v}(r) = \frac{2}{\pi \lambda_{n,v}^{\alpha+1}} \left[\frac{J'_v(\lambda_{n,v})}{J'_v(\gamma \lambda_{n,v})} S'_{\alpha,v}(\gamma \lambda_{n,v}) - S'_{\alpha,v}(\lambda_{n,v}) \right], \tag{69}$$

where Eqs. (63) and (64) were used. The special case $\alpha = 1$ and $v = 0$ can be evaluated using the relation Eq. (12) with the respective Neumann polynomial given in Eq. (14). Since the corresponding Lommel function takes the constant value $S_{1,0}(z) = 1$, this special case unfolds as

$$\int_R^{\gamma R} dr r \Phi_{n,0}(r) = 0, \tag{70}$$

i.e. the constant function 1 and the function $\Phi_{n,0}(r)$ are orthogonal in agreement with Thambayagam (2011) (chapter 2.5, page 36). This result can be generalized by integrating the original cylindrical Bessel differential equation (36):

$$\int_R^{\gamma R} dr r \left[\frac{v^2}{r^2} - \frac{\lambda_{n,v}^2}{R^2} \right] \Phi_{n,v}(r) = 0. \tag{71}$$

Spherical Bessel functions

Cross-product zeros

The spherical Bessel differential equation

$$\left[\frac{v[v+1]}{r^2} - \Delta_r \right] \psi_{m,v}(r) = \frac{\lambda_{m,v}^2}{R^2} \psi_{m,v}(r) \tag{72}$$

with the radial part of the three-dimension Laplace operator $\Delta_r = \partial_{rr} + 2r^{-1}\partial_r$ inside a spherical shell $R \leq r \leq \gamma R$ is considered. Reflecting boundary conditions at $r = R$ and $r = \gamma R$ are assumed:

$$\left. \frac{\partial}{\partial r} \psi_{m,v}(r) \right|_{r=R} = 0 \tag{73}$$

$$\left. \frac{\partial}{\partial r} \psi_{m,v}(r) \right|_{r=\gamma R} = 0. \tag{74}$$

The respective eigenfunctions are given by

$$\psi_{m,v}(r) = y'_v(\lambda_{m,v}) j_v\left(\lambda_{m,v} \frac{r}{R}\right) - j'_v(\lambda_{m,v}) y_v\left(\lambda_{m,v} \frac{r}{R}\right), \tag{75}$$

which already fulfill the reflecting boundary condition at $r = R$.

The reflecting boundary conditions at the outer boundary at $r = \gamma R$ lead to an equation for the determination of the eigenvalues:

$$g_v(\lambda_{m,v}) = 0 \quad \text{where} \tag{76}$$

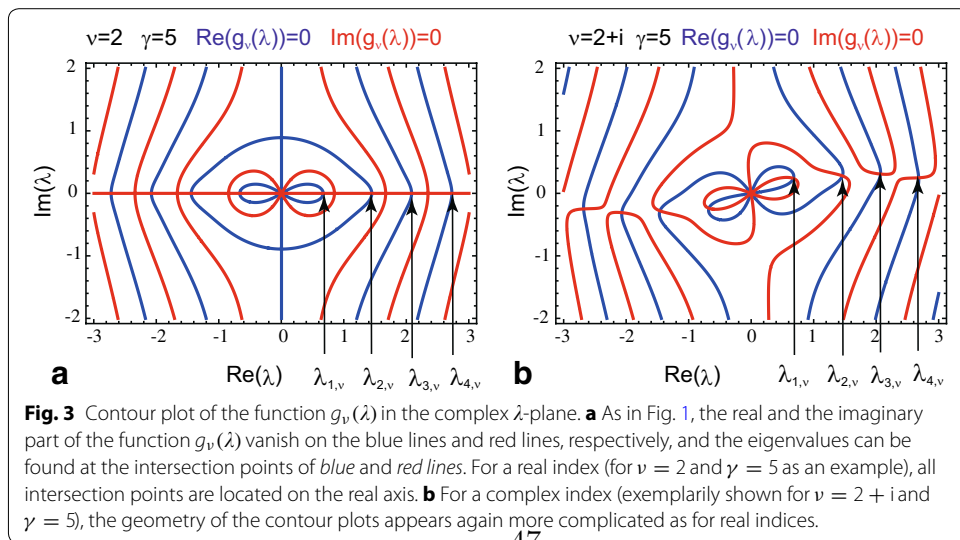
$$g_v(\lambda) = y'_v(\lambda) j'_v(\gamma \lambda) - j'_v(\lambda) y'_v(\gamma \lambda). \tag{77}$$

For real values of the Bessel function index ν the function $g_\nu(\lambda)$ always takes real values and the eigenvalues $\lambda_{m,\nu}$ are real. For complex values of the Bessel function index ν it is advantageous to consider the complex valued function $g_\nu(\lambda)$ in the complex λ -plane as visualized in Fig. 3. The function $g_\nu(\lambda)$ possesses similar symmetry properties as in the two-dimensional case:

$$g_\nu(+\lambda) = -g_\nu(-\lambda) \tag{78}$$

$$g_{+\nu-\frac{1}{2}}(\lambda) = g_{-\nu-\frac{1}{2}}(\lambda) \tag{79}$$

$$g_{\nu^*}(\lambda) = g_\nu^*(\lambda^*). \tag{80}$$



This translates to the symmetry properties to eigenvalues

$$\lambda_{m,+\nu-\frac{1}{2}} = \lambda_{m,-\nu-\frac{1}{2}} \tag{81}$$

$$\lambda_{m,\nu^*} = \lambda_{m,\nu}^* \tag{82}$$

and eigenfunctions

$$\psi_{m,+\nu-\frac{1}{2}}(r) = \psi_{m,-\nu-\frac{1}{2}}(r) \tag{83}$$

$$\psi_{m,\nu^*}(r) = \psi_{m,\nu}^*(r). \tag{84}$$

For small values of the parameter λ , the function $g_\nu(\lambda)$ given in Eq. (77) can be approximated by

$$g_\nu(\lambda) = \frac{\nu}{\lambda^3} \frac{\nu+1}{2\nu+1} \frac{\gamma^{2\nu+1}-1}{\gamma^{2+\nu}} \tag{85}$$

$$+ \frac{[2\nu^3+5\nu^2+\nu-2][1-\gamma^{2\nu+3}] + \nu\gamma^2[2\nu^2+\nu-3][\gamma^{2\nu-1}-1]}{2\lambda[2\nu+1][4\nu^2+4\nu-3]\gamma^{2+\nu}} \tag{86}$$

and, thus, the first eigenvalue can be found at

$$\lambda_{1,\nu} \approx \sqrt{\frac{2\nu[\nu+1][4\nu^2+4\nu-3][1-\gamma^{2\nu+1}]}{[2\nu^3+5\nu^2+\nu-2][1-\gamma^{2\nu+3}] + \nu\gamma^2[2\nu^2+\nu-3][\gamma^{2\nu-1}-1]}}. \tag{87}$$

In the limit $\gamma \rightarrow 1$, the first eigenvalue tends to

$$\lim_{\gamma \rightarrow 1} \lambda_{1,\nu} = \sqrt{\nu[1+\nu]}. \tag{88}$$

For small values of the index ν , the approximate value of first eigenvalue from Eq. (87) can be approximated further through a Taylor expansion:

$$\lambda_{1,\nu} \approx \sqrt{\frac{3\nu}{1+\gamma+\gamma^2}}. \tag{89}$$

In the same limit for small values of the parameter γ , Grebenkov found [see Eq. (34) in Grebenkov (2007)]:

$$\lambda_{1,\nu} \approx \sqrt{\nu[1+\nu]} \sqrt{2-\gamma + \frac{2}{3}[1-\gamma]^2 + \frac{1}{3}[1-\gamma]^3 - \frac{3\nu[1+\nu]-10}{90}[1-\gamma]^4} \tag{90}$$

and Gottlieb obtained [see Eq. (2.14) in Gottlieb (1985) or Eq. (A.10) in Gottlieb (1985)]:

$$\lambda_{1,\nu} \approx \sqrt{\nu[1+\nu]} \left[1 - \frac{1}{2}[\gamma-1] + \frac{5}{24}[\gamma-1]^2 - \frac{1}{16}[\gamma-1]^3 + \frac{5-32\nu[\nu+1]}{1920}[\gamma-1]^4 \right]. \tag{91}$$

Thus, the discretized form of the spherical Bessel differential equation (72) can be written in the form of the eigenvalue equation:

$$\left[v[v+1] \text{diag} \left(\frac{1}{r_1^2}, \dots, \frac{1}{r_p^2} \right) - \hat{\Delta}_r \right] \hat{\psi}_{m,v} = \frac{\lambda_{m,v}^2}{R^2} \hat{\psi}_{m,v} \quad (95)$$

where the eigenvector

$$\hat{\psi}_{m,v} = (\psi_{m,v}(r_1), \dots, \psi_{m,v}(r_p))^T \quad (96)$$

contains the values of the discretized eigenfunction $\psi_{m,v}(r_i)$.

Orthogonality

Due to Abel's identity of the Wronski-determinant, the eigenfunctions take the value

$$\psi_{m,v}(R) = \frac{1}{\lambda_{m,v}^2} \quad (97)$$

at the inner boundary at $r = R$. The value of the eigenfunction at the outer boundary at $r = \gamma R$ can be evaluated using the Wronski-determinant (97) and the eigenvalue equation (77):

$$\psi_{m,v}(\gamma R) = y'_v(\lambda_{m,v}) j_v(\gamma \lambda_{m,v}) - j'_v(\lambda_{m,v}) y_v(\gamma \lambda_{m,v}) \quad (98)$$

$$= \frac{1}{\gamma^2 \lambda_{m,v}^2} \frac{j'_v(\lambda_{m,v})}{j'_v(\gamma \lambda_{m,v})} \quad (99)$$

$$= \frac{1}{\gamma^2 \lambda_{m,v}^2} \frac{y'_v(\lambda_{m,v})}{y'_v(\gamma \lambda_{m,v})}. \quad (100)$$

The orthogonality relation of the eigenfunctions (75) can be obtained from the general expressions (31) and (34) by replacing the respective eigenfunctions with the expressions in Eqs. (97) and (99) as in the case of cylindrical Bessel functions:

$$\frac{1}{R^3} \int_R^{\gamma R} dr r^2 \psi_{m,v}(r) \psi_{m',v}(r) = N_{m,v} \delta_{mm'} \quad (101)$$

$$N_{m,v} = \frac{1}{2\gamma \lambda_{m,v}^4} \left[\frac{j'_v(\lambda_{m,v})}{j'_v(\gamma \lambda_{m,v})} \right]^2 \left[1 - \frac{v[v+1]}{\gamma^2 \lambda_{m,v}^2} \right] + \frac{1}{2\lambda_{m,v}^4} \left[\frac{v[v+1]}{\lambda_{m,v}^2} - 1 \right]. \quad (102)$$

Lommel integral

The Lommel integral can be obtained from the general expression given in Eq. (35), respecting the Neumann boundary conditions, the Wronski-determinant from Eq. (97) and expression (98):

$$\begin{aligned} & \frac{1}{R^{\alpha+1}} \int_R^{\gamma R} dr r^\alpha \psi_{m,v}(r) \\ &= \frac{\gamma^{-\frac{3}{2}} j'_v(\lambda_{m,v})}{\lambda_{m,v}^{\frac{5}{2}+\alpha} j'_v(\gamma \lambda_{m,v})} \left[\gamma \lambda_{m,v} [\alpha - \nu - 2] S_{\alpha-\frac{3}{2}, \nu+\frac{3}{2}}(\gamma \lambda_{m,v}) + \nu S_{\alpha-\frac{1}{2}, \nu+\frac{1}{2}}(\gamma \lambda_{m,v}) \right] \\ & - \frac{1}{\lambda_{m,v}^{\frac{5}{2}+\alpha}} \left[\lambda_{m,v} [\alpha - \nu - 2] S_{\alpha-\frac{3}{2}, \nu+\frac{3}{2}}(\lambda_{m,v}) + \nu S_{\alpha-\frac{1}{2}, \nu+\frac{1}{2}}(\lambda_{m,v}) \right]. \end{aligned} \tag{103}$$

For $\alpha + \nu = 2p + 1$, the Lommel functions can be expressed in terms of Gegenbauer polynomials as above [see Eq. (22)].

In analogy to Eq. (70), the special case for $\alpha = 2$ and $\nu = 0$ can be determined, since in this case the prefactors of the Lommel functions in Eq. (103) vanish:

$$\int_R^{\gamma R} dr r^2 \psi_{m,0}(r) = 0. \tag{104}$$

Therefore, the functions 1 and $\psi_{m,0}(r)$ are orthogonal. In analogy to the cylindrical case in Eq. (71) this result can be generalized by integrating the original spherical Bessel differential equation (72)

$$\int_R^{\gamma R} dr r^2 \left[\frac{\nu[\nu + 1]}{r^2} - \frac{\lambda_{m,v}^2}{R^2} \right] \psi_{m,v}(r) = 0. \tag{105}$$

Numerical implementation

Cylindrical Bessel functions

The discretization scheme provided for the radial part of the two-dimension Laplace operator with Neumann boundary conditions is implemented in the following algorithm:

```

1 h=(gamma-1)/(p-1);
2 r[z_]:=1+(z-1)*h;
3 d=(Table[-KroneckerDelta[i,j]*2
4         +KroneckerDelta[i,j+1]*r[j+1/2]/r[j+1]
5         +KroneckerDelta[i+1,j]*r[i+1/2]/r[i],{i,p},{j,p}]
6   +SparseArray[{{1,1}->2-2*r[1+1/2]/r[1],
7                 {p,p}->2-2*r[p-1/2]/r[p]},{p,p}]
8   +SparseArray[{{1,2}->r[3/2]/r[1],
9                 {p,p-1}->r[p-1/2]/r[p]},{p,p}])/h^2;
10 v=(nu^2)*DiagonalMatrix[Table[1/r[j]^2,{j,1,p}]];
11 eigenvaluelist=Sort[N[Sqrt[Eigenvalues[v-d]]]]

```

In lines 1 and 2, the length of the discretization interval h and the discretized radius according to the scheme (59) is computed. In lines 3–9, the discretized form of radial part of the two-dimensional Laplace operator given in Eq. (60) is implemented and, in line 10, the diagonal matrix $\nu^2 \text{diag}(1/r_1^2, \dots, 1/r_p^2)$ represents the part ν^2/r^2 of the original cylindrical Bessel differential equation. Finally, in line 11, the eigenvalue equation (61) is solved and the eigenvalues are given in a list sorted in ascending order. The eigenvalue $\lambda_{n,v}$ can be obtained by the command

```
1 ln=eigenvaluelist[[n]]
```

Spherical Bessel functions

In analogy to the implementation for cylindrical Bessel functions, the eigenvalues of the radial part of the three-dimensional discretization scheme according to Eq. (94) and (95) can be implemented as follows:

```
1 h=(gamma-1)/(p-1);
2 r[z_]:=1+(z-1)*h;
3 d=(Table[-KroneckerDelta[i,j]*(r[i-1/2]^2+r[i+1/2]^2)/r[i]^2
4         +KroneckerDelta[i,j+1]*r[j+1/2]^2/r[j+1]^2
5         +KroneckerDelta[i+1,j]*r[i+1/2]^2/r[i]^2,{i,p},{j,p}]
6         +SparseArray[{{1,1}->r[1/2]^2/r[1]^2-r[3/2]^2/r[1]^2,
7                     {p,p}->r[p+1/2]^2/r[p]^2-r[p-1/2]^2/r[p]^2},{p,p]}
8         +SparseArray[{{1,2}->r[3/2]^2/r[1]^2,
9                     {p,p-1}->r[p-1/2]^2/r[p]^2},{p,p]})/h^2;
10 v=nu*(nu+1)*DiagonalMatrix[Table[1/r[j]^2,{j,1,p}]];
11 eigenvaluelist=Sort[N[Sqrt[Eigenvalues[v-d]]]]
```

Finally, the eigenvalue $\lambda_{m,v}$ of the matrix eigenvalue problem (95) can be obtained by the command

```
1 lm=eigenvaluelist[[m]]
```

Application to the diffusion process around dipole fields

To visualize the applicability of the results obtained in the previous sections, the frequency autocorrelation function of diffusing spins with the local resonance frequency

$$\omega(\mathbf{r}) = \delta\omega f(\mathbf{r}) \quad (106)$$

is considered as an example. The function $f(\mathbf{r})$ describes the shape of the local resonance frequency and $\delta\omega$ its strength. The same analysis has already been performed in Ziener et al. (2008) for the diffusion between two concentric cylinders (two-dimensional case) and between two concentric spheres (three-dimensional case). The frequency autocorrelation function can be used to analyze magnetic resonance pulse sequences and to determine properties of red blood cells as shown in Ziener et al. (2010).

However, using the explicit expressions for the normalization and the Lommel integral for linear combinations of cylindrical or spherical Bessel functions, respectively, it is possible to obtain considerably simpler expressions as will be demonstrated below.

The frequency autocorrelation function for spins diffusing in the volume V is defined as (Ziener et al. 2006)

$$K(t) = \delta\omega^2 \int d^3\mathbf{r} \int d^3\mathbf{r}_0 f(\mathbf{r}) p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) f(\mathbf{r}_0) p(\mathbf{r}_0) \quad (107)$$

$$= \frac{\delta\omega^2}{V} \int d^3\mathbf{r} \int d^3\mathbf{r}_0 f(\mathbf{r}) p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) f(\mathbf{r}_0) \quad (108)$$

where $p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t)$ is the probability of a spin to diffuse during the time span t from the position \mathbf{r}_0 to the position \mathbf{r} and $p(\mathbf{r}_0) = 1/V$ is the probability of finding a spin at position \mathbf{r}_0 . This transition probability is a solution of the diffusion equation

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) = D \Delta p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) \quad (109)$$

where D is the diffusion coefficient inside the volume V in which the diffusion occurs (Bauer et al. 2005). The transition probability $p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t)$ can be expressed in terms of an eigenfunction expansion

$$p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) = \sum_{\kappa_l \geq 0}^{\infty} e^{-\kappa_l^2 \frac{Dt}{R^2}} \phi_l(\mathbf{r}) \phi_l^*(\mathbf{r}_0) = \frac{1}{V} + \sum_{\kappa_l > 0}^{\infty} e^{-\kappa_l^2 \frac{Dt}{R^2}} \phi_l(\mathbf{r}) \phi_l^*(\mathbf{r}_0) \quad (110)$$

with eigenvalues κ_l and eigenfunctions ϕ_l that fulfil the orthogonality condition

$$\int d^3 \mathbf{r} \phi_l(\mathbf{r}) \phi_{l'}^*(\mathbf{r}) = \delta_{ll'} \quad (111)$$

and are solutions of the eigenvalue equation

$$\Delta \phi_l(\mathbf{r}) = -\frac{\kappa_l^2}{R^2} \phi_l(\mathbf{r}), \quad (112)$$

with R being the radius of the inner cylinder or the inner sphere, respectively. The eigenfunction

$$\phi_0(\mathbf{r}) = \frac{1}{\sqrt{V}} \quad (113)$$

corresponds to the lowest eigenvalue

$$\kappa_0 = 0. \quad (114)$$

Cylinders

In the two-dimensional case, the diffusion occurs in the space between two concentric circles with radius R and γR :

$$V = \pi R^2 [\gamma^2 - 1]. \quad (115)$$

The eigenfunctions of the eigenvalue equation (112) are

$$\phi_{n,\nu}(r, \phi) = \frac{\Phi_{n,\nu}(r) e^{+i\nu\phi}}{R \sqrt{N_{n,\nu}} \sqrt{2\pi}} \quad (116)$$

$$n = +1, \dots, +\infty \quad (117)$$

$$\nu = -\infty, \dots, -1, 0, +1, \dots, +\infty, \quad (118)$$

with the radial eigenfunctions $\Phi_{n,\nu}(r)$ given in Eq. (39) and the according normalization constants $N_{n,\nu}$ given in Eq. (67) where the index ν takes the values $\nu = -\infty, \dots, -1, 0, +1, \dots, +\infty$ and the index n lies in the range $n = +1, \dots, +\infty$. Using the symmetry relation of the radial eigenvalues in Eq. (45) and radial eigenfunctions in Eq. (47), the propagator from Eq. (110) can finally be written in the form

$$p(r, \phi, r_0, \phi_0, t) = \frac{1}{\pi R^2 [\gamma^2 - 1]} + \frac{1}{2\pi R^2} \sum_{n=1}^{\infty} \sum_{\nu=0}^{\infty} \frac{e^{-\lambda_{n,\nu}^2 \frac{Dt}{R^2}}}{N_{n,\nu}} \Phi_{n,\nu}(r) \Phi_{n,\nu}(r_0) [2 - \delta_{\nu 0}] \cos(\nu[\phi - \phi_0]). \tag{119}$$

In Fig. 5 the time evolution of this diffusion propagator is visualized.

Introducing the diffusion propagator and the shape-function of the two-dimensional dipole field

$$f(r, \phi) = \frac{R^2}{r^2} \cos(2\phi) \tag{120}$$

into the definition of the autocorrelation function given in Eq. (108), only the addend with the index $\nu = 2$ remains and the autocorrelation function can finally be written in the form

$$K(t) = \delta\omega^2 \sum_{n=1}^{\infty} F_n^2 e^{-\lambda_{n,2}^2 \frac{Dt}{R^2}} \tag{121}$$

with the expansion coefficients

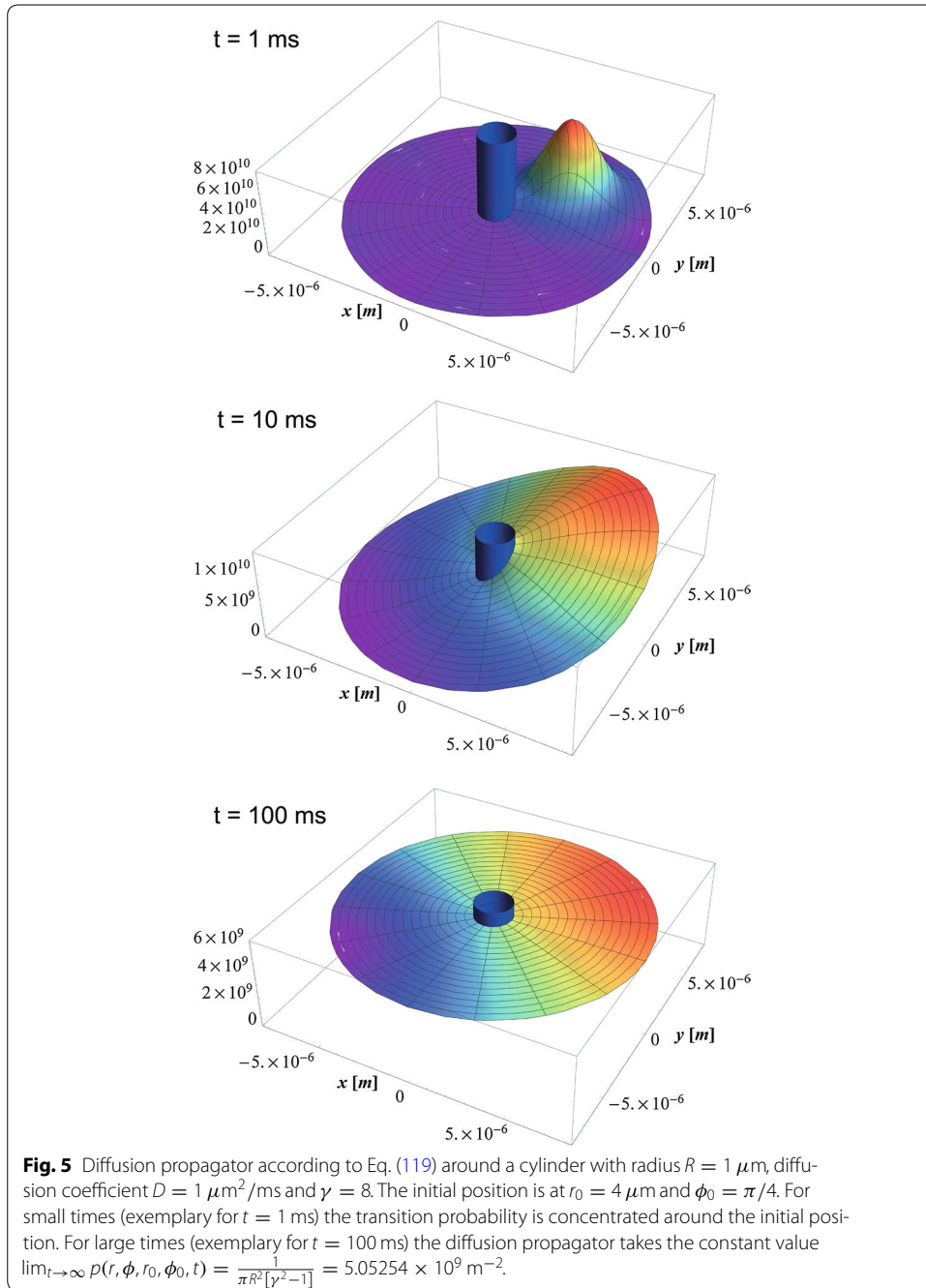
$$F_n = \frac{1}{\sqrt{\gamma^2 - 1}} \frac{1}{\sqrt{N_{n,2}}} \int_R^{\gamma R} dr \frac{\Phi_{n,2}(r)}{r}. \tag{122}$$

A similar expression appears in Eq. (28) in Ziener et al. (2008) for the calculation of the expansion coefficients. The Lommel integral in Eq. (122) can be evaluated by using the general expression given in Eq. (69) with $\alpha = -1$ and $\nu = 2$. In this special case the Lommel function can be expressed in terms of Schläfli polynomials [see Eq. (17) with $m = 1$ and Eq. (21)]: $S_{-1,2}(z) = S_2(z)/4 = 1/z^2$, and, thus $S'_{-1,2}(z) = -2/z^3$. Thus, one obtains:

$$F_n = \frac{1}{\sqrt{\gamma^2 - 1}} \frac{1}{\sqrt{N_{n,2}}} \frac{4}{\pi \lambda_{n,2}^3} \left[1 - \frac{1}{\gamma^3} \frac{J'_2(\lambda_{n,2})}{J'_2(\gamma \lambda_{n,2})} \right]. \tag{123}$$

Finally, with the normalization constant given in Eq. (67), the expansion coefficient F_n can be written as

$$F_n^2 = \frac{8}{\gamma^2 - 1} \frac{1}{\lambda_{n,2}} \frac{\left[1 - \frac{1}{\gamma^3} \frac{J'_2(\lambda_{n,2})}{J'_2(\gamma \lambda_{n,2})} \right]^2}{4 - \lambda_{n,2}^2 + \left[\lambda_{n,2}^2 - \frac{4}{\gamma^2} \right] \left[\frac{J'_2(\lambda_{n,2})}{J'_2(\gamma \lambda_{n,2})} \right]^2} \tag{124}$$



or

$$F_n^2 = \frac{8}{\gamma^2 - 1} \frac{1}{\lambda_{n,2}^2} \frac{1}{\gamma^4} \frac{1}{\gamma^2 [4 - \lambda_{n,2}^2] [J_2'(\gamma \lambda_{n,2})]^2 + [\gamma^2 \lambda_{n,2}^2 - 4] [J_2'(\lambda_{n,2})]^2} [\gamma^3 J_2'(\gamma \lambda_{n,2}) - J_2'(\lambda_{n,2})]^2. \quad (125)$$

This expression for the expansion coefficients is evidently a simpler expression than its equivalent given in Eq. (B1) in Ziener et al. (2008).

The corresponding eigenvalues $\lambda_{n,2}$ can be obtained from Eq. (41) for $\nu = 2$:

$$Y_2'(\lambda_{n,2})J_2'(\gamma\lambda_{n,2}) = J_2'(\lambda_{n,2})Y_2'(\gamma\lambda_{n,2}), \tag{126}$$

and the following sums can be used to check if a sufficient numerical accuracy is obtained:

$$\sum_{n=1}^{\infty} F_n^2 = \frac{1}{2\gamma^2} \tag{127}$$

$$\sum_{n=1}^{\infty} F_n^2 \lambda_{n,2}^2 = 2 \frac{1 + \gamma^2}{\gamma^4} \tag{128}$$

$$\sum_{n=1}^{\infty} \frac{F_n^2}{\lambda_{n,2}^2} = \frac{\ln(\gamma)}{4[\gamma^2 - 1]} \tag{129}$$

$$\sum_{n=1}^{\infty} \frac{F_n^2}{\lambda_{n,2}^4} = \frac{1}{32}. \tag{130}$$

Spheres

In the three-dimensional case the diffusion occurs between two concentric spheres, and, thus, the diffusion volume corresponds to

$$V = \frac{4}{3}\pi R^3 [\gamma^3 - 1]. \tag{131}$$

The orthogonal eigenfunctions of the eigenvalue equation (112) are

$$\phi_{m,v,\mu}(r, \theta, \phi) = \frac{\psi_{m,v}(r)}{\sqrt{R^3 N_{m,v}}} Y_{v,\mu}(\theta, \phi) \tag{132}$$

$$m = +1, \dots, +\infty \tag{133}$$

$$v = 0, +1, \dots, +\infty \tag{134}$$

$$\mu = -v, \dots, 0, \dots, +v, \tag{135}$$

with the radial eigenfunctions $\psi_{m,v}(r)$ given in Eq. (75), the respective normalization constants $N_{m,v}$ are given in Eq. (102) and the spherical harmonics are defined by

$$Y_{v,\mu}(\theta, \phi) = \sqrt{\frac{2v + 1}{4\pi} \frac{[v - \mu]!}{[v + \mu]!}} P_v^\mu(\cos(\theta)) e^{i\mu\phi}, \tag{136}$$

where P_v^μ denote the associated Legendre polynomials which are defined for the negative upper index as

$$P_v^{-\mu}(\cos(\theta)) = [-1]^\mu \frac{[v - \mu]!}{[v + \mu]!} P_v^\mu(\cos(\theta)). \tag{137}$$

In contradiction to the two-dimensional case, the index ν in the three-dimensional case is in the range $\nu = 0, +1, \dots, +\infty$. The index μ takes the values $\mu = -\nu, \dots, 0, \dots, +\nu$. Therefore, the propagator given in Eq. (110) can be written as

$$p(r, \theta, \phi, r_0, \theta_0, \phi_0, t) = \frac{3}{4\pi R^3 [\gamma^3 - 1]} + \frac{1}{R^3} \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{\nu=0}^{\infty} \sum_{\mu=-\nu}^{+\nu} \frac{e^{-\lambda_{m,\nu}^2 \frac{Dt}{R^2}}}{N_{m,\nu}} \psi_{m,\nu}(r) \psi_{m,\nu}(r_0) Y_{\nu,\mu}(\theta, \phi) Y_{\nu,\mu}^*(\theta_0, \phi_0). \tag{138}$$

The sum over the index μ can further be simplified by using the explicit expression of the spherical harmonics given in Eq. (136) and the definition of the associated Legendre polynomials with a negative upper index from Eq. (137):

$$\begin{aligned} \sum_{\mu=-\nu}^{+\nu} Y_{\nu,\mu}(\theta, \phi) Y_{\nu,\mu}^*(\theta_0, \phi_0) &= \frac{2\nu + 1}{4\pi} P_{\nu}(\cos(\theta)) P_{\nu}(\cos(\theta_0)) \\ &+ \frac{2\nu + 1}{2\pi} \sum_{\mu=+1}^{+\nu} \frac{[\nu - \mu]!}{[\nu + \mu]!} P_{\nu}^{\mu}(\cos(\theta)) P_{\nu}^{\mu}(\cos(\theta_0)) \cos(\mu[\phi - \phi_0]) \\ &= \frac{2\nu + 1}{4\pi} \sum_{\mu=0}^{+\nu} \frac{[\nu - \mu]!}{[\nu + \mu]!} P_{\nu}^{\mu}(\cos(\theta)) P_{\nu}^{\mu}(\cos(\theta_0)) [2 - \delta_{\mu 0}] \cos(\mu[\phi - \phi_0]). \end{aligned} \tag{139}$$

Evidently, the transition probability $p(r, \theta, \phi, r_0, \theta_0, \phi_0, t)$ to go in time t from position (r_0, θ_0, ϕ_0) to position (r, θ, ϕ) depends on the radial distances r_0 and r and the spherical angle $\Omega = (\theta_0, \phi_0; \theta, \phi)$ that can be determined by the spherical law of cosines:

$$\cos(\Omega) = \cos(\theta_0) \cos(\theta) + \sin(\theta_0) \sin(\theta) \cos(\phi_0 - \phi). \tag{140}$$

Using the addition theorem for spherical harmonics [see 14.30.9 in Olver et al. (2010)]

$$\begin{aligned} \sum_{\mu=-\nu}^{+\nu} Y_{\nu,\mu}(\theta, \phi) Y_{\nu,\mu}^*(\theta_0, \phi_0) &= \frac{2\nu + 1}{4\pi} P_{\nu}(\cos(\theta_0) \cos(\theta) + \sin(\theta_0) \sin(\theta) \cos(\phi_0 - \phi)) \\ &= \frac{2\nu + 1}{4\pi} P_{\nu}(\cos(\Omega)) \end{aligned} \tag{141}$$

the transition probability can finally be written in the form

$$p(r, r_0, \Omega, t) = \frac{1}{4\pi R^3} \left[\frac{3}{\gamma^3 - 1} + \sum_{m=1}^{\infty} \sum_{\nu=0}^{\infty} \frac{2\nu + 1}{N_{m,\nu}} e^{-\lambda_{m,\nu}^2 \frac{Dt}{R^2}} \psi_{m,\nu}(r) \psi_{m,\nu}(r_0) P_{\nu}(\cos(\Omega)) \right]. \tag{142}$$

Comparing the addition theorem for spherical harmonics in Eq. (141) with the sum over the product of the spherical harmonics in Eq. (139), the results of Eq. (10) on page 382 of section 14.16. I. in Carslaw and Jaeger (1959) can be reproduced.

The three-dimensional dipole field has the shape

$$f(r, \theta, \phi) = \frac{R^3}{r^3} [3 \cos^2(\theta) - 1] = 4\sqrt{\frac{\pi}{5}} Y_{20}(\theta, \phi) \frac{R^3}{r^3}. \tag{143}$$

Introducing this shape function and the three-dimensional propagator from Eq. (138) into the definition of the autocorrelation function (108), leads to

$$K(t) = \delta\omega^2 \sum_{m=1}^{\infty} F_m^2 e^{-\lambda_{m,2}^2 \frac{Dt}{R^2}} \tag{144}$$

with the expansion coefficients

$$F_m = \sqrt{\frac{3}{4\pi R^3 [\gamma^3 - 1]}} \int_0^\pi d\theta \int_0^{2\pi} d\phi \int_R^{\gamma R} dr r^2 \sin(\theta) 4\sqrt{\frac{\pi}{5}} Y_{20}(\theta, \phi) \frac{R^3}{r^3} \frac{Y_{20}(\theta, \phi)}{\sqrt{R^3 N_{m,2}}} \psi_{m,2}(r) \tag{145}$$

$$= \frac{1}{\sqrt{\gamma^3 - 1}} \sqrt{\frac{3}{5}} \frac{2}{\sqrt{N_{m,2}}} \int_R^{\gamma R} dr \frac{\psi_{m,2}(r)}{r} . \tag{146}$$

The remaining Lommel integral can be solved by using the expression (103) for $\alpha = -1$ and $\nu = 2$. The occurring Lommel functions $S_{-\frac{5}{2}, +\frac{7}{2}}(z)$ and $S_{-\frac{3}{2}, +\frac{5}{2}}(z)$ can explicitly be given by using the relation (22):

$$S_{-\frac{5}{2}, +\frac{7}{2}}(z) = \frac{2}{7} \frac{z^{-\frac{5}{2}}}{2^{\frac{7}{2}} \Gamma(\frac{7}{2})} A_{0, \frac{7}{2}}(z) = z^{-\frac{7}{2}} \tag{147}$$

$$S_{-\frac{3}{2}, +\frac{5}{2}}(z) = \frac{2}{5} \frac{z^{-\frac{3}{2}}}{2^{\frac{5}{2}} \Gamma(\frac{5}{2})} A_{0, \frac{5}{2}}(z) = z^{-\frac{5}{2}} \tag{148}$$

where $A_{0, \frac{7}{2}}(z)$ and $A_{0, \frac{5}{2}}(z)$ can be obtained from Eq. (25). Thus, the integration yields:

$$F_m = \frac{1}{\sqrt{\gamma^3 - 1}} \sqrt{\frac{3}{5}} \frac{6}{\sqrt{N_{m,2}}} \frac{1}{\lambda_{m,2}^4} \left[1 - \frac{1}{\gamma^4} \frac{j_2'(\lambda_{m,2})}{j_2'(\gamma \lambda_{m,2})} \right] . \tag{149}$$

Introducing the normalization constant from Eq. (102) yields:

$$F_m^2 = \frac{216}{5} \frac{1}{\lambda_{m,2}^2} \frac{1}{\gamma^3 - 1} \frac{1}{\frac{\gamma^2 \lambda_{m,2}^2 - 6}{\gamma^3} \left[\frac{j_2'(\lambda_{m,2})}{j_2'(\gamma \lambda_{m,2})} \right]^2 + 6 - \lambda_{m,2}^2} \left[1 - \frac{1}{\gamma^4} \frac{j_2'(\lambda_{m,2})}{j_2'(\gamma \lambda_{m,2})} \right]^2 . \tag{150}$$

For $\nu = 2$ the spherical Bessel functions can be expressed in terms of the sine and cosine function:

$$j_2(z) = \left[\frac{3}{z^3} - \frac{1}{z} \right] \sin(z) - \frac{3}{z^2} \cos(z) \tag{151}$$

$$y_2(z) = - \left[\frac{3}{z^3} - \frac{1}{z} \right] \cos(z) - \frac{3}{z^2} \sin(z) \tag{152}$$

which will be necessary for further simplifications. The derivative of the spherical Bessel functions can be simplified by using the relation (151):

$$\frac{j_2'(\lambda_{m,2})}{j_2(\gamma \lambda_{m,2})} = \gamma^4 \frac{[4\lambda_{m,2}^2 - 9] \sin(\lambda_{m,2}) + \lambda_{m,2}[9 - \lambda_{m,2}^2] \cos(\lambda_{m,2})}{[4\gamma^2 \lambda_{m,2}^2 - 9] \sin(\gamma \lambda_{m,2}) + \gamma \lambda_{m,2}[9 - \gamma^2 \lambda_{m,2}^2] \cos(\gamma \lambda_{m,2})}. \quad (153)$$

Finally, the expansion coefficients can be written as

$$F_m^2 = \frac{216}{5} \frac{1}{\lambda_{m,2}^2} \frac{1}{\gamma^3 - 1} \frac{\left[1 - \frac{[4\lambda_{m,2}^2 - 9] \sin(\lambda_{m,2}) + \lambda_{m,2}[9 - \lambda_{m,2}^2] \cos(\lambda_{m,2})}{[4\gamma^2 \lambda_{m,2}^2 - 9] \sin(\gamma \lambda_{m,2}) + \gamma \lambda_{m,2}[9 - \gamma^2 \lambda_{m,2}^2] \cos(\gamma \lambda_{m,2})} \right]^2}{\gamma^5 \left[\frac{[4\lambda_{m,2}^2 - 9] \sin(\lambda_{m,2}) + \lambda_{m,2}[9 - \lambda_{m,2}^2] \cos(\lambda_{m,2})}{[4\gamma^2 \lambda_{m,2}^2 - 9] \sin(\gamma \lambda_{m,2}) + \gamma \lambda_{m,2}[9 - \gamma^2 \lambda_{m,2}^2] \cos(\gamma \lambda_{m,2})} \right]^2 [\gamma^2 \lambda_{m,2}^2 - 6] + 6 - \lambda_{m,2}^2} \quad (154)$$

or in the form

$$F_m^2 = \frac{216}{5} \frac{1}{\lambda_{m,2}^2} \frac{1}{\gamma^3 - 1} \times \frac{[4\gamma^2 \lambda_{m,2}^2 - 9] \sin(\gamma \lambda_{m,2}) + \gamma \lambda_{m,2}[9 - \gamma^2 \lambda_{m,2}^2] \cos(\gamma \lambda_{m,2}) - [4\lambda_{m,2}^2 - 9] \sin(\lambda_{m,2}) - \lambda_{m,2}[9 - \lambda_{m,2}^2] \cos(\lambda_{m,2})}{\gamma^5 [4\lambda_{m,2}^2 - 9] \sin(\lambda_{m,2}) + \lambda_{m,2}[9 - \lambda_{m,2}^2] \cos(\lambda_{m,2})} \frac{[4\gamma^2 \lambda_{m,2}^2 - 9] \sin(\gamma \lambda_{m,2}) + \gamma \lambda_{m,2}[9 - \gamma^2 \lambda_{m,2}^2] \cos(\gamma \lambda_{m,2})}{[\gamma^2 \lambda_{m,2}^2 - 6] + [6 - \lambda_{m,2}^2] [4\gamma^2 \lambda_{m,2}^2 - 9] \sin(\gamma \lambda_{m,2}) + \gamma \lambda_{m,2}[9 - \gamma^2 \lambda_{m,2}^2] \cos(\gamma \lambda_{m,2})}^2. \quad (155)$$

This expression for the expansion coefficients is much more simpler than the equivalent expression given in Eq. (B4) in Ziener et al. (2008) or in Eq. (7) in Ziener et al. (2010).

The eigenvalues can be obtained from Eq. (77) for $\nu = 2$, which can be further simplified using the expressions (151) and (152). Finally, the following transcendental equation has to be solved:

$$\frac{\tan(\lambda_{m,2}[\gamma - 1])}{\lambda_{m,2}[\gamma - 1]} = \frac{81 - 9\lambda_{m,2}^2[\gamma^2 - 3\gamma + 1] + 4\gamma^2 \lambda_{m,2}^4}{81 - 9\lambda_{m,2}^2[4\gamma^2 - 9\gamma + 4] + \gamma \lambda_{m,2}^4 [16\gamma - 9\gamma^2 - 9] + \gamma^3 \lambda_{m,2}^6}. \quad (156)$$

This equation coincides with Eq. (5) in Kurz et al. (2014) for $\lambda_{m,2} = \sqrt{\kappa}$ and $\gamma = \eta^{-1/3}$.

The following sums can be used to check if a sufficient numerical accuracy is obtained:

$$\sum_{m=1}^{\infty} F_m^2 = \frac{4}{5\gamma^3} \quad (157)$$

$$\sum_{m=1}^{\infty} F_m^2 \lambda_{m,2}^2 = \frac{36}{5\gamma^5} \frac{\gamma^5 - 1}{\gamma^3 - 1} \quad (158)$$

$$\sum_{m=1}^{\infty} \frac{F_m^2}{\lambda_{m,2}^2} = \frac{2}{5} \frac{1}{\gamma^3 - 1} \left[1 - \frac{1}{\gamma} + \frac{4[\gamma^3 - 1]^2 + 9\gamma[2\gamma^2 - 1 - \gamma^4]}{36\gamma[1 - \gamma^5]} \right]. \quad (159)$$

Summary and conclusions

Cylindrical and spherical Bessel functions are frequently employed in treating boundary value and eigenvalue problems in applied mathematics (Gray and Mathews 1895; McLachlan 1941; Kac 1966). In this work, the general orthogonality relation and Lommel integral of a linear combination of both cylindrical and spherical Bessel functions, respectively, are considered. For a given radius interval of $R \leq r \leq \gamma R$, Neumann boundary conditions are assumed and the corresponding approximated first eigenvalues $\lambda_{1,\nu}$ for small λ and ν are compared in their γ -dependency with expressions from the literature in the same limit and the exact numerical solution for cylindrical and spherical Bessel functions, respectively (see Figs. 3, 4). It is shown that all expressions agree well for $\gamma \rightarrow 1$. Consequently, explicit terms for the orthogonality relation, normalization constant and Lommel integral are given in both model geometries using a discretized form of the respective Bessel differential equations. In the case of spherical Bessel functions, these results are a generalization from integer indices, that can be presented in terms of trigonometric functions and have so mostly to treat related physical problems (Carslaw and Jaeger 1959), to arbitrary complex-valued indices. Moreover, a numerical implementation to calculate the relevant eigenvalues is provided and the results are applied to a scenario in magnetic resonance physics where spin diffusion processes between two magnetic concentric cylinders or two concentric spheres occur. Thereby, an eigenfunction expansion of the spin transition probability function results in analytic expressions for the expansion coefficients of the frequency autocorrelation function $K(t)$. These are mathematically easier to grasp and, therefore, to implement numerically, than equivalent expressions that have been derived recently (Ziener et al. 2008). The results might be useful to obtain analytical expressions for the transverse relaxation in Carr-Purcell-Meiboom-Gill experiments where Jensen and Chandra have provided a relation between the diffusion-dependent part of transverse relaxation and the frequency autocorrelation function within a weak field approximation (Jensen et al. 2001; Jensen and Chandra 2000). With the paramagnetic properties of deoxygenated hemoglobin, such analyses may then be applied to study highly organized (cylindric) capillary arrangements in, for instance, skeletal muscle tissue (Ziener et al. 2012). Likewise, the results for spherical geometries may be used to quantify microstructural parameters in lung tissue by treating lung alveoli as spherical entities that are surrounded by a dense capillary network. A further analysis might consider mixed boundary conditions and/or extend the results to other model geometries.

Authors' contributions

This work was carried out by the four authors, in collaboration. CHZ designed research; CHZ, FTK, LRB, and TK performed research; CHZ contributed numerical tools; CHZ, FTK, and TK analyzed data; and CHZ, FTK and TK wrote the paper. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹ Department of Radiology, German Cancer Research Center-DKFZ, Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg, Germany. ² Division of Neuroradiology, Heidelberg University, Im Neuenheimer Feld 400, 69120 Heidelberg, Germany. ³ Department of Experimental Physics 5, University of Würzburg, Am Hubland, 97074 Würzburg, Germany.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (Contract Grant number: DFG ZI 1295/2-1). F.T. Kurz was supported by a postdoctoral fellowship from the medical faculty of Heidelberg University.

Compliance with ethical guidelines

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 4 March 2015 Accepted: 7 July 2015

Published online: 04 August 2015

References

- Abramowitz M, Stegun IA (1972) Handbook of mathematical functions with formulas, graphs, and mathematical tables. Dover, New York
- Babister AW (1967) Transcendental functions satisfying nonhomogeneous linear differential equations. Macmillan, New York
- Bauer HF (1964) Tables of zeros of cross product Bessel functions $J'_\rho(\xi)Y'_\rho(k\xi) - J'_\rho(k\xi)Y'_\rho(\xi) = 0$. Math Comp 18:128–135
- Bauer WR, Ziener CH, Jakob PM (2005) Non-Gaussian spin dephasing. Phys Rev A 71:053412
- Bridge JF, Angrist SW (1962) An extended table of roots of $J'_\rho(x)Y'_\rho(\beta x) - J'_\rho(\beta x)Y'_\rho(x) = 0$. Math Comp 16:198–204
- Buchholz H (1949) Besondere Reihenentwicklungen für eine häufig vorkommende zweireihige Determinante mit Zylinderfunktionen und ihre Nullstellen. Z Angew Math Mech 29:356–367
- Carslaw HS, Jaeger JC (1959) Conduction of heat in solids. University Press, Oxford
- Cochran JA (1964) Remarks on the zeros of cross-product Bessel functions. J Soc Indust Appl Math 12:580–587
- Cochran JA (1966a) The asymptotic nature of zeros of cross-product Bessel functions. Quart J Mech Appl Math 19:511–522
- Cochran JA (1966b) The analyticity of cross-product Bessel function zeros. Proc Camb Phil Soc 62:215–226
- Glasser ML (2010) Integral representations for the exceptional univariate Lommel functions. J Phys A Math Theor 43:155207
- Goodwin ET (1949) Recurrence relations for cross-products of Bessel functions. Quart J Mech Appl Math 2:72–74
- Gottlieb HPW (1985) Eigenvalues of the Laplacian with Neumann boundary conditions. J Austral Math Soc Ser B 26:293–309
- Gottlieb HPW (1985) On the exceptional zeros of cross-products of derivatives of spherical Bessel functions. Z Angew Math Phys 36:491–494
- Gray A, Mathews GB (1895) A treatise on Bessel functions and their applications to physics. MacMillan, London
- Grebenkov DS (2007) Analytical solution for restricted diffusion in circular and spherical layers under inhomogeneous magnetic fields. J Chem Phys 128:134702
- Jensen JH, Chandra R, Yu H (2001) Quantitative model for the interecho time dependence of the CPMG relaxation rate in iron-rich gray matter. Magn Reson Med 46:159–165
- Jensen JH, Chandra R (2000) NMR relaxation in tissues with weak magnetic inhomogeneities. Magn Reson Med 44:144–156
- Kac M (1966) Can one hear the shape of a drum? Amer Math Monthly 73:1–23
- Kurz FT, Kampf T, Heiland S, Bendszus M, Schlemmer HP, Ziener CH (2014) Theoretical model of the single spin-echo relaxation time for spherical magnetic perturbers. Magn Reson Med 71:1888–1895
- Laslett LJ, Lewish W (1962) Evaluation of the zeros of cross-product Bessel functions. Math Comp 16:226–232
- Magnus W, Oberhettinger F, Soni RP (1966) Formulas and theorems for the special functions of mathematical physics. Springer, Berlin
- McLachlan NW (1941) Bessel functions for engineers. University Press, Oxford
- McMahon J (1894) On the roots of the Bessel and certain related functions. Ann Math 9:23–30
- Olver FWJ, Lozier DW, Boisvert RF, Clark CW (2010) NIST handbook of mathematical functions. University Press, Cambridge
- Sorolla E, Mosig JR, Mattes M (2013) Algorithm to calculate a large number of roots of the cross-product of Bessel functions. IEEE Trans Antennas Propag 61:2180–2187
- Thambynayagam RKM (2011) The diffusion handbook: applied solutions for engineers. McGraw-Hill, New York
- Truell R (1943) Concerning the roots of $J'_\nu(x)N'_\nu(qx) - J'_\nu(qx)N'_\nu(x) = 0$. J Appl Phys 14:350–352
- Watson GN (1966) A Treatise on the Theory of Bessel Functions. University Press, Cambridge
- Wolfram S (1999) The Mathematica Book. Cambridge University Press, New York
- Ziener CH, Bauer WR, Melkus G, Weber T, Herold V, Jakob PM (2006) Structure-specific magnetic field inhomogeneities and its effect on the correlation time. Magn Reson Imaging 24:1341–1347
- Ziener CH, Kampf T, Herold V, Jakob PM, Bauer WR, Nadler W (2008) Frequency autocorrelation function of stochastically fluctuating fields caused by specific magnetic field inhomogeneities. J Chem Phys 129:014507
- Ziener CH, Glutsch S, Jakob PM, Bauer WR (2009) Spin dephasing in the dipole field around capillaries and cells: numerical solution. Phys Rev E 80:046701
- Ziener CH, Kampf T, Jakob PM, Bauer WR (2010) Diffusion effects on the CPMG relaxation rate in a dipolar field. J Magn Reson 202:38–42
- Ziener CH, Kampf T, Reents G, Schlemmer H-P, Bauer WR (2012) Spin dephasing in a magnetic dipole field. Phys Rev E 85:051908
- Ziener CH, Kampf T, Melkus G, Jakob PM, Schlemmer HP, Bauer WR (2012) Signal evolution in the local magnetic field of a capillary—analogy to the damped driven harmonic oscillator. Magn Reson Imaging 30:540–553
- Ziener CH, Kurz FT, Kampf T (2015) Free induction decay caused by a dipole field. Phys Rev E 91:032707
- Ziener CH, Schlemmer HP (2013) The inverse Laplace transform of the modified Lommel functions. Integ Transf Spec F 24:141–155

2.3 Publikation III

F.T. Kurz, T. Kampf, L.R. Buschle, S. Heiland, H.-P. Schlemmer, M. Bendszus, C.H. Ziener. *CPMG relaxation rate dispersion in dipole fields around capillaries*. Magnetic Resonance Imaging, 34:875-888 (2016). doi: 10.1016/j.mri.2016.03.016.

Copyright notice: The original manuscript has been removed from this online version of the dissertation.

Autorenanteile: Diese Arbeit wurde von FTK und CHZ konzipiert. FTK und CHZ haben die Berechnungen durchgeführt. FTK und CHZ haben die Daten analysiert. FTK und CHZ haben das Manuskript mit Berücksichtigung von Beiträgen von TK, LRB, SH, HPS und MB geschrieben.

2.4 Publikation IV

F.T. Kurz, T. Kampf, L.R. Buschle, H.-P. Schlemmer, S. Heiland, M. Bendzus, C.H. Ziener. *Microstructural analysis of peripheral lung tissue through CPMG inter-echo time R2 dispersion*. PLoS ONE, e0141894 (2015). doi: 10.1371/journal.pone.0141894.

Copyright notice: Creative Commons Attribution (CC-BY) license.

Autorenanteile: Diese Arbeit wurde von FTK, TK und CHZ konzipiert. Die Experimente wurden von FTK durchgeführt. Die Daten wurden von FTK und CHZ analysiert. Analytische Beiträge bzw. Berechnungen wurden von FTK, TK und CHZ durchgeführt. Das Manuskript wurde von FTK und CHZ mit Berücksichtigung von Beiträgen von TK, SH, HPS und MB geschrieben.

RESEARCH ARTICLE

Microstructural Analysis of Peripheral Lung Tissue through CPMG Inter-Echo Time R2 Dispersion

Felix T. Kurz^{1,2*}, Thomas Kampf³, Lukas R. Buschle², Heinz-Peter Schlemmer², Sabine Heiland¹, Martin Bendszus¹, Christian H. Ziener^{1,2}

1 Department of Neuroradiology, Heidelberg University, Heidelberg, Germany, **2** Department of Radiology, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany, **3** Department of Experimental Physics 5, Würzburg University, Würzburg, Germany

* felix.kurz@med.uni-heidelberg.de



click for updates

Abstract

Since changes in lung microstructure are important indicators for (early stage) lung pathology, there is a need for quantifiable information of diagnostically challenging cases in a clinical setting, e.g. to evaluate early emphysematous changes in peripheral lung tissue. Considering alveoli as spherical air-spaces surrounded by a thin film of lung tissue allows deriving an expression for Carr-Purcell-Meiboom-Gill transverse relaxation rates R_2 with a dependence on inter-echo time, local air-tissue volume fraction, diffusion coefficient and alveolar diameter, within a weak field approximation. The model relaxation rate exhibits the same hyperbolic tangent dependency as seen in the Luz-Meiboom model and limiting cases agree with Brooks et al. and Jensen et al. In addition, the model is tested against experimental data for passively deflated rat lungs: the resulting mean alveolar radius of $R_A = 31.46 \pm 13.15 \mu\text{m}$ is very close to the literature value ($\sim 34 \mu\text{m}$). Also, modeled radii obtained from relaxometer measurements of ageing hydrogel foam (that mimics peripheral lung tissue) are in good agreement with those obtained from μCT images of the same foam (mean relative error: 0.06 ± 0.01). The model's ability to determine the alveolar radius and/or air volume fraction will be useful in quantifying peripheral lung microstructure.

OPEN ACCESS

Citation: Kurz FT, Kampf T, Buschle LR, Schlemmer H-P, Heiland S, Bendszus M, et al. (2015) Microstructural Analysis of Peripheral Lung Tissue through CPMG Inter-Echo Time R2 Dispersion. PLoS ONE 10(11): e0141894. doi:10.1371/journal.pone.0141894

Editor: Wolfgang Rudolf Bauer, University Hospital of Würzburg, GERMANY

Received: April 20, 2015

Accepted: October 14, 2015

Published: November 6, 2015

Copyright: © 2015 Kurz et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: This work was supported by a grant from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (contract grant number: DFG ZI 1295/2-1) and by a postdoctoral fellowship granted to F.T.K. from the medical faculty of Heidelberg University. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Introduction

Structural and functional changes in pulmonary disease are generally tightly linked to alterations in lung microstructure, most familiar in pulmonary emphysema, where remodeling and/or obliteration of small acini and alveoli, as well as parenchymal tissue destruction, lead to an increasing obstruction of the lung's airways [1, 2]. Pulmonary function tests are not able to separate between different forms of the underlying tissue pathology, especially when tissue alterations are heterogeneously distributed throughout the entire lung as in early stage emphysema [3, 4]. Consequently, there is a need for quantitative lung imaging to assess the extent of microstructural changes and gain a deeper understanding of the associated pathophysiological

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

processes. Advances in imaging technology have been made by introducing high-resolution computed tomography [5, 6] (HRCT), yet microscopic structures, such as acini and alveoli cannot be resolved in detail in HRCT and, therefore, *ex vivo* histopathological analyses through lung stereology are still required to accurately evaluate the extent of emphysematous changes in lung microstructure [7]. Recently, however, there has been a growing interest in magnetic resonance imaging of pulmonary microstructural alterations due to the development of novel imaging techniques and contrast agents [8–11].

For instance, Yablonskiy *et al.* proposed an imaging technique based on a model of cylindrical acinar airways that are covered by alveoli to provide quantitative information on lung morphometry while measuring the diffusivity of inhaled hyperpolarized ^3He gas [12, 13]. Other models consider lung tissue as a collection of air-filled spherical shells or spherical, cubical or polyhedral (Wigner-Seitz) air spaces, also coined “foam” models, in a medium that consists mostly of water and/or blood [14–19]. The current study will make use of the alveolar Wigner-Seitz foam model because of its mathematical simplicity and since recent results have been shown to be very similar to those obtained from more intricate models [15, 20].

Due to macroscopic susceptibility shifts and differences between lung and mediastinal tissue, gradient-echo based sequences are rarely applicable in the clinical setting. However, macroscopic susceptibility gradients and the corresponding signal distortions can be reduced to a minimum by applying spin-echo sequences or their extension in terms of a multi-spin-echo Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) sequence. Dephasing of transverse magnetization due to the magnetic field inhomogeneities at boundary surfaces of intrapulmonary air and liquid or solid tissue are refocusable through the use of spin echoes. Refocusing, however, is limited by diffusion effects within the tissue. CPMG sequences consist of a 90° pulse followed by a train of equidistant 180° pulses and have been shown to decrease the effect of diffusion on spin dephasing [21, 22]. Relaxation rates in CPMG experiments can then be analyzed by varying the respective inter-echo time.

Experimental studies showing the dependence of the CPMG relaxation rate on the pulse sequence inter-echo time of lung tissue were first performed by Shioya *et al.* [23]. They examined both passively deflated and degassed lung tissue in male Wistar rats and found slow and fast components in terms of a biexponential decay. It was postulated that there is a dependency of inter-echo time on fast and slow T_2 components that might be attributable to different diffusion constants in the lung in accordance with Laicher *et al.* [24]. Another set of experiments has been performed by Baete *et al.* [19], who examined the dependence of relaxation rates on inter-echo times in hydrogel foams to obtain the foam’s underlying microstructural parameters. Hydrogel foams, like lung tissue, can be considered as a porous medium: they are biphasic systems that consist of air bubbles separated by thin layers of hydrogel [25]. Baete *et al.* could show, through X-ray micro-CT imaging, that hydrogel foams nicely mimic lung tissue.

Recently, a weak field approximation was introduced by Jensen and Chandra to examine weak local susceptibility differences and their influence on NMR relaxation rate [26]. The approximation describes local field inhomogeneities through dipole fields to consider diffusion effects and thereby utilizes a frequency correlation function that is tightly linked to the dephasing process. It incorporates microscopic tissue parameters such as the local volume fraction of magnetic perturbers, the diffusion coefficient and the size of the inhomogeneity [27, 28]. While, within this context, CPMG signal formation was recently investigated by Ziener *et al.* [29], the study at hand extends and furthens this previous analysis by examining relaxation rates through general (Fourier) boundary conditions and provides new and simpler expressions for the relaxation rate and associated coefficients by using novel analytical techniques [30] to methodologically investigate CPMG signal formation and its relation to microstructural parameters of lung parenchyma and lung-tissue-like hydrogel foams.

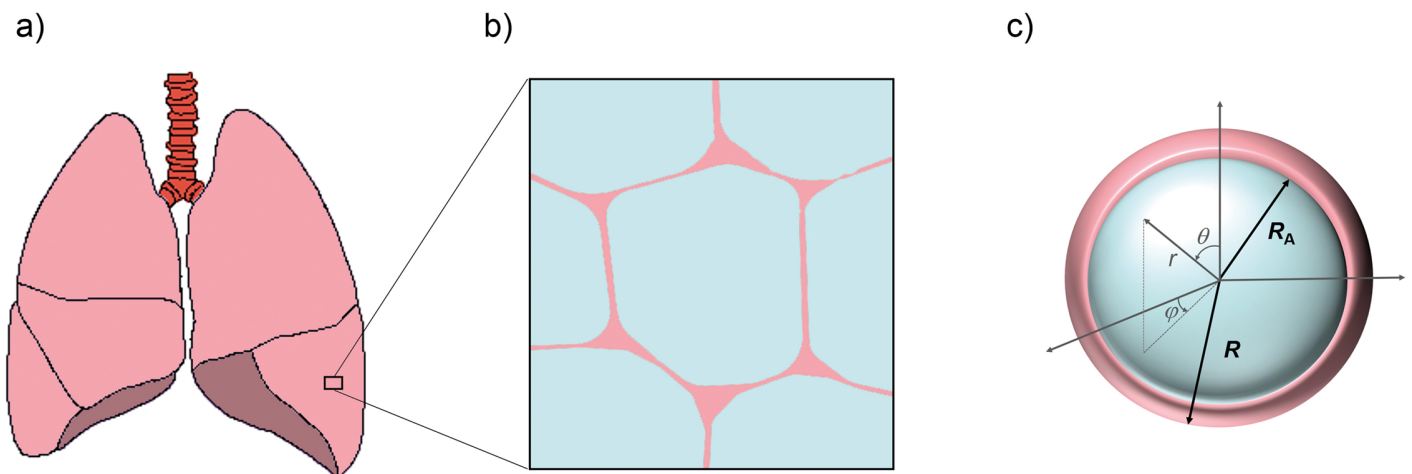


Fig 1. Schematic view of peripheral lung tissue and model geometry. From the left lower pulmonary lobe of the human lungs (a), a lung tissue segment with neighboring alveoli (b) is enlarged: the center alveolus is shown as the cross-section of a rhombic dodecahedron or Wigner-Seitz cell, with thin films as tissue walls (see main text for details and [15]). (c) Schematic cross section of a single alveolus in spherical form with alveolar radius R_A , radius of the dephasing volume R and a set of spherical coordinates (r, θ, ϕ) .

doi:10.1371/journal.pone.0141894.g001

Methods

General theory

The Wigner-Seitz foam model for peripheral lung tissue is based on the notion of alveoli as rhombic dodecahedral air-spaces embedded in a surrounding medium [15] (see also Fig 1a and 1b). This allows for volume fractions of air content to be considered close to 1 as opposed to simple spherical foam-models, where volume fractions do not exceed the upper limit for close-packed spheres at 0.74. In further approximation, both the dodecahedral air volume and its surrounding dodecahedral volume are replaced by that of a sphere of radius R_A and R , respectively, such that the local volume fraction $\eta = R_A^3/R^3$ (see Fig 1c), in analogy to [31]. The surrounding sphere volume is a mathematical construct based on the volume of the Wigner-Seitz-cell and does not reflect the actual anatomical conditions. However, in relation to the internal sphere volume it produces the correct local air volume fraction which is a direct measure of local lung air content. It should be noted that η is not a measure of the mean alveolar diameter since the radius R of the alveolus-surrounding sphere is generally unknown.

In an external magnetic field, B_0 , three-dimensional dipole fields are generated around the alveoli [16]. As in previously established models, the influence of interaction effects between the magnetic fields of neighboring alveoli is neglected [15, 20]; one reason to favor this simplification of the mathematical approach is its good results in reproducing the experimental NMR-lineshape for the free induction decay [15]. Consequently, diffusion-dependent proton spin movement around an alveolus is considered to be restricted to a shell-like dephasing volume $V = \frac{4}{3}\pi[R^3 - R_A^3]$.

In spherical coordinates $\mathbf{r} = (r, \theta, \phi)$ (Fig 1c), the local spin resonance frequency $\omega(\mathbf{r})$ depends on r and θ only

$$\omega(\mathbf{r}) = \omega(r, \theta) = \delta\omega R_A^3 \frac{3 \cos^2(\theta) - 1}{r^3} \quad (1)$$

where prefactor $\delta\omega = \gamma B_0 \Delta\chi/3$ is the equatorial frequency shift that characterizes the strength of the magnetic field distortion, proton gyromagnetic ratio $\gamma = 2.675 \times 10^8 \text{ rads}^{-1}\text{T}^{-1}$ and susceptibility difference $\Delta\chi$. Stochastic spin fluctuations of water protons in the external B_0 field are described by allocation of a spin transition probability $p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t)$ that accounts for the probability that a spin in position \mathbf{r}_0 diffuses to position \mathbf{r} in time t . The probability function $p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t)$ can be obtained by solving the diffusion equation [27]

$$\frac{\partial}{\partial t} p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) = D\Delta p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) \tag{2}$$

with diffusion coefficient D , and $p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) = e^{tD\Delta} \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0)$. It is advantageous to perform a spectral expansion of $p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t)$ as

$$p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) = \sum_n e^{-\kappa_n^2 t} \psi_n(\mathbf{r}) \psi_n(\mathbf{r}_0) \tag{3}$$

to solve Eq (2). The eigenfunctions $\psi_n(\mathbf{r})$ thereby obey

$$\Delta \psi_n(\mathbf{r}) = -\frac{\kappa_n^2}{D\tau} \psi_n(\mathbf{r}) \tag{4}$$

and τ represents the characteristic time as a measure of diffusion:

$$\tau = \frac{R_A^2}{D} . \tag{5}$$

Furthermore, a frequency correlation function $K(t)$ can be introduced that is a measure of spin fluctuations induced by the local magnetic field inhomogeneity in the dephasing volume V (see also [26, 32]):

$$K(t) = \frac{1}{V} \int_V d^3\mathbf{r} \int_V d^3\mathbf{r}_0 \omega(\mathbf{r}) p(\mathbf{r}, \mathbf{r}_0, t) \omega(\mathbf{r}_0) \tag{6}$$

$$= \frac{1}{V} \int_V d^3\mathbf{r} \omega(\mathbf{r}) e^{tD\Delta} \omega(\mathbf{r}) \tag{7}$$

$$= \delta\omega^2 \sum_{n=1}^{\infty} G_n e^{-\kappa_n^2 t} , \tag{8}$$

and the expansion coefficients G_n can be obtained through

$$\sqrt{G_n} = \frac{1}{\delta\omega\sqrt{V}} \int_V d^3\mathbf{r} \omega(\mathbf{r}) \psi_n(\mathbf{r}) . \tag{9}$$

Within the mean field theory of Anderson and Weiss [33], the relation between correlation function $K(t)$ and gradient echo signal intensity can be stated as

$$M(t) = \exp\left(-\int_0^t d\xi [\xi - t] K(\xi)\right) , \tag{10}$$

provided the conditional transition probability between distinct frequencies is Gaussian [32].

Generally, transverse relaxation rate R_2 can be treated as the sum of an intrinsic relaxation rate $R_{2,0}$ and a diffusion-related relaxation rate ΔR_2 . Then, diffusion-related relaxation rate,

ΔR_2 , may be expressed as:

$$\Delta R_2 = \frac{8}{\pi^2} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{[2m+1]^2} \int_0^{\infty} dt K(t) \cos\left([2m+1]\pi \frac{t}{\tau_{180}}\right) \tag{11}$$

$$= \frac{8}{\pi^2} \sum_{m=0}^{\infty} \frac{1}{[2m+1]^2} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\tau \delta \omega^2 G_n \kappa_n^2}{\kappa_n^4 + [\pi[2m+1]\tau/\tau_{180}]^2}, \tag{12}$$

(c.f. Eq (19) in [26]), which is within Jensen and Chandra’s weak field approximation [34] in close analogy to [29] in terms of inter-echo time τ_{180} , characteristic time τ and field-induced susceptibility-dependent frequency shift $\delta\omega$.

Boundary conditions

Water molecules can either be reflected at or move through the alveolar tissue-air interface. Thus, the main mechanism of MR signal decay in peripheral lung tissue is defined by an adequate choice of the surface boundary conditions. General boundary conditions for the eigenfunctions $\psi_n(\mathbf{r})$ at the alveolar surfaces with radii R and R_A ($R > R_A$) are provided in the form of Fourier boundary conditions [35, 36]:

$$D \frac{\partial \psi_n(r, \theta, \phi)}{\partial r} \Big|_{r=R, R_A} = \rho \psi_n(r, \theta, \phi) \Big|_{r=R, R_A}. \tag{13}$$

These relaxing boundary conditions provide a measure of the surface permeability for water molecules in form of the transfer rate ρ (also called surface relaxivity or interface permeability constant) [36]. The following orthogonal eigenfunctions

$$\begin{aligned} \psi_n(r, \theta, \phi) &= \frac{3 \cos^2(\theta) - 1}{M_n} \\ &\times \left[\left[y_2'(\kappa_n) - \frac{\rho R_A}{D \kappa_n} y_2(\kappa_n) \right] j_2\left(\frac{\kappa_n r}{R_A}\right) - \left[j_2'(\kappa_n) - \frac{\rho R_A}{D \kappa_n} j_2(\kappa_n) \right] y_2\left(\frac{\kappa_n r}{R_A}\right) \right] \end{aligned} \tag{14}$$

satisfy the respective boundary condition at $r = R_A$ (with spherical Bessel functions j_2 and y_2 of the first and second kind, respectively, and normalization constant M_n). Consequently, the second boundary condition at $r = R$ leads to the conditional equation

$$\begin{aligned} &\left[y_2'(\kappa_n) - \frac{\rho R_A}{D \kappa_n} y_2(\kappa_n) \right] \left[j_2'\left(\frac{\kappa_n}{\sqrt[3]{\eta}}\right) - \frac{\rho R_A}{D \kappa_n} j_2\left(\frac{\kappa_n}{\sqrt[3]{\eta}}\right) \right] \\ &= \left[j_2'(\kappa_n) - \frac{\rho R_A}{D \kappa_n} j_2(\kappa_n) \right] \left[y_2'\left(\frac{\kappa_n}{\sqrt[3]{\eta}}\right) - \frac{\rho R_A}{D \kappa_n} y_2\left(\frac{\kappa_n}{\sqrt[3]{\eta}}\right) \right]. \end{aligned} \tag{15}$$

This equation can be solved numerically to obtain the eigenvalues κ_n . For impermeable surfaces with a lack of any magnetic impurities that could lead to a vanishing surface relaxation ($\rho = 0$), Eq (13) reduces to Neumann boundary conditions that correspond to reflecting boundaries which are used in [29]. Then, Eq (15) is equivalent to Eq (38) in [27] or Eq (6) in [29].

Statistics

Fitting routines were performed with the nlm function in MATHEMATICA[®] (Wolfram Research, Inc., Champaign, IL, USA, [37]).

Results

Model properties

Eigenvalues and expansion coefficients. For larger volume fractions ($\eta > 0.5$) or large surface area of alveolar air content when compared to alveolar wall thickness, surface relaxation is not negligible [19]. Specifically, the passage of water molecules through the tissue-air boundary leads to a net loss of water through the respiration process (the partial volume of water vapor in expired air is about six times higher than that in inspired air [38]). High permeability of the alveolar epithelium is ensured by an abundance of aquaporin channels, surfactant and, as has been shown recently, by membrane invaginations consisting of highly water-permeable caveolin proteins [39]. The effect of increasing surface permeability ρ on the eigenvalues is demonstrated in Fig 2a for typical parameters of pulmonary tissue ($R_A = 200 \mu\text{m}$ [40], $D = 2.3 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ [41] and $\eta = 0.85$ [42]). For very small values of ρ , the lowest eigenvalue κ_0 approaches its (finite) limit value for reflecting boundary conditions. However, for increasing values of ρ , the lowest eigenvalue quickly descends towards zero, whereas the subsequent eigenvalues remain constant (see Fig 2a and 2b). The region of fast descent is several orders of magnitude lower than the surface relaxivity for pulmonary tissue, $\rho_L \approx 0.6 \text{ ms}^{-1}$ [43] (marked with a red arrow in Fig 2a). Yet, at $\rho \approx \rho_L$, the eigenvalue spectrum approximately coincides with that of $\rho \rightarrow \infty$ (Fig 2b). Therefore, absorbing (or Smoluchowski) boundary conditions are assumed [44] and are equivalent to setting $\psi_n(R_A) = \psi_n(R) = 0$. In analogy to [27], the eigenfunctions $\psi_n(r, \theta, \phi)$ that fulfill Eq (4) can be obtained as

$$\psi_n(r, \theta, \phi) = \frac{3 \cos^2(\theta) - 1}{N_n} \left[y_2\left(\frac{\kappa_n}{\sqrt[3]{\eta}}\right) j_2\left(\kappa_n \frac{r}{R_A}\right) - j_2\left(\frac{\kappa_n}{\sqrt[3]{\eta}}\right) y_2\left(\kappa_n \frac{r}{R_A}\right) \right], \quad (16)$$

with normalization constant N_n . Consequently, the expansion parameters, κ_n , have to satisfy the eigenvalue Eq (15) in the limit $\rho \rightarrow \infty$, and we find

$$j_2(\kappa_n) y_2\left(\frac{\kappa_n}{\sqrt[3]{\eta}}\right) = j_2\left(\frac{\kappa_n}{\sqrt[3]{\eta}}\right) y_2(\kappa_n). \quad (17)$$

This transcendental equation has to be solved numerically; for large η , the eigenvalues approach infinity with eigenvalue κ_1 ascending the slowest as shown in Fig 2c. The first eigenvalue, κ_1 , can be approximated with Eq (17) as

$$\kappa_1 \approx \frac{\sqrt{42} \eta^{\frac{1}{3}}}{1 - \eta^{\frac{1}{3}}} \sqrt{\frac{1 + \eta^{\frac{1}{3}} + \eta^{\frac{2}{3}} + \eta + \eta^{\frac{4}{3}}}{3 + 9\eta^{\frac{1}{3}} + 11\eta^{\frac{2}{3}} + 9\eta + 3\eta^{\frac{4}{3}}}}. \quad (18)$$

In addition, by solving Eq (9) with Eqs (16) and (1), and using analytical techniques from [30], the dimensionless expansion coefficients, G_n , are given as:

$$G_n = \frac{24\eta}{5[1 - \eta]\kappa_n^2} \frac{[j_2(\kappa_n \eta^{-\frac{1}{3}}) - \eta j_2(\kappa_n)]^2}{\eta^{\frac{1}{3}} [j_2(\kappa_n)]^2 - [j_2(\kappa_n \eta^{-\frac{1}{3}})]^2}. \quad (19)$$

An expression for G_n in terms of trigonometric functions is provided in Eq (28) in Appendix A. Since the eigenvalues κ_n depend on the volume fraction η only, the same dependence holds for the expansion coefficients G_n and is visualized in Fig 2d. Naturally, $\sum_n G_n = K(0)/\delta\omega^2 = \langle \omega^2(\mathbf{r}) \rangle / \delta\omega^2 = \frac{4}{5} \eta$, where we have used Eqs (1), (7) and (8). This corresponds to Eq (18) in [45] for the local frequency variance. Further sums over combinations of

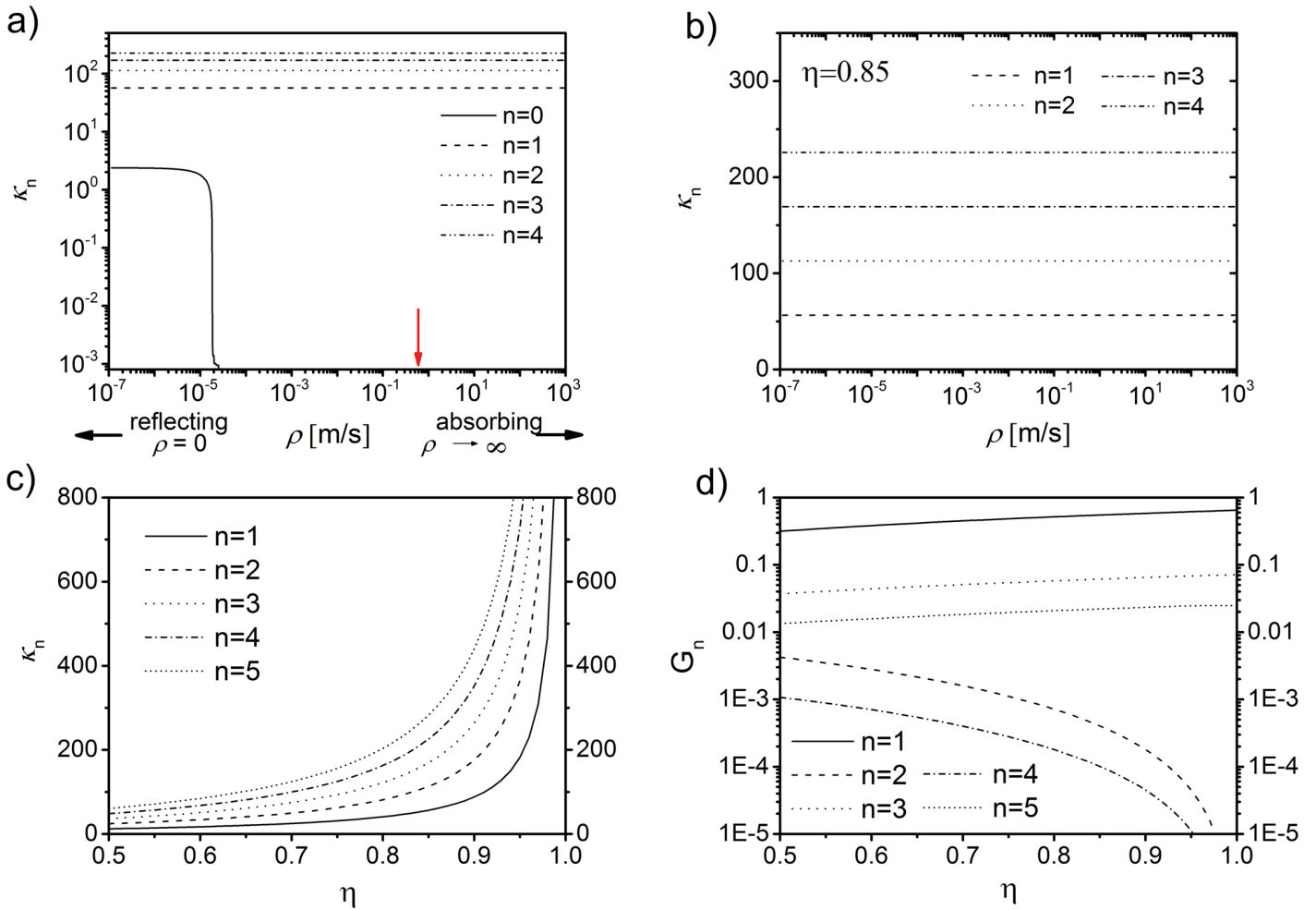


Fig 2. Eigenvalues and expansion coefficients. (a) Lowest eigenvalues, obtained from Eq (15), as a function of surface permeability ρ . The red arrow marks the typical surface permeability for peripheral lung tissue $\rho_L \approx 0.6$ [43] ($R_A = 200 \mu\text{m}$ [40], $D = 2.3 \cdot 10^{-9} \text{m}^2 \text{s}^{-1}$ [41], $\eta = 0.85$ [42]). The ρ -values of the decisive decrease of the lowest eigenvalue are several orders of magnitude lower than ρ_L . (b) Eigenvalue spectrum for $n \geq 1$ for the same parameters as in (a). The eigenvalues remain constant over the range of surface permeabilities ρ , thus, the assumption of absorbing boundary conditions $\rho \approx \rho_L$ imposes no significant constraint on the remaining eigenvalue spectrum. (c) Eigenvalues κ_n , for absorbing boundary conditions as a function of volume fraction η . In the limit $\eta \rightarrow 1$, the first eigenvalue κ_1 approaches $\frac{3\sqrt{6}}{1-\eta}$ (see Eq (33)). (d) Expansion coefficients G_n from Eq (9). For $\eta \rightarrow 1$, the first expansion coefficient takes the value $G_1 \approx 0.7$ and it can be verified that $\sum_n G_n = \frac{4}{5}$.

doi:10.1371/journal.pone.0141894.g002

G_n and κ_n are helpful to estimate the number of addends in the infinite sums with sufficient accuracy. They are provided in Appendix A.

Model relaxation rate and correlation time. The diffusion-related relaxation rate, ΔR_2 in Eq (12), can be transformed to

$$\frac{\Delta R_2}{\tau \delta \omega^2} = \sum_{n=1}^{\infty} \frac{G_n}{\kappa_n^2} \left[1 - \frac{2\tau}{\kappa_n^2 \tau_{180}} \tanh \left(\frac{\kappa_n^2 \tau_{180}}{2\tau} \right) \right], \quad (20)$$

which is in agreement with general scaling properties of transverse relaxation times [46]. The hyperbolic tangent dependency on τ_{180} of ΔR_2 corresponds to the Luz-Meiboom model [47]. In Fig 3a, ΔR_2 is visualized as a function of normalized inter-echo time τ_{180}/τ for three different volume fractions. For increasing inter-echo time, ΔR_2 reaches a plateau whose value depends

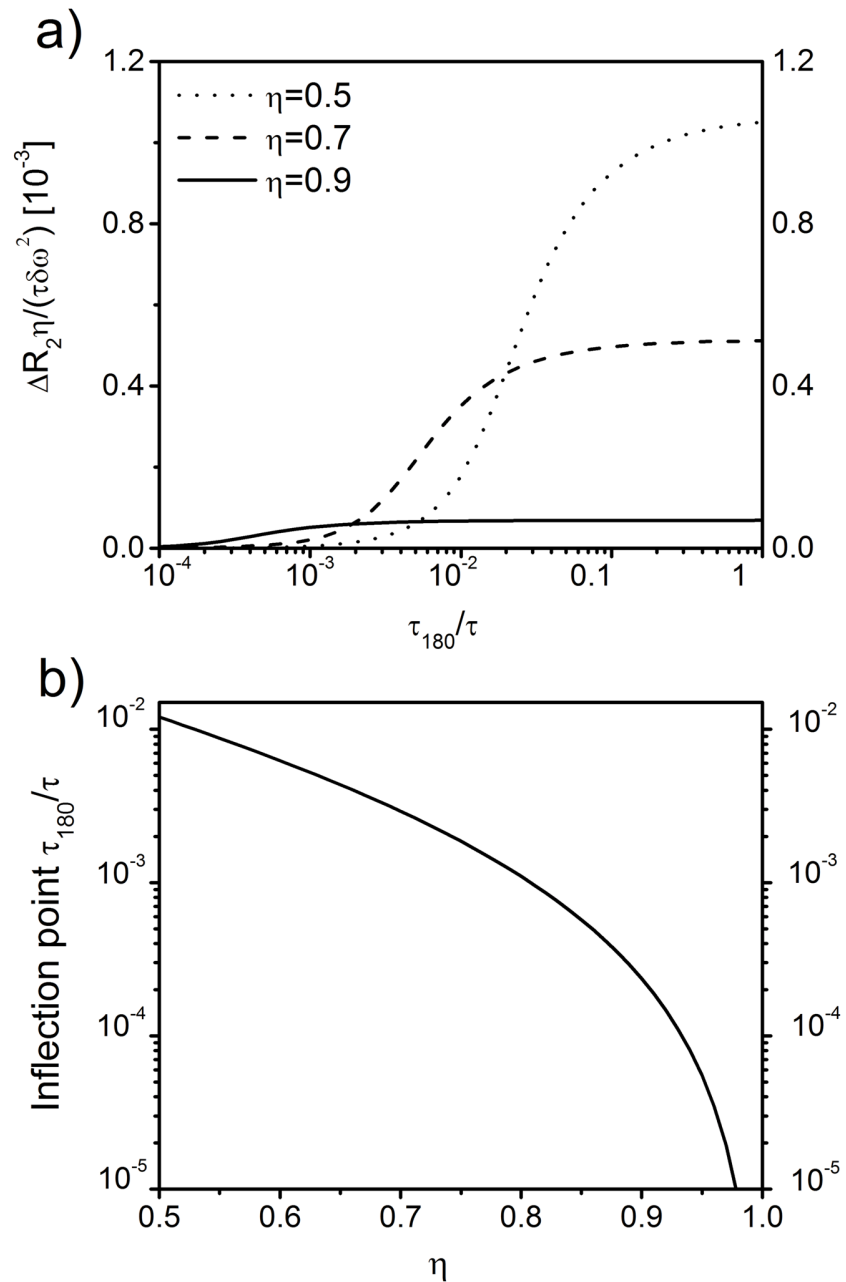


Fig 3. CPMG inter-echo relaxation rate dispersion. (a) Dependence of CPMG relaxation rate ΔR_2 on the inter-echo time and volume fraction as obtained from Eq (20). (b) Values of τ_{180} / τ at the inflection points of the ΔR_2 relaxation rate curve for different regional blood volumes fractions η . For $\eta = 0.8$, the inflection point possesses a value of $\tau_{180} / \tau = 0.001$.

doi:10.1371/journal.pone.0141894.g003

on the limit of Eq (20) for $\eta \rightarrow 1$. In this limit, only the eigenvalue κ_1 significantly contributes to the correlation function $K(t)$ (see Fig 2a). The correlation function $K(t)$ then decays mono-exponentially as $K(t) = \delta\omega^2 G_1 \exp(-\kappa_1^2 t/\tau) \approx 0.7 \delta\omega^2 \exp(-\kappa_1^2 t/\tau)$, c.f. Fig 2b.

The correlation time τ_c follows from the mean relaxation time approximation [48]

$$\tau_c = \int_0^\infty \frac{K(t)}{K(0)} dt = \frac{5\tau}{4\eta} \sum_{n=1}^\infty \frac{G_n}{\kappa_n^2} \tag{21}$$

$$= \frac{5\tau}{384} \frac{\left[\eta^{\frac{1}{3}} - 1\right]^2 \left[4 + 7\eta^{\frac{1}{3}} + 4\eta^{\frac{2}{3}}\right]}{\left[1 + \eta^{\frac{1}{3}} + \eta^{\frac{2}{3}}\right] \left[1 + \eta^{\frac{1}{3}} + \eta^{\frac{2}{3}} + \eta + \eta^4\right]} \tag{22}$$

where $\lim_{x \rightarrow \infty} \frac{\tanh(x)}{x} = 0$ from Eq (20) and the evaluation of the sum is provided in Eq (31) in Appendix A. With this expression for τ_c , we can rewrite the model relaxation rate from Eq (20) as:

$$\Delta R_2 = \frac{4}{5} \eta \tau_c \delta\omega^2 - \frac{2[\tau\delta\omega]^2}{\tau_{180}} \sum_{n=1}^\infty \frac{G_n}{\kappa_n^4} \tanh\left(\frac{\kappa_n^2 \tau_{180}}{2\tau}\right) \tag{23}$$

Moreover, to provide a starting point for experimental curve sampling, it is reasonable to consider the point where CPMG relaxation rates show the strongest change for alterations of τ_{180} . Naturally, such a point is given by the inflection point τ_{180}/τ of the curve $\Delta R_2/[\tau\delta\omega^2]$ which describes the intermediate regime of τ_{180} close to the characteristic time τ . Inflection points were numerically evaluated depending on air volume fraction η (see Fig 3b). Typical values of η range between 0.5–1.0 for lung tissue. Fig 3b demonstrates that inflection points at τ_{180}/τ decrease exponentially towards zero for $\eta \rightarrow 1$. For an air volume fraction of $\eta = 0.8$, the inflection point is located at $\tau_{180} \approx 0.001\tau$.

Limiting cases. For large inter-echo times, the relaxation rate for the spin echo (and gradient echo) can be obtained with Eq (23) as

$$\lim_{\tau_{180} \rightarrow \infty} \Delta R_2 = \tau\delta\omega^2 \sum_{n=1}^\infty \frac{G_n}{\kappa_n^2} = \tau_c \frac{4}{5} \eta \delta\omega^2 = \tau_c \langle \omega^2(\mathbf{r}) \rangle, \tag{24}$$

in agreement with the well-known motional-narrowing limit, see [26] and footnote 1 in [49].

For $\tau_{180} \rightarrow 0$, the quadratic dependence of CPMG relaxation rate on τ_{180} can be calculated with Eq (30) from Appendix A as

$$\lim_{\tau_{180} \rightarrow 0} \frac{\Delta R_2}{\tau\delta\omega^2} = \frac{1}{12} \left[\frac{\tau_{180}}{\tau}\right]^2 \sum_{n=1}^\infty G_n \kappa_n^2 = \frac{3}{5} \left[\frac{\tau_{180}}{\tau}\right]^2 \eta \frac{1 - \eta^{\frac{5}{3}}}{1 - \eta}, \tag{25}$$

where we have used the fact that $\lim_{x \rightarrow 0} \frac{\tanh(x)}{x} = 1 - \frac{x^2}{3} + \mathcal{O}(x^3)$. This is in accordance with Eq (15) in [29] and the quadratic dependency of ΔR_2 on inter-echo time τ_{180} agrees with Eq (16a) for the short-echo limit in [49].

The case of very large volume fractions, $\eta \rightarrow 1$, is of interest for testing numerical accuracy and is briefly discussed in Appendix B.

Experimental verification

Passively deflated lung tissue. In Fig 4, theoretical results for ΔR_2 are compared to experimental data for excised peripheral lung samples of Wistar rats as performed by Shioya *et al.* at 2.11 T [23]. For passively deflated lung tissue, the initial lung air volume content in the alveolar region can be assumed as $\eta_0 = 85.4\%$ [40]. Moreover, passively collapsed rat lungs still contain about 40% of their initial air volume [23], thus, the air volume fraction for passively deflated peripheral lung tissue follows as $\frac{0.4\eta_0}{1-0.6\eta_0} = 0.70$, c.f. Fig 4a. Furthermore, the mean alveolar diameter in (non-deflated) rat lungs is given by the mean linear intercept as demonstrated in [50]. Under normal physiological conditions, it usually assumes values of 80–100 μm , yet the value 92 μm as determined in [51] will be used for further calculations. Consequently, the expected value of the alveolar radius is 46 μm in rat lungs (humans: 200 μm [42]). However, if homogeneous shrinkage of the alveoli is assumed, the alveolar radius in peripheral lung tissue can be determined with the above assumptions as $R_A^E = \sqrt[3]{0.4 \cdot 46 \mu\text{m}} = 33.89 \mu\text{m}$. While fitting the model to the experimental parameters, we obtain $\tau = 0.56 \pm 0.22\text{s}$ ($p = 0.088$) and $R_{2,0} = 12.58 \pm 0.96\text{s}^{-1}$ ($p = 9.72 \cdot 10^{-4}$), see Fig 4b. The correlation time can be achieved with Eq (21) as $\tau_C = 1.44 \pm 0.58\text{ms}$. Naturally, the model relaxation rate curve follows the experimental values with a sigmoidal increase in relaxation rate for increasing inter-echo times. With a typical proton spin diffusion coefficient $D = 2.3 \mu\text{m}^2\text{ms}^{-1}$ in lung tissue [41], the mean local alveolar radius as determined with Eq (5) gives $R_A = 31.46 \pm 13.15 \mu\text{m}$, which is in very good agreement with the expected value R_A^E (see also Appendix C). Fig 4c shows model mean alveolar radius for different air volume fractions η (error bars represent the standard error for R_A from the fitting result): as expected, the mean alveolar radius increases with increasing air volume fraction and reaches a value of $R_A = 70.12 \pm 28.04 \mu\text{m}$ for $\eta = 0.85$.

Hydrogel foam. More detailed measurements for R_2 dispersion at air-water interfaces have been performed by Baete *et al.* who examined the microstructural properties of hydrogel foam with a 0.5 T benchtop relaxometer (Bruker MinispecTM mq20), see Fig 7a in [19]. Such hydrogel foams mimic peripheral lung tissue samples and, therefore, provide an adequate means of probing NMR techniques to evaluate and quantify lung microstructure. Over a period of several hours, measured relaxation rates decrease over time while still maintaining an increase with prolonged CPMG inter-echo intervals τ_{180} , as can be seen in Fig 5a. This corresponds to a coarsening of the foam where air bubbles grow in size and decrease in number. For a diffusion coefficient $D = 1.062 \mu\text{m}^2\text{ms}^{-1}$ and an air volume fraction of $\eta = 1/1.1667$, as determined by Baete *et al.* [19], model fit parameters for τ and $R_{2,0}$ are summarized in Table 1. The resulting mean air bubble radii, from Eq (5), at different imaging times of the ageing hydrogel foam are depicted in Fig 5b in comparison with μCT -measurements and random walk simulations from [19]. The μCT -images were obtained from the same cross-section of the gel foam and the mean air bubble radii were calculated from triangulated surfaces in voxels of size 19.4 μm as detailed in [19]. Fig 5b further shows radii of random walk simulations (with D and η as above) taken from [19]. The continuous curves are simple second-order polynomials P , i.e. $P(t) = at^2 + bt + c$, that are fitted to the data points. For the μCT experimental values, $a = -0.95 \pm 0.28 \mu\text{mh}^{-2}$, $b = 16.65 \pm 3.66 \mu\text{mh}^{-1}$ and $c = 136.29 \pm 8.78 \mu\text{m}$. The mean relative error of the five model radii points to the μCT curve radii at the same time is $5.84 \pm 1.28\%$, whereas it is $14.36 \pm 2.66\%$ for the random walk simulations. Though the fitted curve of the analytical model and that of the random walk simulations are in good agreement with values from the μCT experiment, the analytical model has a smaller mean relative error than the radii obtained from the random walk simulations.

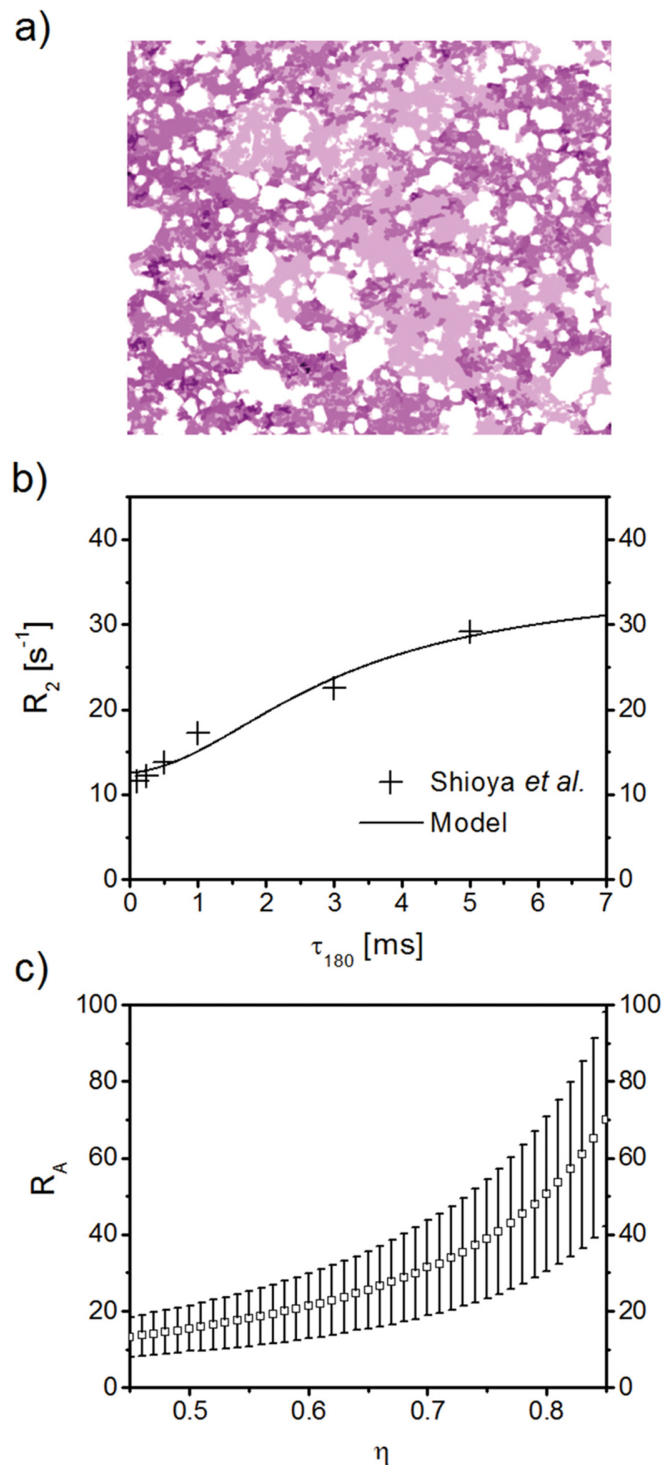


Fig 4. Model CPMG relaxation rate as a function of inter-echo time τ_{180} . (a) Sketch of passively deflated lung tissue, modified from [23]. Air filled spaces or alveoli for passively deflated lung tissue are less numerous and prominent than in non-deflated lung tissue. (b) Relaxation rate R_2 for passively deflated lung tissue (continuous line) in comparison with experimental data [23]. The analytical model is fitted to the experimental data points, with resulting fitted values of characteristic time $\tau = 0.56 \pm 0.22\text{s}$ ($p = 0.088$) and intrinsic relaxation rate $R_{2,0} = 12.58 \pm 0.96\text{s}^{-1}$ ($p = 9.72 \cdot 10^{-4}$). With the use of Eq (5), the mean alveolar radius

follows as $R_A = 31.46 \pm 13.15 \mu\text{m}$, which is in very good agreement with the expected value of $\sim 34 \mu\text{m}$ [41, 51]. (c) Model mean alveolar radius R_A for different air volume fractions η (error bars represent the standard error of R_A from the model fit; p -values never exceeded 0.088). Naturally, the mean alveolar radius increases with increasing air volume fraction and reaches a value of $R_A = 70.12 \pm 28.04 \mu\text{m}$ for $\eta = 0.85$.

doi:10.1371/journal.pone.0141894.g004

Discussion

While current models of microstructural quantification of pulmonary tissue focus on diffusion measurements after inhalation of ^3He gas [12, 13], the work presented here within provides a proof-of-principle concept of a (non-invasive) method to measure lung microstructure without the addends of hyperpolarized noble gas or paramagnetic contrast agent. The model considers lung tissue in a simple model geometry [15] and well-known weak field approximation [34], and connects microstructural parameters such as alveolar radius, diffusion coefficient and local air-tissue volume fraction to the relaxation rate of a CPMG sequence. The obtained model CPMG relaxation rate increases with inter-echo time τ_{180} , and, for exponential growth of τ_{180} , follows a sigmoidally shaped curve (see Fig 3). The hyperbolic tangent dependency on τ_{180} as in Eq (23) corresponds to that in the Luz-Meiboom two-site exchange model [47] and limiting cases agree with expressions from Brooks *et al.* [49] and Jensen *et al.* [26]. Our analysis is based on results in [29], but goes beyond this previous study by providing new expressions for relaxation rate, expansion coefficients and limiting cases by utilizing general boundary conditions and novel analytical techniques established in [30] for the context of lung tissue imaging, as well as an analysis of the relaxation rate curve inflection.

To analyze the effects of surface permeability on surface relaxation, general (Fourier) boundary conditions were assumed and it was shown, in Fig 2a, that the eigenvalue spectrum at typical parameters for peripheral lung tissue is very close to that of absorbing boundary conditions. The lowest eigenvalue of the diffusion equation, κ_0 , quickly approaches zero and, thus, does not contribute to the sum in Eq (23) (again using the fact that

$\lim_{x \rightarrow 0} \frac{\tanh(x)}{x} = 1 - \frac{x^2}{3} + \mathcal{O}(x^3)$). In the opposing limit of vanishing surface permeability, κ_0 approaches the first eigenvalue for reflecting boundary conditions which corresponds to the first obtainable eigenvalue from Eq (38) in [27]. The phenomenon of the existence of an exceptional zero of the defining eigenvalue equation has been studied in detail by Gottlieb [52] and Ziener *et al.* [30]. Another contribution to surface relaxation is caused by the immobilization of proton spins after collision with the tissue-air interface, an effect that is comparable to the accelerated relaxation of hydration layers around proteins [53]. Yet, since the relevant eigenvalues obtained from general and absorbing boundary conditions did not differ significantly for typical lung tissue parameters, the latter were chosen for their computational efficacy.

The incentive to determine the inflection point of the CPMG relaxation rate was to obtain an experimental starting point for curve sampling at strong changes of the relaxation rate. It is shown in Fig 3b that the values of τ_{180}/τ at the inflection points exponentially approach zero for $\eta \rightarrow 1$. Generally, approximate knowledge of the mean linear intercept or mean alveolar diameter as well as the typical local diffusion coefficient is sufficient to determine the range of necessary inter-echo times τ_{180} . However, one should keep in mind that short inter-echo times will be required for the setup of the experiment.

The excellent agreement of model values with experimental data from passively deflated lung tissue [23] and lung phantom (ageing hydrogel foam) measurements [19] support the validity of the model. Yet, some experimental confounders should be mentioned: one confounder might be that the remaining air content in passively deflated lung tissue has been

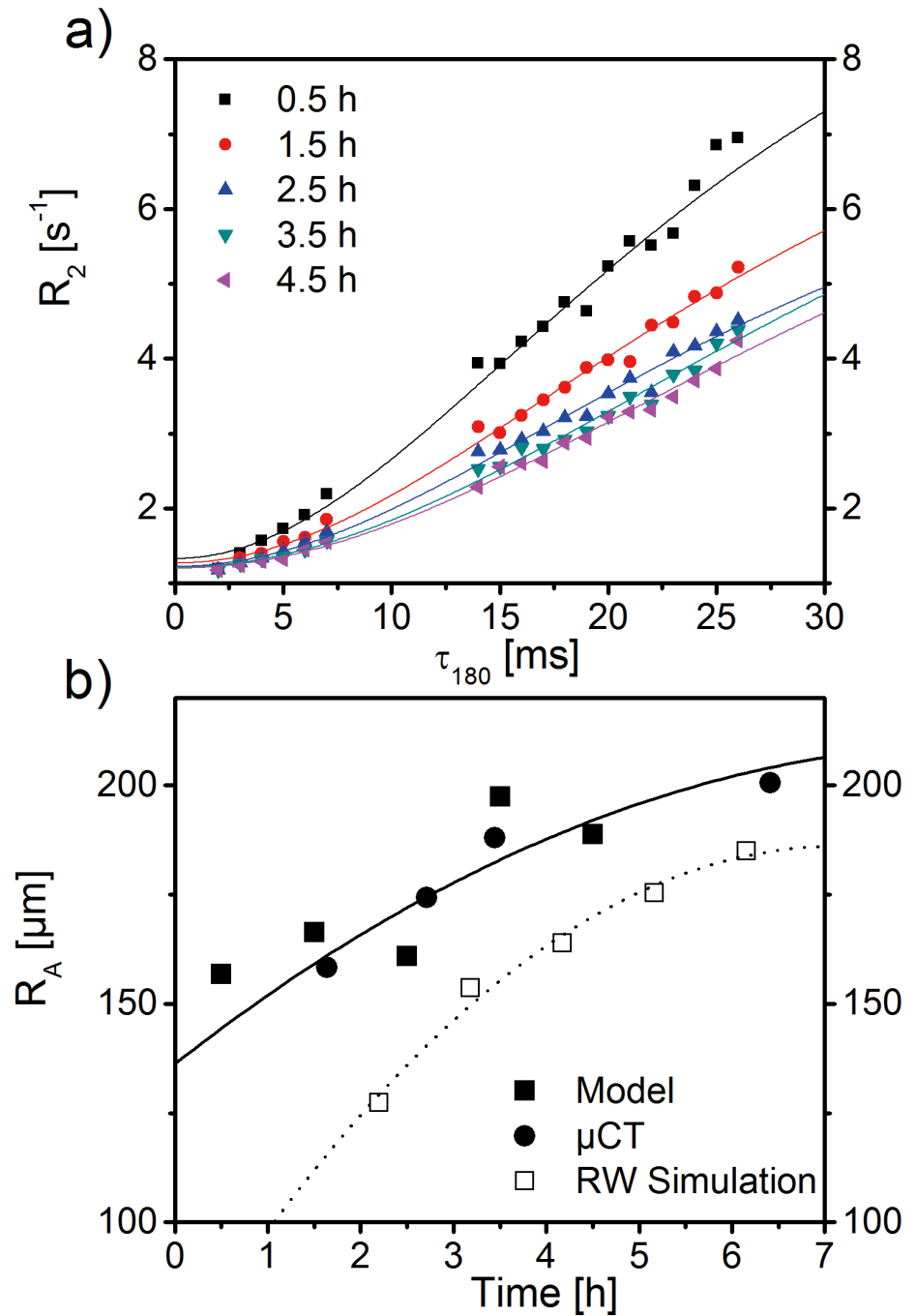


Fig 5. Relaxation rate dispersion and quantification of mean air bubble radius for ageing hydrogel foam. (a) Several experimental R_2 values (symbols) measured at different imaging times of ageing hydrogel foam with a 0.5 T benchtop relaxometer [19] was used to fit the analytical model with R_2 from Eq (23) and respective spectral parameters as determined above (solid lines; for further details, please see main text). Fit parameters for characteristic time τ and intrinsic relaxation rate $R_{2,0}$ can be found in Table 1. (b) Mean air bubble radius as obtained through Eq (5) from the different values for τ of the fitted model. These values are compared to values obtained by triangulating μCT images of voxel size $19.4 \mu\text{m}$ of the same foam cross-sections that served to acquire the R_2 dispersion curves [19]. In addition, the time evolution of radii by random walk simulations is shown as performed in [19]. The continuous lines are fits of second order polynomials to the data. The mean relative error of the model and random walk simulation data points to the fit curve of μCT data is $5.84 \pm 1.28\%$ and $14.36 \pm 2.66\%$, respectively.

doi:10.1371/journal.pone.0141894.g005

Table 1. Fit parameters of intrinsic relaxation rate $R_{2,0}$ and characteristic time τ in Fig 5a.

Time [h]	$R_{2,0}$ [1/s]	SE	p -value [10^{-9}]	τ [ms]	SE	p -value [10^{-6}]
0.5	1.31	0.11	3.21	7.73	0.88	16.58
1.5	1.27	0.05	0.00	9.20	0.78	0.00
2.5	1.22	0.05	0.00	9.18	0.94	0.04
3.5	1.22	0.05	0.00	11.57	1.5	0.94
4.5	1.20	0.04	0.00	11.55	1.35	0.24

Fit parameters of intrinsic relaxation rate $R_{2,0}$ and characteristic time τ for fitting Eq (23) to the R_2 dispersion of different imaging times of ageing hydrogel foam as measured with a 0.5 T relaxometer in [19]. SE = Standard Error.

doi:10.1371/journal.pone.0141894.t001

estimated by Shioya to be 40% of the original content whereas this value can be variable: for example, Miura *et al.* found values of 31% [54]. In addition, the passive collapse of lung tissue is not necessarily linked to a homogeneous shrinkage of alveoli. In fact, some alveoli may collapse completely whereas others remain intact. This fact might be reflected in the prominent standard error of the determined radius. Another problem in the experimental setup of the proposed model will be that well-tuned 180° refocusing pulses are hard to accomplish.

An important point in translating the presented model to *in vivo* measurements is the contribution of paramagnetic deoxyhemoglobin in blood vessels to MR signal decay. Generally, the oxygenation levels inside the capillaries rise very quickly from their deoxygenated state to the oxygenated state—in fact, the oxygen partial pressure already climbs 50% of its ascent towards full saturation within about 7% of the capillary length [38]. Therefore, it is possible to assume that the majority of blood in the capillary region is either in or close to the fully oxygenated state, and thus, only has a small susceptibility difference to alveolar water. This susceptibility difference will be negligible to that between alveolar water and air.

Recently, Triphan *et al.* reported a dependence of T_1 -relaxation time on the echo time of their inversion recovery snapshot FLASH experiments and pointed out that this requires the presence of two non- or only slow exchange compartments (blood and alveolar water) on the time scale of about one second [55]. The transverse relaxation times expected in lung tissue are around 50 ms (c.f. Fig 4), i.e. about one order of magnitude smaller. Thus, it can be assumed with some certainty that no significant exchange between alveolar magnetization and blood magnetization will occur at the time-scale of T_2 and that both compartments can be treated separately. In our model, the influence of capillary blood movement on ΔR_2 can be accomplished through the incorporation of a pseudo-diffusion coefficient D_p / flow attenuation factor F for the blood compartment, as obtained from intravoxel incoherent motion imaging [56]. D_p is about one order of magnitude larger than the self-diffusion coefficient of water, as shown recently for the determination of blood-volume fractions in peripheral lung tissue *in vivo* [57]. In the context of the presented model, this method allows for an adequate separation of the two compartments of blood and tissue and, thus, for a description of the complete magnetization signal as the combination of the signals of alveolar shell and blood shell. In the mean relaxation time approximation, the corresponding relaxation time for the signal will be the weighted sum of the relaxation rates times from each compartment.

It should also be mentioned that determination of alveolar radii from Eq (23) is dependent on a reasonable choice of volume fraction η in order to solve the transcendental Eq (17) (typically, $\eta \approx 0.85$ [19, 42]). However, numerically incorporating this equation into a multi-parametric fit analysis for both radius and volume fraction proves computationally cumbersome and a rigorous mathematical treatment would go beyond the scope of this work. Another method to determine

η is available in the form of spectroscopic measurements that quantify the water line-shape in lung tissue. Such experiments date back to Cutillo *et al.* [15] and have recently been re-evaluated by Mulkern *et al.* for Wigner-Seitz foam model geometries [58]. In a similar effort as in [59–62] for Larmor frequency distributions around capillaries (c.f. Fig 3 in [45]), η can be extracted from water line-shape measurements as in Fig 3 in [58] or Fig 8 in [63]. Another possibility to acquire η is presented by proton density weighted imaging that determines the proton density inside a voxel with a water phantom or adequate macro-vessel as reference, in analogy to the methods presented in [64–66]. Once η is determined or reasonably estimated for each voxel-of-interest, a model fit of experimental R_2 values for τ (and $R_{2,0}$) yields representative radii for each voxel. The problem of averaging over a whole distribution of radii within one imaging voxel is addressed in Appendix C: for large standard deviations of radii within one imaging voxel, a radius correction of about 10% has to be applied. However, while coefficients of variation of radii in comparatively large volumes of peripheral lung tissue are between 0.1–0.5 [19, 42, 51, 67], they are not likely to be very large within one imaging voxel [68].

Furthermore, the model regards closely neighboring alveoli as closed entities that have no direct communication as opposed to other respiratory airway models that consider alveoli as forming an alveolar sleeve that originates from a cylindrical airway [12]. However, in the presented model, the effect of large inner and outer surfaces (as compared to the volume of the dephasing volume) has been taken into account with Smoluchowski boundary conditions as detailed above. Also, the model assumes proton diffusion inside the dephasing volume to be barrier-free. This common assumption is standard practice [15, 36] and presumably has only minor effects on the relaxation rate. In addition, the mean linear intercept value for lung tissue has been utilized as the mean alveolar diameter [51] for experimental verification, although some authors argue that the average linear intercept is closer to $\frac{1}{3}R_A$ than $2R_A$ [69]. In addition, model sensitivity towards uncertainties in the acquired MR signals was evaluated for the 3.5h hydrogel foam MR data in Fig 5a, see Fig 6. Deviations of model fits for alveolar radii from the initial radius value were found to be negligible for small ranges of variations of measured relaxation rates $\delta R_2^{(i)}/R_2^{(i)} < 0.02$.

With a dependence of CPMG relaxation time on local air volume fraction and alveolar radius, the presented model connects parameters that are important for examining and quantifying the pathophysiology of complex lung diseases and general studies of pulmonary ventilation as for example in emphysema.

Appendix A

The spherical Bessel functions, j_2 and y_2 , can be expressed in terms of sine and cosine functions:

$$j_2(z) = \left[\frac{3}{z^3} - \frac{1}{z} \right] \sin(z) - \frac{3}{z^2} \cos(z) \quad (26)$$

$$y_2(z) = -\left[\frac{3}{z^3} - \frac{1}{z} \right] \cos(z) - \frac{3}{z^2} \sin(z) \quad (27)$$

which allows one to simplify the expansion coefficients to

$$G_n = \frac{24\eta^{\frac{4}{3}}}{5[1-\eta]\kappa_n^2} \times \frac{\left[\eta^{\frac{2}{3}} [3\kappa_n \cos(\kappa_n) + [\kappa_n^2 - 3] \sin(\kappa_n)] + \left[3\eta^{\frac{2}{3}} - \kappa_n^2 \right] \sin(\kappa_n \eta^{-\frac{1}{3}}) - 3\eta^{\frac{1}{3}} \kappa_n \cos(\kappa_n \eta^{-\frac{1}{3}}) \right]^2}{\left[3\kappa_n \cos(\kappa_n) + [\kappa_n^2 - 3] \sin(\kappa_n) \right]^2 - \eta^{\frac{1}{3}} \left[\left[3\eta^{\frac{2}{3}} - \kappa_n^2 \right] \sin(\kappa_n \eta^{-\frac{1}{3}}) - 3\eta^{\frac{1}{3}} \kappa_n \cos(\kappa_n \eta^{-\frac{1}{3}}) \right]^2} \cdot (28)$$

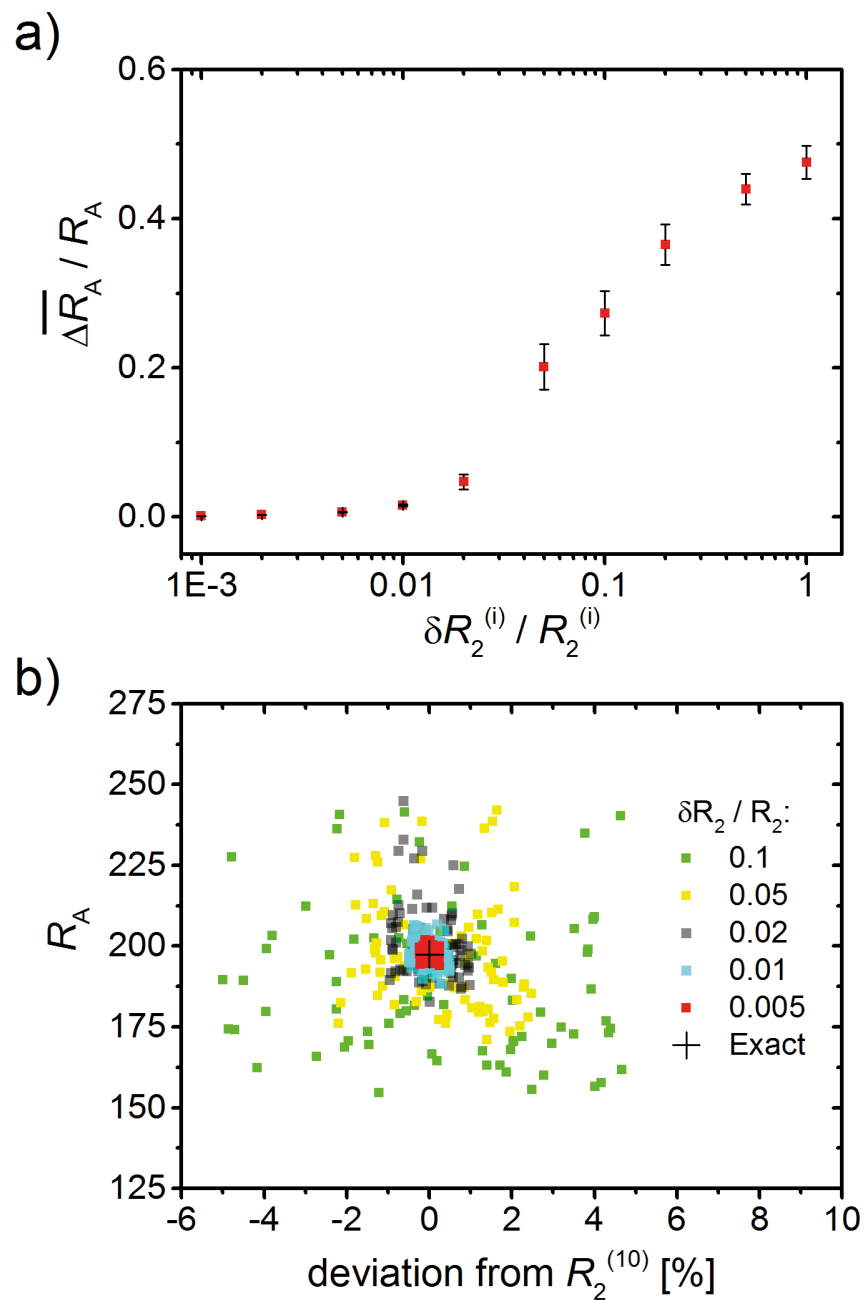


Fig 6. Sensitivity analysis for varying relaxation rates. (a) All measured relaxation rates $R_2^{(i)}$ for the 3.5h experimental data (Fig 5a) were varied within different ranges $\delta R_2^{(i)}$ with $\forall i: \delta R_2^{(i)} / R_2^{(i)} = \text{const}$. For multiple sets of such variations, the average of the resulting difference to and in proportion of the initially obtained radius R_A is negligible for relative ranges < 0.01 . (b) Scatter plot of the resulting radii vs. deviations for the example $R_2^{(10)} = R_2(\tau_{180} = 17 \text{ ms})$ for different strengths of variation; all other $R_2^{(i)}$ values were also varied within their respective error ranges as in (a).

doi:10.1371/journal.pone.0141894.g006

The following sums, containing eigenvalues κ_n and expansion coefficients G_n , are helpful for the subsequent numerical analysis:

$$\sum_{n=1}^{\infty} G_n = \frac{4}{5} \eta \tag{29}$$

$$\sum_{n=1}^{\infty} G_n \kappa_n^2 = \frac{36}{5} \eta \frac{1 - \eta^5}{1 - \eta} \tag{30}$$

$$\sum_{n=1}^{\infty} \frac{G_n}{\kappa_n^2} = \frac{\eta \left[\eta^{\frac{1}{3}} - 1 \right]^2 \left[4 + 7\eta^{\frac{1}{3}} + 4\eta^{\frac{2}{3}} \right]}{96 \left[1 + \eta^{\frac{1}{3}} + \eta^{\frac{2}{3}} \right] \left[1 + \eta^{\frac{1}{3}} + \eta^{\frac{2}{3}} + \eta + \eta^{\frac{4}{3}} \right]} \tag{31}$$

$$\sum_{n=1}^{\infty} \frac{G_n}{\kappa_n^4} = \frac{\left[\eta^{\frac{1}{3}} - 1 \right]^4 \left[1 + \eta^{\frac{1}{3}} \right] \eta \left[2 + 12\eta^{\frac{1}{3}} + 17\eta^{\frac{2}{3}} + 12\eta + 2\eta^{\frac{4}{3}} \right]}{1152 \left[1 + \eta^{\frac{1}{3}} + \eta^{\frac{2}{3}} \right] \left[1 + \eta^{\frac{1}{3}} + \eta^{\frac{2}{3}} + \eta + \eta^{\frac{4}{3}} \right]^2} \tag{32}$$

The first sums follow from Eqs (1), (7) and (8) (as detailed in the Results section), and the last three sums are calculated as in Appendix B in [29], but for Smoluchowski boundary conditions.

Appendix B

For large $\eta \rightarrow 1$, a Taylor series expansion in $[1 - \eta]$ yields the leading term for κ_1 in Eq (18) as:

$$\kappa_1 \approx \frac{3\sqrt{6}}{1 - \eta} \tag{33}$$

In the same limit, the CPMG transverse relaxation rate can be expressed as

$$\lim_{\eta \rightarrow 1} \frac{\Delta R_2}{\tau \delta \omega^2} = \frac{7}{540} [1 - \eta]^2 \left[1 - \frac{[1 - \eta]^2 \tau}{27 \tau_{180}} \tanh \left(\frac{27 \tau_{180}}{[1 - \eta]^2 \tau} \right) \right] \tag{34}$$

This result coincides with the relaxation rate for two-site chemical exchange in [49] (Eq (3) therein) while the weak magnetization condition $\tau_{180}/2 < 1/\delta\omega$ is valid [49]. Furthermore, the correlation time in Eq (21) approaches $\frac{\tau}{\kappa_1^2} = \tau \frac{[1 - \eta]^2}{54}$. It should be noted that, in such a case, a simple one-dimensional solution for the same absorbing boundary conditions without any gradients produces the same result but would be independent of the alveolar geometry. The one-dimensional case corresponds to diffusion experiments in terms of a Stejskal-Tanner sequence that can be used to quantify the surface relaxivity, as has been previously demonstrated in sedimentary rocks [70].

Appendix C

The expectation value $\langle R_A \rangle$ does not necessarily correspond to $\sqrt{\langle R_A^2 \rangle}$ as determined through fitting Eq (23) for correlation time τ , where $\langle \tau \rangle = \langle R_A^2 \rangle / D$. It can be evaluated by subtracting

the term δR_A from the fit value $\sqrt{\langle R_A^2 \rangle}$ with

$$\delta R_A = \sqrt{\langle R_A^2 \rangle} \left[1 - \sqrt{1 - \frac{\sigma^2}{\langle R_A^2 \rangle}} \right] \quad (35)$$

where σ represents the standard deviation of the alveolar radii. For a coefficient of variation of 10% for the radii of lung tissue [42], the term δR_A is negligible since $\delta R_A \approx 0.005 \sqrt{\langle R_A^2 \rangle}$. However, coefficients of variation for lung alveolar radii have been shown in animal and phantom studies to range from 10% to 50% [19, 51, 68, 71]. These variations were detected over large peripheral lung volumes—yet, within the limited collection of alveoli in one typical imaging voxel in a clinical setting with an in-plane resolution of $1.5 \times 1.5 \text{ mm}^2$ [72], the variation of alveolar radii is not likely to be very large [68]. Still, alveolar radii in Fig 4c were calculated with a coefficient of variation of 50%, whereas the different σ for the radii in Fig 5b were taken as determined in [19] (Fig 12).

To further evaluate changes in the fitting of model radii for uncertainties in the acquired MR signals, random errors from a normal distribution within the interval $\delta R_2^{(i)}$ were added to all measured $R_2^{(i)}$ values for the 3.5h hydrogel foam MR data in Fig 5a (green triangles), see Fig 6, $i = 1, 2, \dots, 19$ and $\forall i: \delta R_2^{(i)} / R_2^{(i)} = \text{const}$. A full fit of the model for the collection of these varied $R_2^{(i)}$ was then performed to find the deviation ΔR_A of the resulting radius from the model radius prior to the addition of noise. This procedure was repeated 100 times for different sets of random variations of $R_2^{(i)}$ to find the averaged error $\overline{\Delta R_A}$. The radius error (in units of R_A) is shown in dependence of the applied error ranges for a logarithmic scale in Fig 6a. Evidently, the addition of uncertainty for all $R_2^{(i)}$ values does not change the resulting model radius significantly for ranges $\delta R_2^{(i)} / R_2^{(i)} < 0.02$ (see also Fig 6b). This corresponds to a range of 1/50 of the respective R_2 value. For stronger variations with $\delta R_2^{(i)} / R_2^{(i)} > 0.05$, the model yields radii that deviate from the initial values by more than 20%. Fig 6b shows a scatter plot of the obtained radii for different deviations (in %) of the example value $R_2^{(10)} = R_2(\tau_{180} = 17 \text{ ms})$ (the initial value is: $R_2^{(10)} = 2.8 \text{ s}^{-1}$) while all other $R_2^{(i)}$ are also varied within their respective error ranges $\delta R_2^{(i)}$. Except for some outliers in the range of 0.02, most obtained radii are close to the exact value. Though, for a range of 0.1, the obtained radii show a wide spread around the exact value. However, R_2 deviations in ranges ≤ 0.01 might be achieved with an SNR of 200–1000 for lung imaging at 0.1T, and stronger fields $B_0 > 0.8\text{T}$ should increase SNR [73].

Acknowledgments

This work was supported by a grant from the Deutsche Forschungsgemeinschaft (Contract grant number: DFG ZI 1295/2-1) and by a postdoctoral fellowship granted to F.T.K. from the medical faculty of Heidelberg University. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. We thank Dr. Maya Müller-Wolf and Dr. David Milford for editing the manuscript.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: FTK TK CHZ. Performed the experiments: FTK. Analyzed the data: FTK CHZ. Contributed reagents/materials/analysis tools: FTK TK LRB CHZ. Wrote the paper: FTK TK SH HPS MB CHZ.

References

- Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1968; 278:1355–1360. doi: [10.1056/NEJM196806202782501](https://doi.org/10.1056/NEJM196806202782501) PMID: [5650164](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5650164/)
- Pauwels RA, Buist AS, Ma P, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: National Heart, Lung, and Blood Institute and World Health Organization Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): executive summary. *Respir Care*. 2001; 46:798–825. PMID: [11463370](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11463370/)
- Fraser RS, Paré PD, Colman NC, Muller NL. *Diagnosis of diseases of the chest*. Philadelphia: Saunders, Fourth; 1999.
- Quirk JD, Lutey BA, Gierada DS, Woods JC, Senior RM, Lefrak SS, et al. In vivo detection of acinar microstructural changes in early emphysema with (3)He lung morphometry. *Radiology*. 2011; 260:866–874. doi: [10.1148/radiol.11102226](https://doi.org/10.1148/radiol.11102226) PMID: [21734160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21734160/)
- Murata K, Itoh H, Todo G, Kanaoka M, Noma S, Itoh T, et al. Centrilobular lesions of the lung: demonstration by high-resolution CT and pathologic correlation. *Radiology*. 1986; 161:641–645. doi: [10.1148/radiology.161.3.3786710](https://doi.org/10.1148/radiology.161.3.3786710) PMID: [3786710](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3786710/)
- Yuan R, Nagao T, Pare PD, Hogg JC, Sin DD, Elliott MW, et al. Quantification of lung surface area using computed tomography. *Respir Res*. 2010; 11:153. doi: [10.1186/1465-9921-11-153](https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-153) PMID: [21040527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21040527/)
- Ochs M. A brief update on lung stereology. *J Microsc*. 2006; 222:188–200. doi: [10.1111/j.1365-2818.2006.01587.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2818.2006.01587.x) PMID: [16872418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16872418/)
- Lee SM, Seo JB, Hwang HJ, Kim EY, Oh SY, Kim JE. Thoracic magnetic resonance imaging for the evaluation of pulmonary emphysema. *J Thorac Imaging*. 2013; 28:160–170. doi: [10.1097/RTI.0b013e31828d4087](https://doi.org/10.1097/RTI.0b013e31828d4087) PMID: [23545947](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23545947/)
- Liu Z, Araki T, Okajima Y, Albert M, Hatabu H. Pulmonary hyperpolarized noble gas MRI: Recent advances and perspectives in clinical application. *Eur J Radiol*. 2014; 83:1282–1291. doi: [10.1016/j.ejrad.2014.04.014](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2014.04.014) PMID: [24840481](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840481/)
- Bauman G, Puderbach M, Deimling M, Jellus V, Chefd'hotel C, Dinkel J, et al. Non-contrast-enhanced perfusion and ventilation assessment of the human lung by means of fourier decomposition in proton MRI. *Magn Reson Med*. 2009; 62:656–664. doi: [10.1002/mrm.22031](https://doi.org/10.1002/mrm.22031) PMID: [19585597](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19585597/)
- Quirk JD, Chang YV, Yablonskiy DA. In vivo lung morphometry with hyperpolarized (3) He diffusion MRI: Reproducibility and the role of diffusion-sensitizing gradient direction. *Magn Reson Med*. 2015; 73:1252–1257. doi: [10.1002/mrm.25241](https://doi.org/10.1002/mrm.25241) PMID: [24752926](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24752926/)
- Yablonskiy DA, Sukstanskii AL, Leawoods JC, Gierada DS, Bretthorst GL, Lefrak SS, et al. Quantitative in vivo assessment of lung microstructure at the alveolar level with hyperpolarized 3He diffusion MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002; 99:3111–3116. doi: [10.1073/pnas.052594699](https://doi.org/10.1073/pnas.052594699) PMID: [11867733](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11867733/)
- Sukstanskii AL, Yablonskiy DA. In vivo lung morphometry with hyperpolarized 3He diffusion MRI: theoretical background. *J Magn Reson*. 2008; 190:200–210. doi: [10.1016/j.jmr.2007.10.015](https://doi.org/10.1016/j.jmr.2007.10.015) PMID: [18037313](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18037313/)
- Cuttillo AG, Ganesan K, Ailion DC, Morris AH, Durney CH, Symko SC, et al. Alveolar air-tissue interface and nuclear magnetic resonance behavior of lung. *J Appl Physiol*. 1991; 70:2145–2154. PMID: [1864797](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1864797/)
- Cuttillo AG. *Application of magnetic resonance to the study of lung*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc.; 1996.
- Bertolina JA, Durney CH, Ailion DC, Cuttillo AG, Morris AH, Goodrich KC. Experimental verification of inhomogeneous line-broadening calculations in lung models and other inhomogeneous structures. *J Magn Reson*. 1992; 99:161–169.
- Durney CH, Cuttillo AG, Ailion DC. Magnetic resonance behavior of normal and diseased lungs: spherical shell model simulations. *J Appl Physiol*. 2000; 88:1155–1166. PMID: [10749803](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10749803/)
- Pracht ED, Arnold JF, Wang T, Jakob PM. Oxygen-enhanced proton imaging of the human lung using T2. *Magn Reson Med*. 2005; 53:1193–1196. doi: [10.1002/mrm.20448](https://doi.org/10.1002/mrm.20448) PMID: [15844155](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15844155/)
- Baete SH, De Deene Y, Masschaele B, De Neve W. Microstructural analysis of foam by use of NMR R2 dispersion. *J Magn Reson*. 2008; 193:286–296. doi: [10.1016/j.jmr.2008.05.010](https://doi.org/10.1016/j.jmr.2008.05.010) PMID: [18534878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18534878/)
- Christman RA, Ailion DC, Case TA, Durney CH, Cuttillo AG, Shioya S, et al. Comparison of calculated and experimental NMR spectral broadening for lung tissue. *Magn Reson Med*. 1996; 35:6–13. doi: [10.1002/mrm.1910350103](https://doi.org/10.1002/mrm.1910350103) PMID: [8771017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8771017/)
- Meiboom S, Gill D. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. *Rev Sci Instrum*. 1958; 29:688–691. doi: [10.1063/1.1716296](https://doi.org/10.1063/1.1716296)

22. Kolem H, Goodrich KC, Ganesan K, Ailion DC, Cutillo AG, Chen S, et al. Spin-spin relaxation in lung: Hahn-echo and Carr-Purcell measurements at different frequencies. *Proc Intl Soc Magn Reson Med*. 1989;p. 783.
23. Shioya S, Kurita D, Haida M, Fukuzaki M, Tanigaki T, Kutsuzawa T, et al. Dependence of transverse relaxation time T2 of biologic tissues on the interpulse delay time in Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) measurements. *Tokai J Exp Clin Med*. 1997; 22:27–31. PMID: [9608628](#)
24. Laicher G, Ailion DC, Cutillo AG. Water self-diffusion measurements in excised rat lungs. *J Magn Reson B*. 1996; 111:243–253. doi: [10.1006/jmrb.1996.0090](#) PMID: [8661289](#)
25. Weire D, Hutzler S. *The physics of foam*. Oxford: Clarendon Press; 1999.
26. Jensen JH, Chandra R. NMR relaxation in tissues with weak magnetic inhomogeneities. *Magn Reson Med*. 2000; 44:144–156. doi: [10.1002/1522-2594\(200007\)44:1%3C144::AID-MRM21%3E3.0.CO;2-O](#) PMID: [10893533](#)
27. Ziener CH, Kampf T, Herold V, Jakob PM, Bauer WR, Nadler W. Frequency autocorrelation function of stochastically fluctuating fields caused by specific magnetic field inhomogeneities. *J Chem Phys*. 2008; 129:014507. doi: [10.1063/1.2949097](#) PMID: [18624483](#)
28. Jensen JH, Chandra R, Ramani A, Lu H, Johnson G, Lee SP, et al. Magnetic field correlation imaging. *Magn Reson Med*. 2006; 55:1350–1361. doi: [10.1002/mrm.20907](#) PMID: [16700026](#)
29. Ziener CH, Kampf T, Jakob PM, Bauer WR. Diffusion effects on the CPMG relaxation rate in a dipolar field. *J Magn Reson*. 2010; 202:38–42. doi: [10.1016/j.jmr.2009.09.016](#) PMID: [19853483](#)
30. Ziener CH, Kurz FT, Buschle LR, Kampf T. Orthogonality, Lommel integrals and cross product zeros of linear combinations of Bessel functions. *SpringerPlus*. 2015; 4:390. doi: [10.1186/s40064-015-1142-0](#) PMID: [26251774](#)
31. Kurz FT, Kampf T, Heiland S, Bendszus M, Schlemmer HP, Ziener CH. Theoretical model of the single spin-echo relaxation time for spherical magnetic perturbers. *Magn Reson Med*. 2014; 71:1888–1895. doi: [10.1002/mrm.25196](#) PMID: [24604710](#)
32. Bauer WR, Ziener CH, Jakob PM. Non-Gaussian spin dephasing. *Phys Rev A*. 2005; 71:053412. doi: [10.1103/PhysRevA.71.053412](#)
33. Anderson PW, Weiss PR. Exchange narrowing in paramagnetic resonance. *Rev Mod Phys*. 1953; 25:269–276. doi: [10.1103/RevModPhys.25.269](#)
34. Jensen JH, Chandra R. Strong field behavior of the NMR signal from magnetically heterogeneous tissues. *Magn Reson Med*. 2000; 43:226–236. doi: [10.1002/\(SICI\)1522-2594\(200002\)43:2%3C226::AID-MRM9%3E3.0.CO;2-P](#) PMID: [10680686](#)
35. Sen PN, Schwartz LM, Mitra PP, Halperin BI. Surface relaxation and the long-time diffusion coefficient in porous media: Periodic geometries. *Phys Rev B*. 1994; 49:215–225. doi: [10.1103/PhysRevB.49.215](#)
36. Grebenkov DS. NMR survey of reflected Brownian motion. *Rev Mod Phys*. 2007; 79:1077–1137. doi: [10.1103/RevModPhys.79.1077](#)
37. Wolfram S. *The Mathematica Book*. New York: Cambridge University Press; 1999.
38. Miller G. *Fundamentals of biomedical transport processes*. San Rafael, CA: Morgan & Claypool publishers; 2010.
39. Hill WG, Almasri E, Ruiz WG, Apodaca G, Zeidel ML. Water and solute permeability of rat lung caveolae: high permeabilities explained by acyl chain unsaturation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2005; 289:33–41. doi: [10.1152/ajpcell.00046.2005](#)
40. Stone KC, Mercer RR, Freeman BA, Chang LY, Crapo JD. Distribution of lung cell numbers and volumes between alveolar and nonalveolar tissue. *Am Rev Respir Dis*. 1992; 146:454–456. doi: [10.1164/ajrccm/146.2.454](#) PMID: [1489139](#)
41. Krynicki K, Green CD, Sawyer DW. Pressure and temperature dependence of self-diffusion in water. *Faraday Discuss Chem Soc*. 1978; 66:199–208. doi: [10.1039/dc9786600199](#)
42. Ochs M, Nyengaard JR, Jung A, Knudsen L, Voigt M, Wahlers T, et al. The number of alveoli in the human lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169:120–124. doi: [10.1164/rccm.200308-1107OC](#) PMID: [14512270](#)
43. Condorelli P, George SC. Theoretical gas phase mass transfer coefficients for endogenous gases in the lungs. *Ann Biomed Eng*. 1999; 27:326–339. doi: [10.1114/1.145](#) PMID: [10374725](#)
44. Szabo A, Schulten K, Schulten Z. First passage time approach to diffusion controlled reactions. *J Chem Phys*. 1980; 72:4350–4357. doi: [10.1063/1.439715](#)
45. Ziener CH, Bauer WR, Melkus G, Weber T, Herold V, Jakob PM. Structure-specific magnetic field inhomogeneities and its effect on the correlation time. *Magn Reson Imaging*. 2006; 24:1341–1347. doi: [10.1016/j.mri.2006.08.005](#) PMID: [17145406](#)

46. Ziener CH, Kampf T, Melkus G, Jakob PM, Bauer WR. Scaling laws for transverse relaxation times. *J Magn Reson*. 2007; 184:169–175. doi: [10.1016/j.jmr.2006.09.018](https://doi.org/10.1016/j.jmr.2006.09.018) PMID: [17045825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17045825/)
47. Luz Z, Meiboom S. Nuclear magnetic resonance study of the protolysis of trimethylammonium ion in aqueous solution—order of the reaction with respect to solvent. *J Chem Phys*. 1963; 39:366–370. doi: [10.1063/1.1734254](https://doi.org/10.1063/1.1734254)
48. Nadler W, Schulten K. Generalized moment expansion for Brownian relaxation processes. *J Chem Phys*. 1985; 82:151–160. doi: [10.1063/1.448788](https://doi.org/10.1063/1.448788)
49. Brooks RA, Moyny F, Gillis P. On T2-shortening by weakly magnetized particles: the chemical exchange model. *Magn Reson Med*. 2001; 45:1014–1020. doi: [10.1002/mrm.1135](https://doi.org/10.1002/mrm.1135) PMID: [11378879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11378879/)
50. Campbell H, Tomkeieff SI. Calculation of the internal surface of a lung. *Nature*. 1952; 170:116–117. doi: [10.1038/170117a0](https://doi.org/10.1038/170117a0) PMID: [14957040](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14957040/)
51. Lum H, Mitzner W. A species comparison of alveolar size and surface forces. *J Appl Physiol*. 1987; 62:1865–1871. PMID: [3597260](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3597260/)
52. Gottlieb HPW. On the exceptional zeros of cross-products of derivatives of spherical Bessel functions. *Z Angew Math Phys*. 1985; 36:491–494. doi: [10.1007/BF00944640](https://doi.org/10.1007/BF00944640)
53. Ortony JH, Cheng CY, Franck JM, Kausik R, Pavlova A, Hunt J, et al. Probing the hydration water diffusion of macromolecular surfaces and interfaces. *New J Phys*. 2011; 13:015006. doi: [10.1088/1367-2630/13/1/015006](https://doi.org/10.1088/1367-2630/13/1/015006)
54. Miura N, Shioya S, Kurita D, Shigematsu T, Mashimo S, Time SM. Time domain reflectometry: measurement of free water in normal lung and pulmonary edema. *Am J Physiol*. 1999; 1:207–212.
55. Triphan SM, Jobst BJ, Breuer FA, Wielputz MO, Kauczor HU, Biederer J, et al. Echo time dependence of observed T1 in the human lung. *J Magn Reson Imaging*. 2015; 42:610–616. doi: [10.1002/jmri.24840](https://doi.org/10.1002/jmri.24840) PMID: [25604043](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25604043/)
56. Carinci F, Meyer C, Breuer FA, Triphan S, Choli M, Jakob PM. Blood volume fraction imaging of the human lung using intravoxel incoherent motion. *J Magn Reson Imaging*. 2015; 41:1454–1464. doi: [10.1002/jmri.24669](https://doi.org/10.1002/jmri.24669) PMID: [24943462](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24943462/)
57. Carinci F, Meyer C, Breuer FA, Triphan S, Jakob PM. Blood volume fraction imaging in the human lung using a diffusion weighted non-CPMG Haste sequence. *Magn Reson Mater Phy*. 2013; 26(Suppl1): p200,A256.
58. Mulkern R, Haker S, Mamata H, Lee E, Mitsouras D, Oshio K, et al. Lung parenchymal signal intensity in MRI: a technical review with educational aspirations regarding reversible versus irreversible transverse relaxation effects in common pulse sequences. *Concepts Magn Reson Part A*. 2014; 43A:29–53. doi: [10.1002/cmr.a.21297](https://doi.org/10.1002/cmr.a.21297)
59. Ziener CH, Bauer WR, Jakob PM. Transverse relaxation of cells labeled with magnetic nanoparticles. *Magn Reson Med*. 2005; 54:702–706. doi: [10.1002/mrm.20634](https://doi.org/10.1002/mrm.20634) PMID: [16086369](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16086369/)
60. Ziener CH, Kampf T, Melkus G, Jakob PM, Bauer WR. Scaling laws for transverse relaxation times. *J Magn Reson*. 2007; 184:169–175. doi: [10.1016/j.jmr.2006.09.018](https://doi.org/10.1016/j.jmr.2006.09.018) PMID: [17045825](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17045825/)
61. Ziener CH, Glutsch S, Jakob PM, Bauer WR. Spin dephasing in the dipole field around capillaries and cells: numerical solution. *Phys Rev E*. 2009; 80:046701. doi: [10.1103/PhysRevE.80.046701](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.80.046701)
62. Ziener CH, Kampf T, Melkus G, Jakob PM, Schlemmer HP, Bauer WR. Signal evolution in the local magnetic field of a capillary—analogy to the damped driven harmonic oscillator. *Magn Reson Imaging*. 2012; 30:540–553. doi: [10.1016/j.mri.2011.12.006](https://doi.org/10.1016/j.mri.2011.12.006) PMID: [22305019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305019/)
63. Buschle LR, Kurz FT, Kampf T, Triphan SM, Schlemmer HP, Ziener CH. Diffusion-mediated dephasing in the dipole field around a single spherical magnetic object. *Magn Reson Imaging*. 2015; 33:1126–1145. doi: [10.1016/j.mri.2015.06.001](https://doi.org/10.1016/j.mri.2015.06.001) PMID: [26133269](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26133269/)
64. Fischer A, Pracht ED, Arnold JF, Kotas M, Flentje M, Jakob PM. Assessment of pulmonary perfusion in a single shot using SEEPAGE. *J Magn Reson Imaging*. 2008; 27:63–70. doi: [10.1002/jmri.21235](https://doi.org/10.1002/jmri.21235) PMID: [18050353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18050353/)
65. Mezer A, Yeatman JD, Stikov N, Kay KN, Cho NJ, Dougherty RF, et al. Quantifying the local tissue volume and composition in individual brains with magnetic resonance imaging. *Nat Med*. 2013; 19:1667–1672. doi: [10.1038/nm.3390](https://doi.org/10.1038/nm.3390) PMID: [24185694](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24185694/)
66. Hu HH, Nayak KS, Goran MI. Assessment of abdominal adipose tissue and organ fat content by magnetic resonance imaging. *Obes Rev*. 2011; 12:e504–515. doi: [10.1111/j.1467-789X.2010.00824.x](https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2010.00824.x) PMID: [21348916](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21348916/)
67. Hyde DM, Tyler NK, Putney LF, Singh P, Gundersen HJ. Total number and mean size of alveoli in mammalian lung estimated using fractionator sampling and unbiased estimates of the Euler characteristic of alveolar openings. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol*. 2004; 277:216–226. doi: [10.1002/ar.a.20012](https://doi.org/10.1002/ar.a.20012) PMID: [14983516](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14983516/)

68. Scarpelli EM. The alveolar surface network: a new anatomy and its physiological significance. *Anat Rec.* 1998; 251:491–527. doi: [10.1002/\(SICI\)1097-0185\(199808\)251:4%3C491::AID-AR8%3E3.0.CO;2-V](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0185(199808)251:4%3C491::AID-AR8%3E3.0.CO;2-V) PMID: [9713987](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9713987/)
69. Tomkeieff SI. Linear intercepts, areas and volumes. *Nature.* 1945; 155:24. doi: [10.1038/155024a0](https://doi.org/10.1038/155024a0)
70. Brownstein KR, Tarr CE. Spin-lattice relaxation in a system governed by diffusion. *J Magn Reson.* 1977; 26:17–24.
71. Knust J, Ochs M, Gundersen HJ, Nyengaard JR. Stereological estimates of alveolar number and size and capillary length and surface area in mice lungs. *Anat Rec.* 2009; 292:113–122. doi: [10.1002/ar.20747](https://doi.org/10.1002/ar.20747)
72. Puderbach M, Hintze C, Ley S, Eichinger M, Kauczor HU, Biederer J. MR imaging of the chest: a practical approach at 1.5T. *Eur J Radiol.* 2007; 64:345–355. doi: [10.1016/j.ejrad.2007.08.009](https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2007.08.009) PMID: [17900843](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17900843/)
73. Durand E, Guillot G, Darrasse L, Tastevin G, Nacher PJ, Vignaud A, et al. CPMG measurements and ultrafast imaging in human lungs with hyperpolarized helium-3 at low field (0.1 T). *Magn Reson Med.* 2002; 47:75–81. doi: [10.1002/mrm.10047](https://doi.org/10.1002/mrm.10047) PMID: [11754445](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11754445/)

2.5 Publikation V

L.R. Buschle, **F.T. Kurz**, T. Kampf, W.L. Wagner, J. Duerr, W. Stiller, P. Konietzke, F. Wünnemann, M.A. Mall, M.O. Wielpütz, H.-P. Schlemmer, C.H. Ziemer. *Dephasing and diffusion on the alveolar surface*. Physical Review E, 95:022415 (2017). doi: 10.1103/PhysRevE.95.022415.

Copyright notice: The original manuscript has been removed from this online version of the dissertation.

Autorenanteile: CHZ und LRB haben die Forschung konzipiert. FTK, CHZ, LRB und TK haben die Forschung durchgeführt. FTK und LRB haben numerische Werkzeuge beigesteuert. WLW, JD, WS, PK, FW, MAM und MOW haben die μ CT-Messungen durchgeführt. FTK und LRB haben die Daten analysiert. LRB, FTK und CHZ haben das Manuskript mit Berücksichtigung von Beiträgen von TK, WLW und HPS geschrieben.

2 Publikationen

2 Publikationen

2.6 Publikation VI

F.T. Kurz, L.R. Buschle, L.T. Rotkopf, F.S. Herzog, A. Sterzik, H.-P. Schlemmer, T. Kampf, M. Bendszus, S. Heiland, C.H. Ziener. *Dependence of the frequency distribution around a sphere on the voxel orientation*. Zeitschrift für Medizinische Physik, doi: 10.1016/j.zemedi.2021.01.005 (2021). *In press*.

Copyright notice: The original manuscript has been removed from this online version of the dissertation.

Autorenanteile: FTK, LRB und CHZ haben die Forschung konzipiert. FTK und LRB haben die Forschung bzw. Berechnungen durchgeführt. FTK und LRB haben die Daten analysiert. FTK und LRB haben das Manuskript mit Berücksichtigung von Beiträgen von LTR, FSH, AS, HPS, TK, MB, SH und CHZ geschrieben.

3 Diskussion

Der Einfluss von mikroskopisch kleinen magnetischen Strukturen auf den MR-Signalzerfall hat eine klinische Bedeutung insbesondere bei der Beurteilung von frühen Gefäß- oder Lungenparenveränderungen, die sich innerhalb eines MR-Voxels abspielen. Beispielsweise kann durch die Auslesung der im Signalzerfall kodierten Mikrostrukturparameter ein durch den beurteilenden Diagnostiker makroskopisch nicht sichtbares Therapieansprechen quantitativ erfasst werden. Die klinische Bedeutung hat sich mit der aufgrund der besseren Verfügbarkeit für viele Patienten immer öfter zugänglicheren MRT-Untersuchung in den letzten Jahren deutlich erhöht und es wird verstärkt nach quantitativen diagnostischen Bildparametern gesucht, die bereits solche frühen Veränderungen von Krankheiten entdecken können. Dabei ist ein theoretisches Verständnis des Zusammenhangs zwischen MR-Signalzerfall und der diesen beeinflussenden Mikrostruktur unerlässlich, zum einen für die Kontrolle und Einstellung von numerischen Simulationen des MR-Signalzerfalls, die auf eine immer größere Rechenkraft zurückgreifen können, zum anderen für die Entwicklung neuer quantitativer diagnostischer Techniken bzw. Sequenzen.

3.1 Mikrovaskulatur im MRT

Ausgehend von den ersten Beschreibungen des MR-Signalzerfalls für Blutgefäße mit einem durch deren Oxygenierung definierten Suszeptibilitätskontrast zum umliegenden Gewebe durch Yablonskiy und Haacke im Regime der statischen Dephasierung [56] folgten in den letzten 25 Jahren mehrere analytische Arbeiten der MR-Signalbeschreibung in verschiedenen Näherungsregimen wie oben ausgeführt. Jedoch erlauben nur hochsymmetrische geometrische Annahmen, wie das Krogh-Zylindermodell, eine exakte analytische Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung für den freien Induktionszerfall, wie in Publikation I ausgeführt [72]. Diese Lösung wurde bereits zur Einstellung der Parameter der Random-Walk- und Monte-Carlo-Simulationen für die Berechnung des MR-Signalzerfalls um äquidistant angeordnete uniforme und parallele zylindrische Gefäße angewendet [82, 85]. Die Gültigkeit dieser Näherung für biologische Gefäßanordnungen ist aber nur für gesunde parallele Gefäße gegeben, wie z.B. im gesunden Muskelgewebe. Schon bei größeren Abweichungen der Gefäßanordnung von einer hochsymmetrischen Anordnung kommt es zu einer signifikanten Änderung in den Relaxationszeiten [82]. Dies ist z.B. der Fall beim Wachstum des aggressiven Hirntumors Glioblastoma multiforme, der zu einer abnormen Vaskularisierung führt [86, 87]. Zudem verändern sich dabei die Verbindungen der Gefäße untereinander, also deren topologische Anordnung [87].

Weitere neuere Arbeiten versuchen daher, sich einer realistischeren Gefäßarchitektur zu nähern. So wurden in Buschle *et al.* die Gefäßpositionen randomisiert

und es konnte eine analytische Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung für parallele Gefäße mit fixem Radius gefunden werden [41]. Im Modell der infiniten Domäne basierend auf einem Ansatz von Secombs *et al.* [88] konnte ebenso eine Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung für irregulär angeordnete Gefäße gefunden werden; in diesem Fall genügt es die Neumann-Randbedingungen im Krogh-Modell durch Dirichlet-Randbedingungen an der äußeren Grenzfläche des Krogh-Zylinders zu ersetzen [23]. Mit einem Ansatz aus der *strong collision* Näherung konnte ein analytischer Ausdruck für irregulär angeordnete und randomisiert verkippte Gefäße gefunden werden, mit welchem cerebrale Gefäßradienkarten im Mausexperiment erzeugt wurden [89].

Selbst in bisherigen numerischen Beschreibungen wurde immer von zylindrischen Gefäßen ausgegangen: Boxerman *et al.* sind von mit festem Radius randomisiert angeordneten und randomisiert gegenüber dem externen Magnetfeld verkippten Gefäßen ausgegangen [58]. Sedlacik *et al.* untersuchten den freien Induktionszerfall um ein einzelnes venöses Gefäß [90]. Ziener *et al.* entwickelten eine numerische Lösung der Spin-Dephasierung im Krogh-Modell [91] und Dickson *et al.* konnten den Signalzerfall für randomisiert angeordnete, verkippte und einer typischen Radienverteilung folgenden zylindrischen Gefäße phänomenologisch beschreiben [66]. Randomisiert verteilte Verkipptungen der Gefäße mit einem Winkel θ gegenüber dem externen Magnetfeld können jedoch auch im Krogh-Modell durch Einführen eines Skalierungsfaktors berücksichtigt werden, der sich aus $\langle \sin^4(\theta) \rangle = 8/15$ ergibt [23]. Eine neuere Arbeit konnte zudem eine numerische Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung für randomisiert angeordnete zylindrische Gefäße mit fixem Radius finden [92].

Gleiches gilt auch für die Betrachtung des Spin-Echo-Signals, die für randomisiert angeordnete Gefäße mit festem Radius [92], für randomisiert angeordnete und verkippte Gefäße mit festem Radius [58], sowie für randomisiert angeordnete und verkippte Gefäße mit einer typischen Radienverteilung [66] numerisch untersucht wurden. Auch die auf der in Publikation II gefundenen Ausdrücken für den Diffusionspropagator beruhenden Beschreibung der CPMG Relaxationszeit in Publikation III wurden für den Spezialfall des Krogh-Modells hergeleitet. Eine weitere Limitation der in Publikation III entwickelten Methode ist die Schwierigkeit, genaue aufeinanderfolgende 180° Pulse zu generieren; Fehler im experimentellen Aufbau verfälschen somit die Abhängigkeit der CPMG-Relaxationsraten von der Interechozeit, und damit die Bestimmung der Mikrostrukturparameter. Allerdings wurde in Publikation III erstmals auf die Oberflächenpermeabilität der Gefäße eingegangen, die insbesondere bei pathologischen Gefäßen gestört ist, bei denen die Gefäßwandintegrität beeinträchtigt ist. In der klinischen, neuroradiologischen Bildgebung wird dieser Effekt durch Verwendung von Gadolinium-haltigem Kontrastmittel in der T_1 -Bildgebung benutzt, um Tumorgewebe sichtbar zu machen. Das aus den Gefäßen ins umliegende Gewebe austretende oder aufgrund der pathologischen Konfiguration in diesen verharrende Kontrastmittel erzeugt dabei einen schnelleren Wiederaufbau der Gleichgewichts-Längsmagnetisierung nach einem 180° Puls, was für den Diagnostiker durch hohe Bildkontraste im T_1 -gewichteten Bild sichtbar wird.

Dass aber eine randomisierte Anordnung nicht notwendigerweise eine gute Nähe-

rung der in biologischen Geweben vorliegenden Gefäße ist, konnte durch die Anwendung eines sogenannten Gibbs-Punkt-Feldmodells gezeigt werden: in diesem Modell werden Gefäße im Gewebeschnitt näherungsweise als Punktladungen in einem kanonischen Ensemble betrachtet, die in einem uniform entgegengesetzt geladenem Raum eingebettet sind [93]. Hochgradig geordnete, äquidistante Gefäße besitzen dabei einen Ordnungsparameter, der sich für zunehmende Abweichungen von dieser Ordnung bzw. Zunahme der Gefäßpositionsentropie verringert [94]. Dies ist der Fall für die pathologische Vaskulatur in Glioblastoma multiforme, für welche ein signifikantes Absinken des Ordnungsparameters gegenüber gesunden Gefäßen beobachtet werden konnte [95], siehe auch Abbildung 3.1.

Eine Übertragung solcher Monoparameter-Modelle in den klinischen Alltags ist weiter aufgrund des nicht-bijektiven Charakters der Abbildungsfunktion zwischen Ordnungsparameter und Relaxationsrate R_2' schwierig. Neuere Arbeiten beschäftigen sich daher mit multiparametrischen Charakterisierungen des MR-Signalzerfalls und deren Nutzung als Klassifikatoren im maschinellen Lernen, um zwischen unterschiedlichen Gewebstypen unterscheiden zu können. Dabei erhalten MR-Voxel mit einer bestimmten mikrostrukturellen Konfiguration einen sogenannten Fingerprint, das Verfahren wird im Allgemeinen auch als MR-Fingerprinting bezeichnet [96]. Für Gefäßkonstellationen wurde dies erstmals von Christen *et al.* untersucht [97]. Die dem MR-Fingerprint zugrundeliegenden Datenbanken wurden jedoch auf zylindrischen und nicht-tortuösen, sowie topologisch nicht sinnvoll verbundenen Gefäßen mit in einem Voxel jeweils festgelegten Radius aufgebaut.

So wurde beispielsweise der freie Induktionszerfall in Hahn *et al.* um segmentierte Gefäße aus Mikroskopie-Aufnahmen unter Einbeziehung der Diffusion der spintragenden Teilchen im dreidimensionalen Raum simuliert [85]. Die dabei gesammelten Parameter des MR-Signalzerfalls in einem Voxel wurden jeweils als Gefäßsignatur benutzt, um eine *support vector machine* Klassifikation zu trainieren, die zwischen gesunden und pathologischen Gefäßanordnungen unterscheidet. Mit dieser Methode lassen sich stabile Vorhersagen für eine Zuordnung der Gefäßanordnung mit einer Genauigkeit bis 95 % treffen, ein außergewöhnlich hoher Wert wenn man bedenkt, dass selbst mit auf mehreren Sequenzen basierende Klassifizierungsalgorithmen Vorhersagegenauigkeiten von 60 – 90 % besitzen, siehe [98] und Zitate darin.

Eine Erweiterung der vielversprechenden Methode von Hahn *et al.* um Blutflusssimulationen bzw. eine variable Blutoxygenierung in den Gefäßen, basierend auf einer großen Anzahl von immer besser segmentierten und aufgelösten Gefäßkonstellationen, erlaubt es mit den immer größeren Rechenkapazitäten dem vaskulären Fingerprint auf die Spur zu kommen. Eine darauf beruhende automatisierte Bestimmung der pathologischen Wertigkeit der Gefäßarchitektur in einem MR-Voxel hätte einen immensen Wert für die radiologische Diagnostik. Mit Techniken der Synchrotron-Computertomographie können inzwischen Gewebsauflösungen von unter $1\ \mu\text{m}$ erreicht werden [99]. Die mit dieser Technik erhobenen Bildern liefern eine hochverlässliche Genauigkeit der Gefäßsegmentierung, da Gefäße in der Regel einen Radius besitzen, der größer ist als $1\ \mu\text{m}$. Allerdings stellen die dabei erhobenen Datenmen-gen noch ein großes Prozessierungsproblem mit gegenwärtigen Rechenmethoden dar.

Abbildung 3.1: Aus Mäusehirnen extrahierte Gefäßnetzwerke. Oben links: Ausschnitt aus dem Gefäßnetzwerk eines Glioblastoma multiforme (gelb umrandet). Oben rechts: Ausschnitt aus einem gesunden Gehirn. Überlagert sind in rot jeweils die Kantenanschnitte eines typischen MR-Bildvoxels. Unten von links nach rechts: Segmentierte Gefäße in einem Bildvoxelquerschnitt, deren Mittellinienbestimmung und darauf aufbauend das Voronoi-Diagramm. Adaptiert aus [95]. Copyright notice: The original figure has been removed from this online version of the dissertation.

Weiter können computertomographische Aufnahmen in hoher Auflösung generell für eine Analyse der Gefäßmikrostruktur dienen, wie bereits in Tierexperimenten gezeigt [100–102]. Dies ist jedoch klinisch aufgrund der hohen Strahlungsbelastung der für den menschlichen Körper schädlichen Strahlung nicht im klinischen Alltag einsetzbar.

Erste vielbeachtete Versuche einer genähert realistischen Gefäßarchitektur unter Einfluss von Blutsauerstoffvariationen und Veränderungen im Tumorgewebe und unter antiangiogener Therapie wurde in aufwendigen numerischen Arbeiten im sogenannten *vascular architectural imaging* (VAI) vorgestellt [96], wobei wie auch in den vorherigen numerischen Arbeiten von symmetrischen Gefäßmodellen ausgegangen wurde. Die VAI-Bildgebung macht sich die unterschiedlichen Sensitivitäten für mittlere Gefäßgrößen im Gradienten- und im Spin-Echo zunutze, siehe auch Abbildung 1.6. Die Methode beruht auf einer Kontrastmittelgabe und ist daher nur für Personen verfügbar, die nicht auf Kontrastmittel allergisch reagieren bzw. deren Nieren nicht deutlich vorgeschädigt sind, da das für den Körper toxische Kontrastmittel über die Nieren ausgeschieden wird. Die VAI-Bildgebung wurde bereits in aufwendigen Patientenstudien getestet [103–105] und findet gegenwärtig ihre klinische Etablierung. Weiterführende Arbeiten wären eine Übertragung der Architekturbildgebung auf realistische Gefäßmorphologien und die Korrelation mit dem MR-Fingerprint, um schließlich mittels maschinellen Lernens geeignete Klassifikatoren für Gefäß- und Gefäßnetzwerkpathologien zu finden.

Eine genaue Einstellung der entsprechenden numerischen Simulationen kann mit den analytischen Ergebnissen aus dieser Dissertation erfolgen, in dem der MR-Signalzerfall für hochsymmetrische Anordnungen zylindrischer Gefäße im erweiterten Spin-Echo-Experiment berechnet wird. Abweichungen von der analytischen Lösung erfordern demnach eine Adjustierung der Simulationsparameter.

3.2 Lungenbildgebung im MRT

Im Gegensatz zur cerebralen Bildgebung unterliegt die MR-Lungenbildgebung Atmungs- und Herzpulsationsartefakten, sowie makroskopischen Suszeptibilitätsartefakten und ist damit aufgrund der beschränkten Bildauflösungen in der konventionellen MR-Bildgebung der CT-Bildgebung aktuell deutlich unterlegen. In einer neuen großen Studie konnte gezeigt werden, dass ein Volumen-CT Screening in einer Kohorte von mehr als 15000 Teilnehmern über einen Zeitraum von 10 Jahren für die Screening-Teilnehmer zu einer signifikant niedrigeren Mortalität hinsichtlich der entdeckten Lungentumore geführt hat [106]. Die Einführung eines flächendeckenden CT-Screenings auf maligne Lungenraumforderungen ist aber bisher an den damit verbundenen erheblichen Strahlenbelastungen im CT mit entsprechend stochastischen Strahlenschäden gescheitert. Dies macht bewusst, welches Potential in der MR-Lungenbildgebung steckt. Gegenwärtig können bereits bis zu 90 % der CT-Untersuchungen durch eine geeignete strahlungsfreie MRT-Untersuchung ersetzt werden ohne eine diagnostische Einschränkung zu erfahren [107]. Die Quantifizierung

von Mikrostrukturinformationen aus den MR-Bildern, und damit der Weg zur ggf. über Methoden des maschinellen Lernens automatisch generierten Diagnose gewinnt dadurch immer mehr an Bedeutung [108–111].

Die erste Beschreibung des Signalzerfalls um sphärische magnetische Störkörper gelang Brown im Grenzfall der statischen Dephasierung für randomisiert angeordnete Kugeln [112] und später Yablonskiy und Haacke für den freien Induktionszerfall [56]. Die Frequenzverteilung der lokalen Larmorfrequenzen um einen sphärischen Störkörper wurde durch Cheng *et al.* für das Gradienten-Echo-Experiment hergeleitet [84], sowie von Seppenwoolde *et al.* getrennt für metallische und Luft-haltige Kugeln simuliert [113]. Dabei konnte jeweils die charakteristische asymmetrische Linienform reproduziert werden, die in der MR-Lungenbildgebung üblicherweise mit einer Histogramm-Methode ausgelesen wird [44]. Die analytischen Ergebnisse konnten jeweils experimentell bestätigt werden [47, 51]. Berücksichtigt man auch Diffusions-Effekte, so verengt sich die Linienform (*motional narrowing*) und die Frequenzverteilung kann näherungsweise als Lorentz-verteilt angesehen werden, womit der freie Induktionszerfall als mono-exponentieller Zerfall beschrieben werden kann (siehe oben). Die Inkorporation der Diffusion in die bestehenden Modelle um sphärische Störkörper erfolgte durch Gillis *et al.* und kurz darauf in weiteren Arbeiten [68, 114, 115], u.a. konnte in der *strong collision* Näherung eine analytische Charakterisierung durch Bauer *et al.* gefunden werden, die für alle Diffusionsregime Gültigkeit besitzt [63]. Weitere Lösungen für schwache Feldeffekte bzw. starke Diffusionseffekte und für sehr langsam diffundierende spintragende Teilchen wurden von Sukstanskii und Yablonskiy sowie von Jensen und Chandra entwickelt [60–62]. Eine allgemeinere Darstellung erfolgte schließlich durch Ziener *et al.* [116] und Buschle *et al.* [117], die jeweils den Übergang von einer asymmetrischen Linienform in eine symmetrische Linienform unter zunehmenden Diffusionseffekten zeigen konnten.

Eine erste analytische Darstellung der Spin-Echo-Relaxation durch sphärische Störkörper wurde in Kurz *et al.* gefunden [70]; dieses Modell gilt für alle Diffusionsregime und beruht auf der *strong collision* Näherung. Vorarbeiten zur CPMG-Relaxation um Kugeln erfolgten dann durch Jensen und Chandra und Ziener *et al.* [60, 78]. Die Einbeziehung der Oberflächen-Relaxivität erfolgte schließlich in Publikation IV mit einer exzellenten Übereinstimmung des Modells mit Simulationen basierend auf μ CT-Aufnahmen. Zudem wird in Publikation IV ein Ausdruck für den Umkehrpunkt der Relaxationsrate in Abhängigkeit von der Interecho-Zeit gefunden, der als Ausgangspunkt für die experimentelle Abtastung der Relaxationsraten dienen kann. Die Methode ist daher effizient für die Lungenbildgebung anwendbar. Eine Limitation ist wie auch im Fall der CPMG-Relaxationsraten für Gefäße die genaue Einstellung der 180° Pulse. Der Beitrag der Blutgefäße ist hingegen in der Lungenbildgebung vernachlässigbar, da der Sauerstoffpartialdruck im Lungengewebe im Kapillarbett sehr schnell ansteigt (um ca. 50% nach 7% der Kapillarlänge) [118]. Man kann also davon ausgehen, dass sich das Blut in den Kapillaren entweder nahe oder bereits im vollständig oxygenierten Zustand befindet und damit nur eine vernachlässigbar kleine Suszeptibilitätsdifferenz zum umliegenden Gewebe besitzt. Außerdem kann mit hinreichender Genauigkeit angenommen werden, dass

kein wesentlicher Magnetisierungsaustausch zwischen Blut und umgebendem Gewebe stattfindet: die transverse T_2 -Relaxationszeit im Lungengewebe mit ca. 50 ms ist nämlich deutlich geringer als die von Triphan *et al.* beobachtete Relaxationszeit von ca. 1 s für den Austausch zwischen Lungenwasser und Lungenblut [119]. Beide Kompartimente können also separat betrachtet werden. Die Einbeziehung von Blutfluss in das Modell kann durch einen Pseudodiffusionskoeffizienten erfolgen, wie im sogenannten *intravoxel incoherent motion imaging* [120]. Der Pseudodiffusionskoeffizient ist ca. eine Größenordnung kleiner als der Diffusionskoeffizient von freiem Wasser in Lungengewebe *in vivo* [121]. Eine allgemeine Beschreibung des Signalzerfalls kann dann also als Kombination der beiden Kompartimente über getrennte Schalen (eine Schale mit Gewebe, eine mit Blut) um die luftgefüllte Alveole erfolgen. Beispielsweise kann man die Relaxationsrate als gewichtete Summe der Relaxationsraten aus jedem Kompartiment in der sogenannten mittleren Relaxationsratennäherung erhalten [122].

Das Modell in Publikation IV ist zudem abhängig von einer geeigneten Wahl des Luftanteils η im MR-Voxel, der je nach Inspirationszustand und Pathologie variiert. Eine Möglichkeit, η während der Messung abzuschätzen kann durch eine spektroskopische Bestimmung der Wasser-Linienform erfolgen wie in der Arbeit von Mulkern *et al.* für Wigner-Seitz-Geometrien [123] oder durch protonengewichtete Bildgebung mit einem Wasserphantom oder großen Blutgefäß als Referenz [124–126]. Das so erhaltene η dient dann als Ausgangspunkt für die Modellanpassung an die experimentell erhaltenen CPMG-Relaxationsraten. Weiter wird in Publikation V gezeigt, dass selbst breite Verteilungen des Alveolarradius innerhalb eines MR-Voxels in guter Näherung durch einen mittleren Radius ersetzt werden können.

Die bei Kapillaren wichtige Anordnungsentropie spielt hingegen bei Alveolen nur eine geringe Rolle aufgrund der eng aneinanderliegenden Alveolen mit sehr hohen Luftanteilen innerhalb eines Voxels von $\eta \approx 0.85$. Zudem wird der Einfluss der im Vergleich zu Kapillaren sehr großen Dephasierungsoberflächen an der inneren und äußeren Luft-Gewebs-Grenzfläche durch absorbierende Smoluchowski Randbedingungen berücksichtigt.

Eine spezifische Beschreibung der Spin-Dephasierung auf der Alveolaroberfläche wird in Publikation V als Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung für den freien Induktionszerfall vorgestellt, mit welchem auch die experimentell beobachtete asymmetrische Linienform erklärt werden kann. Dieses Modell zeigt jedoch bereits Abweichungen für den mittleren Alveolarradius innerhalb eines MR-Voxels im Grenzfall der statischen Dephasierung von Simulationen basierend auf μ CT-Messungen von Lungengewebe. Diese Abweichungen lassen sich durch den maximalen Wert von $\eta \rightarrow 1$ und die damit fehlende Berücksichtigung der unterschiedlichen Beiträge von Blut- und Gewebekompartiment erklären. Das Oberflächen-Modell in Publikation V ist daher nicht für eine sinnvolle analytische Beschreibung des MR-Signalzerfalls in Lungengewebe gedacht, sondern dient in erster Linie der Einstellung von Simulationen in Lungengewebe bei hohen Luftfraktionen, da der analytische Ausdruck in diesem Fall exakt ist.

Der Einfluss der Voxel-Orientierung auf den MR-Signalzerfall, der auch schon für

Kapillaren in [83] untersucht wurde, konnte in Publikation VI für sphärische Störkörper gezeigt werden und stimmt mit Simulationsergebnissen von Seppenwoolde *et al.* überein [113]. Die für verschiedene Orientierungen beobachtete Aufspaltung der Peaks im Linienspektrum ist v.a. für größere Anteile des Kugelvolumens bzw. Luftanteile im Kontext der MR-Lungenbildgebung ausgeprägt. Für kleinere Volumina kann der kubische Voxel hingegen weitgehend durch eine Kugel mit gleichem Volumen ersetzt werden, wie in der dreidimensionalen Adaptation des Krogh-Modells. Der Einschluss von Diffusionseffekten in die in Publikation VI durchgeführten Berechnungen kann in Analogie zum Vorgehen in [127] in numerischer Form erfolgen. Wie auch in Publikation V ist der Luftanteil η eine Limitation: in diesem Fall können nur Alveolen innerhalb des kubischen Voxels bis zu einer maximalen Größe betrachtet werden, deren Wand die Voxelwand berührt. Dies ist der Fall bei $\eta = \pi/6 \approx 0.52$. Zumindest in gesundem Lungengewebe ist η jedoch deutlich größer, d.h. es muss eine Übertragung in das Wigner-Seitz-Modell erfolgen wie in Publikation IV.

Aufgrund der schwierigen Einschätzung der alveolären Mikrostruktur *in vivo* (bisherige Arbeiten zur Quantifizierung pulmonaler Mikrostruktur beschäftigen sich ausschließlich mit in *ex vivo* Technik erhaltenen Lungengeometrien) schlagen neuere Arbeiten beispielsweise irreguläre Tetrakaidekahedra als geeignetes alveoläres Strukturmodell insbesondere für größere Simulationsstudien vor [128]. Generell ist es noch nicht gelungen, ein geeignetes dreidimensionales Strukturmodell zu finden, mit dem die Bloch-Torrey-Gleichung analytisch gelöst werden kann. Die Lösung im zweidimensionalen Grenzfall auf der Alveolaroberfläche in Publikation V ist ein erster Schritt in diese Richtung. Die Kombination eines sinnvollen Strukturmodells mit realistischen (Fourier) Randbedingungen an den Grenzflächen und einer Beachtung von Blut- und Gewebekompartiment über den Pseudodiffusionskoeffizienten, sowie die Berücksichtigung des Einflusses der Voxel-Geometrie und Orientierung auf den MR-Signalzerfall in Kombination sind die Herausforderungen zukünftiger Modelle, die zudem über geeignete MR-Sequenzen ausgelesen werden müssen. Neuere Sequenztechniken, die auf ultrakurzen Echozeiten (UTE; *ultra short echo time*) beruhen, stellen dabei eine vielversprechende Methode dar, die von einigen zumindest was die longitudinale wiederholte Bildgebung zur Beurteilung des Therapieverlaufs von Lungenerkrankungen betrifft, inzwischen der CT-Bildgebung als ebenbürtig betrachtet werden [129].

4 Zusammenfassung

Die quantitative Erfassung von biologischen Mikrostrukturparametern erfährt in der klinisch-diagnostischen Magnetresonanz (MR) -Bildgebung eine zunehmende Bedeutung. So lassen sich über eine Ermittlung des mittleren Radius und der Dichte von Gefäßen innerhalb eines MR-Voxels Rückschlüsse auf die Gefäßarchitektur ziehen, die beim Wachstum von Tumoren, die wesentlich von der mikrovaskulären Proliferation abhängen, gestört sein kann. Analog dazu verhält es sich in der Lungenbildung, bei der die kleinsten Lungeneinheiten aus luftgefüllten Bläschen, sogenannten Alveolen, bestehen, in deren Gewebswand die Sauerstoffaufnahme in den Körper stattfindet. Alveolen verändern ihre Größe und auch die Dichte innerhalb eines MR-Voxels verändert sich bei einer zunehmenden bindegewebigen Durchsetzung von Lungengewebe, wie es bei fibrotischen Lungenerkrankungen der Fall ist.

Die Verknüpfung dieser Mikrostrukturparameter mit dem MR-Signalzerfall erfolgt über mathematische Modelle, die von bestimmten symmetrischen Eigenschaften der zu modellierenden Objekte ausgehen. Gefäße lassen sich beispielsweise durch Zylinder modellieren, Alveolen durch Kugeln. Dabei macht man sich die magnetischen Eigenschaften von Blut und Luft zu eigen: deoxygeniertes Blut ist paramagnetisch und hat dadurch zum umliegenden Gewebe einen großen Suszeptibilitätskontrast. Ebenso besteht ein starker Suszeptibilitätsgradient zwischen dem lufthaltigen Inneren der Alveolen und der gewebehaltigen umgebenden Schale. Diese Suszeptibilitätsdifferenzen verursachen in einem externen Magnetfeld z.B. eines Magnetresonanztomographen lokale Magnetfeldinhomogenitäten. Dadurch verändert sich in einem MR-Experiment die Relaxation der angeregten Spins zurück in den Ausgangszustand. Der dabei gemessene MR-Signalverlauf ist also abhängig von den Struktureigenschaften der die Magnetfeldinhomogenitäten bestimmenden Störkörper und die Zeitentwicklung der lokalen Magnetisierung wird durch die Bloch-Torrey-Gleichung festgelegt.

Im ersten Teil dieser Dissertation wird zum einen die Bloch-Torrey-Gleichung für eine Gruppe äquidistanter und uniformer zylindrischer Gefäße exakt gelöst und man erhält eine analytische Beschreibung des freien Induktionszerfalls in Abhängigkeit von Gefäßradius, -dichte und Suszeptibilitätssprung von Gefäß zu umgebendem Gewebe. Zum anderen wird basierend auf einer Schwachfeldnäherung und für realistische, partiell absorbierende Randbedingungen auf der Gefäßoberfläche eine Beschreibung der Relaxationsrate im erweiterten Spin-Echo-Experiment hergeleitet.

In zweiten Teil der Dissertation wird auf die Besonderheiten der MR-Lungenbildung eingegangen. Für das erweiterte Spin-Echo-Experiment wird im Wigner-Seitz-Modell der alveolären Anordnung in einer Schwachfeldnäherung ein Ausdruck für die Relaxationsrate gefunden. Dabei wird weiter gezeigt, dass in der Lungenbildung die Annahme von absorbierenden (Smoluchowski) Randbedingungen an der

4 Zusammenfassung

Luft-Gewebs-Grenze sinnvoll ist. Für die Dephasierung einer infinitesimal kleinen Gewebsschale um die Alveolen wird außerdem eine exakte Lösung der Bloch-Torrey-Gleichung gefunden, die als Kontrolle für die Einstellung numerischer Simulationen dienen kann. Desweiteren wird der Einfluss der Drehung eines kubischen MR-Voxels gegenüber der externen Magnetfeldrichtung auf das Frequenzspektrum analysiert: insbesondere bei hohen alveolären Luftanteilen im Lungenmodell kann dies bis zu vier Frequenzpeaks führen, was bei der Quantifizierung der Mikrostrukturparameter aus dem gemessenen MR-Signalzerfall beachtet werden sollte.

5 Literatur

1. Ward, R. J., Zucca, F. A., Duyn, J. H., Crichton, R. R. & Zecca, L. The role of iron in brain ageing and neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* **13**, 1045–1060 (2014).
2. Knudsen, L. & Ochs, M. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. *Histochem. Cell. Biol.* **150**, 661–676 (2018).
3. Carmeliet, P. & Jain, R. K. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* **407**, 249–257 (2000).
4. Zhou, W., Yang, L., Nie, L. & Lin, H. Unraveling the molecular mechanisms between inflammation and tumor angiogenesis. *Am. J. Cancer Res.* **11**, 301–317 (2021).
5. Von Baumgarten, L., Brucker, D., Tirniceru, A., Kienast, Y., Grau, S., Burgold, S., Herms, J. & Winkler, F. Bevacizumab Has Differential and Dose-Dependent Effects on Glioma Blood Vessels and Tumor Cells. *Clin. Cancer Res.* **17**, 6192–6205 (2011).
6. Haacke, E. M., Xu, Y., Cheng, Y. C. & Reichenbach, J. R. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn. Reson. Med.* **52**, 612–618 (2004).
7. Gerlach, W. & Stern, O. Der experimentelle Nachweis der Richtungsquantelung im Magnetfeld. *Z. Physik* **9**, 349–352 (1922).
8. Pauli, W. Zur Frage der theoretischen Deutung der Satelliten einiger Spektrallinien und ihrer Beeinflussung durch magnetische Felder. *Naturwissenschaften* **12**, 741–743 (1924).
9. Frisch, R. & Stern, O. Über die magnetische Ablenkung von Wasserstoffmolekülen und das magnetische Moment des Protons. I. *Z. Physik* **85**, 4–16 (1933).
10. Estermann, I., Simpson, O. C. & Stern, O. The Magnetic Moment of the Proton. *Phys. Rev.* **52**, 535–545 (1937).
11. Bloch, F. Nuclear Induction. *Phys. Rev.* **70**, 460–474 (1946).
12. Bloch, F., Hansen, W. W. & Packard, M. Nuclear Induction. *Phys. Rev.* **69**, 127–127 (1946).
13. Purcell, E. M., Torrey, H. C. & Pound, R. V. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys. Rev.* **69**, 37–38 (1946).
14. Povh, B., Rith, K., Scholz, C., Zetsche, F. & Rodejohann, W. in *Teilchen und Kerne: Eine Einführung in die physikalischen Konzepte* (Springer, Berlin, Heidelberg, 2014).

15. Messiah, A. *Quantenmechanik, Bd.2* 3. verb. Edition. Deutsch. Übers. von Streubel, J. (de Gruyter, Berlin, 1990).
16. Schneider, G., Mooser, A., Bohman, M., Schön, N., Harrington, J., Higuchi, T., Nagahama, H., Sellner, S., Smorra, C., Blaum, K., Matsuda, Y., Quint, W., Walz, J. & Ulmer, S. Double-trap measurement of the proton magnetic moment at 0.3 parts per billion precision. *Science* **358**, 1081–1084 (2017).
17. Kennan, R. P., Zhong, J. & Gore, J. C. Intravascular Susceptibility Contrast Mechanisms in Tissues. *Magn. Reson. Med.* **31**, 9–21 (1994).
18. Putz, S. in *Circuit Cavity QED with Macroscopic Solid-State Spin Ensembles* 113–118 (Springer International Publishing, Cham, Switzerland, 2017).
19. Schlegel, W. & Bille, J. *Medizinische Physik 2: Medizinische Strahlenphysik* (Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2002).
20. Carr, H. Y. & Purcell, E. M. Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments. *Phys. Rev.* **94**, 630–638 (1954).
21. Meiboom, S. & Gill, D. Modified Spin-Echo Method for Measuring Nuclear Relaxation Times. *Rev. Sci. Instrum.* **29**, 688–691 (1958).
22. Hennig, J., Nauerth, A. & Friedburg, H. RARE imaging: A fast imaging method for clinical MR. *Magn. Reson. Med.* **3**, 823–833 (1986).
23. Kurz, F. T., Kampf, T., Buschle, L. R., Heiland, S., Schlemmer, H.-P., Bendszus, M. & Ziener, C. CPMG relaxation rate dispersion in dipole fields around capillaries. *Magn. Reson. Imaging* **34**, 875–888 (2016).
24. Bernstein, M., King, K. & Zhou, X. *Handbook of MRI Pulse Sequences* (Elsevier, Burlington, Massachusetts, 2004).
25. Haacke, E. M., Brown, R. W., Thompson, M. R. & Venkatesan, R. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design* (Wiley Blackwell, Hoboken, New Jersey, 1999).
26. Brown, R. A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *The Philosophical Magazine* **4**, 161–173 (1828).
27. Torrey, H. C. Bloch Equations with Diffusion Terms. *Phys. Rev.* **104**, 563–565 (1956).
28. Szafer, A., Zhong, J. & Gore, J. C. Theoretical Model for Water Diffusion in Tissues. *Magn. Reson. Med.* **33**, 697–712 (1995).
29. Bender, C. M. & Boettcher, S. Real Spectra in Non-Hermitian Hamiltonians having PST symmetry. *Phys. Rev. Lett.* **80**, 5243–5246 (1998).
30. Moiseyev, N. *Non-Hermitian Quantum Mechanics* (Cambridge University Press, Cambridge, 2011).

31. Kurz, F. T., Kampf, T., Buschle, L. R., Schlemmer, H. P., Bendszus, M., Heiland, S. & H., Z. C. Generalized moment analysis of magnetic field correlations for accumulations of spherical and cylindrical magnetic perturbers. *Front. Phys.* **4**, 46 (2016).
32. Wong, M. L. H., Prawira, A., Kaye, A. H. & Hovens, C. M. Tumour angiogenesis: its mechanism and therapeutic implications in malignant gliomas. *J. Clin. Neurosci.* **16**, 1119–1130 (2009).
33. Pauling, L. & Coryell, C. D. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **22**, 210–216 (1936).
34. Reilly, C., McConnell, H. & Meisenheimer, R. Nuclear magnetic resonance spectra of annular samples. *Phys. Rev.* **98**, 264 (1955).
35. Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S. & Glynn, P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* **14**, 68–78 (1990).
36. Ogawa, S., Menon, R. S., Tank, D. W., Kim, S. G., Merkle, H., Ellermann, J. M. & Ugurbil, K. Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. A comparison of signal characteristics with a biophysical model. *Biophys. J.* **64**, 803–812 (1993).
37. Ogawa, S. & Lee, T. M. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn. Reson. Med.* **16**, 9–18 (1990).
38. Weisskoff, R. M., Zuo, C. S., Boxerman, J. L. & Rosen, B. R. Microscopic susceptibility variation and transverse relaxation: theory and experiment. *Magn. Reson. Med.* **31**, 601–610 (1994).
39. Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R. & Tank, D. W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **87**, 9868–9872 (1990).
40. Spees, W. M., Yablonskiy, D. A., Oswood, M. C. & Ackerman, J. J. Water proton MR properties of human blood at 1.5 Tesla: magnetic susceptibility, $T(1)$, $T(2)$, $T^*(2)$, and non-Lorentzian signal behavior. *Magn. Reson. Med.* **45**, 533–542 (2001).
41. Buschle, L. R., Kurz, F. T., Kampf, T., Schlemmer, H. P. & Ziener, C. H. Spin dephasing around randomly distributed vessels. *J. Magn. Reson.* **299**, 12–20 (2019).
42. Cuttillo, A. G. *Application of Magnetic Resonance to the Study of Lung* 1st Edition (Futura Publishing, Armonk, New York, 1996).
43. Morris, A. H., Blatter, D. D., Case, T. A., Cuttillo, A. G., Ailion, D. C., Durney, C. H. & Johnson, S. A. A new nuclear magnetic resonance property of lung. *J. Appl. Physiol.* **58**, 759–762 (1985).

44. Case, T. A., Durney, C. H., Ailion, D. C., Cutillo, A. G. & Morris, A. H. A mathematical model of diamagnetic line broadening in lung tissue and similar heterogeneous systems: Calculations and measurements. *J. Magn. Reson.* **73**, 304–314 (1987).
45. Durney, C. H., Bertolina, J., Ailion, D. C., Christman, R., Cutillo, A. G., Morris, A. H. & Hashemi, S. Calculation and interpretation of inhomogeneous line broadening in models of lungs and other heterogeneous structures. *J. Magn. Reson.* **85**, 554–570 (1989).
46. Cutillo, A. G., Ganesan, K., Ailion, D. C., Morris, A. H., Durney, C. H., Symko, S. C. & Christman, R. A. Alveolar air-tissue interface and nuclear magnetic resonance behavior of lung. *J. Appl. Physiol.* **70**, 2145–2154 (1991).
47. Christman, R. A., Ailion, D. C., Case, T. A., Durney, C. H., Cutillo, A. G., Shioya, S., Goodrich, K. C. & Morris, A. H. Comparison of calculated and experimental NMR spectral broadening for lung tissue. *Magn. Reson. Med.* **35**, 6–13 (1996).
48. Kurz, F. T., Kampf, T., Buschle, L. R., Schlemmer, H. P., Heiland, S., Bendszus, M. & Ziener, C. H. Microstructural Analysis of Peripheral Lung Tissue through CPMG Inter-Echo Time R2 Dispersion. *PLoS ONE* **10**, e0141894 (2015).
49. Yablonskiy, D. A., Sukstanskii, A. L., Leawoods, J. C., Gierada, D. S., Bretthorst, G. L., Lefrak, S. S., Cooper, J. D. & Conradi, M. S. Quantitative in vivo assessment of lung microstructure at the alveolar level with hyperpolarized ^3He diffusion MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 3111–3116 (2002).
50. Sukstanskii, A. L. & Yablonskiy, D. A. In vivo lung morphometry with hyperpolarized ^3He diffusion MRI: theoretical background. *J. Magn. Reson.* **190**, 200–210 (2008).
51. Bertolina, J. A., Durney, C. H., Ailion, D. C., Cutillo, A. G., Morris, A. H. & Goodrich, K. C. Experimental verification of inhomogeneous line-broadening calculations in lung models and other inhomogeneous structures. *J. Magn. Reson.* **99**, 161–169 (1992).
52. Pracht, E. D., Arnold, J. F. T., Wang, T. & Jakob, P. M. Oxygen-enhanced proton imaging of the human lung using T2. *Magn. Reson. Med.* **53**, 1193–1196 (2005).
53. Baete, S. H., De Deene, Y., Masschaele, B. & De Neve, W. Microstructural analysis of foam by use of NMR R2 dispersion. *J. Magn. Reson.* **193**, 286–296 (2008).
54. Gauss, C. F. Besprechung des Buchs von L. A. Seeber : Untersuchungen über die Eigenschaften der positiven ternären quadratischen Formen usw. *Göttingische Gelehrte Anzeigen. Reprinted in Werke (1876)* **II**, 188–196 (1831).

55. Ziener, C. H., Bauer, W. R., Melkus, G., Weber, T., Herold, V. & Jakob, P. M. Structure-specific magnetic field inhomogeneities and its effect on the correlation time. *Magn. Reson. Imaging*. **24**, 1341–1347 (2006).
56. Yablonskiy, D. A. & Haacke, E. M. Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime. *Magn. Reson. Med.* **32**, 749–763 (1994).
57. Fisel, C. R., Ackerman, J. L., Buxton, R. B., Garrido, L., Belliveau, J. W., Rosen, B. R. & Brady, T. J. MR contrast due to microscopically heterogeneous magnetic susceptibility: numerical simulations and applications to cerebral physiology. *Magn. Reson. Med.* **17**, 336–347 (1991).
58. Boxerman, J. L., Hamberg, L. M., Rosen, B. R. & Weisskoff, R. M. MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations. *Magn. Reson. Med.* **34**, 555–566 (1995).
59. Kiselev, V. G. & Posse, S. Analytical theory of susceptibility induced NMR signal dephasing in a cerebrovascular network. *Phys. Rev. Lett.* **81**, 5696–5699 (1998).
60. Jensen, J. H. & Chandra, R. NMR relaxation in tissues with weak magnetic inhomogeneities. *Magn. Reson. Med.* **44**, 144–156 (2000).
61. Sukstanskii, A. L. & Yablonskiy, D. A. Gaussian approximation in the theory of MR signal formation in the presence of structure-specific magnetic field inhomogeneities. *J. Magn. Reson.* **163**, 236–247 (2003).
62. Sukstanskii, A. L. & Yablonskiy, D. a. Gaussian approximation in the theory of MR signal formation in the presence of structure-specific magnetic field inhomogeneities. Effects of impermeable susceptibility inclusions. *J. Magn. Reson.* **167**, 56–67 (2004).
63. Bauer, W. R., Nadler, W., Bock, M., Schad, L. R., Wacker, C., Hartlep, A. & Ertl, G. Theory of Coherent and Incoherent Nuclear Spin Dephasing in the Heart. *Phys. Rev. Lett.* **83**, 4215–4218 (1999).
64. Bauer, W. R. & Nadler, W. Spin dephasing in the extended strong collision approximation. *Phys. Rev. E* **65**, 66123–66123 (2002).
65. Krogh, A. The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J. Physiol.* **52**, 409–415 (1919).
66. Dickson, J. D., Ash, T. W. J., Williams, G. B., Sukstanskii, A. L., Ansorge, R. E. & Yablonskiy, D. a. Quantitative phenomenological model of the BOLD contrast mechanism. *J. Magn. Reson.* **212**, 17–25 (2011).
67. Hwang, L.-P. & Freed, J. H. Dynamic effects of pair correlation functions on spin relaxation by translational diffusion in liquids. *J. Chem. Phys.* **63**, 4017–4025 (1975).

68. Muller, R. N., Gillis, P., Moyny, F. & Roch, A. Transverse relaxivity of particulate MRI contrast media: from theories to experiments. *Magn. Reson. Med.* **22**, 178–182, discussion 195–196 (1991).
69. Ziener, C. H., Bauer, W. R. & Jakob, P. M. Transverse relaxation of cells labeled with magnetic nanoparticles. *Magn. Reson. Med.* **54**, 702–706 (2005).
70. Kurz, F. T., Kampf, T., Heiland, S., Bendszus, M., Schlemmer, H.-P. & Ziener, C. H. Theoretical model of the single spin-echo relaxation time for spherical magnetic perturbers. *Magn. Reson. Med.* **71**, 1888–95 (2014).
71. Ziener, C. H., Kampf, T., Reents, G., Schlemmer, H. P. & Bauer, W. R. Spin dephasing in a magnetic dipole field. *Phys. Rev. E* **85**, 51908–51908 (2012).
72. Ziener, C. H., Kurz, F. T. & Kampf, T. Free induction decay caused by a dipole field. *Phys. Rev. E* **91**, 032707–032707 (2015).
73. Watson, G. N. *Treatise on the Theory of Bessel Function*. 2nd Edition (Cambridge University Press, Cambridge, 1966).
74. Sen, P. N., Schwartz, L. M., Mitra, P. P. & Halperin, B. I. Surface relaxation and the long-time diffusion coefficient in porous media: Periodic geometries. *Phys. Rev. B* **49**, 215–225 (1994).
75. Grebenkov, D. NMR survey of the reflected Brownian motion. *Rev. Mod. Phys.* **79**, 1007–1137 (2007).
76. Van As, H. Intact plant MRI for the study of cell water relations, membrane permeability, cell-to-cell and long distance water transport. *J. Exp. Bot.* **58**, 743–756 (2007).
77. McDonald, D. M. & Baluk, P. Significance of blood vessel leakiness in cancer. *Cancer Res.* **62**, 5381–5385 (2002).
78. Ziener, C. H., Kampf, T., Jakob, P. M. & Bauer, W. R. Diffusion effects on the CPMG relaxation rate in a dipolar field. *J. Magn. Reson.* **202**, 38–42 (2010).
79. Shioya, S., Kurita, D., Haida, M., Fukuzaki, M., Tanigaki, T., Kutsuzawa, T. & Ohta, Y. Dependence of transverse relaxation time T2 of biologic tissues on the interpulse delay time in Carr-Purcell-Meiboom-Gill (CPMG) measurements. *Tokai J. Exp. Clin. Med.* **22**, 27–31 (1997).
80. Krynicky, K., Green, C. D. & Sawyer, D. W. Pressure and temperature dependence of self-diffusion in water. *Faraday Discuss. Chem. Soc.* **66**, 199–208 (1978).
81. Lum, H. & Mitzner, W. A species comparison of alveolar size and surface forces. *J. Appl. Physiol.* **62**, 1865–1871 (1987).
82. Kurz, F. T., Ziener, C. H., Rückl, M., Hahn, A., Sturm, V. J., Zhang, K., Buschle, L. R., Bendszus, M., Heiland, S., Schlemmer, H. P., Bauer, W. R. & Kampf, T. The influence of spatial patterns of capillary networks on transverse relaxation. *Magn. Reson. Imaging.* **40**, 31–47 (2017).

83. Buschle, L. R., Kampf, T., Kurz, F. T., Vogel, P., Piekarek, F., Sturm, V. J. F., Pham, M., Schlemmer, H.-P. & Ziener, C. H. Dependence of the frequency distribution around a vessel on the voxel orientation. *Magn. Reson. Imaging* **57**, 259–270 (2019).
84. Cheng, Y. C., Haacke, E. M. & Yu, Y. J. An exact form for the magnetic field density of states for a dipole. *Magn. Reson. Imaging* **19**, 1017–1023 (2001).
85. Hahn, A., Bode, J., Schuegger, S., Krüwel, T., Sturm, V. J. F., Zhang, K., Jende, J. M. E., Tews, B., Heiland, S., Bendszus, M., Breckwoldt, M. O., Ziener, C. H. & Kurz, F. T. Brain tumor classification of virtual NMR voxels based on realistic blood vessel-induced spin dephasing using support vector machines. *NMR in Biomed.*, e4307–e4307 (2020).
86. Breckwoldt, M. O., Bode, J., Kurz, F. T., Hoffmann, A., Ochs, K., Ott, M., Deumelandt, K., Krüwel, T., Schwarz, D., Fischer, M., Helluy, X., Milford, D., Kirschbaum, K., Solecki, G., Chiblak, S., Abdollahi, A., Winkler, F., Wick, W., Platten, M., Heiland, S., Bendszus, M. & Tews, B. Correlated magnetic resonance imaging and ultramicroscopy (MR-UM) is a tool kit to assess the dynamics of glioma angiogenesis. *eLife* **5**, e11712–e11712 (2016).
87. Hahn, A., Bode, J., Krüwel, T., Solecki, G., Heiland, S., Bendszus, M., Tews, B., Winkler, F., Breckwoldt, M. O. & Kurz, F. T. Glioblastoma multiforme restructures the topological connectivity of cerebrovascular networks. *Sci. Rep.* **9**, 11757–11757 (2019).
88. Secomb, T. W. Krogh-cylinder and infinite-domain models for washout of an inert diffusible solute from tissue. *Microcirc.* **22**, 91–98 (2015).
89. Buschle, L. R., Ziener, C. H., Zhang, K., Sturm, V. J. F., Kampf, T., Hahn, A., Solecki, G., Winkler, F., Bendszus, M., Heiland, S., Schlemmer, H.-P. & Kurz, F. T. Vessel radius mapping in an extended model of transverse relaxation. *Magn. Reson. Mater. Phys.* **31**, 531–551 (2018).
90. Sedlacik, J., Rauscher, A. & Reichenbach, J. R. Obtaining Blood Oxygenation Levels from MR Signal Behavior in the Presence of Single Venous Vessels. *Magn. Reson. Med.* **58**, 1035–1044 (2007).
91. Ziener, C. H., Glutsch, S., Jakob, P. M. & Bauer, W. R. Spin dephasing in the dipole field around capillaries and cells: numerical solution. *Phys. Rev. E* **80**, 46701–46701 (2009).
92. Ziener, C. H., Kampf, T., Schlemmer, H.-P. & Buschle, L. R. Spin echoes: full numerical solution and breakdown of approximative solutions. *J. Phys. Condens. Matter* **31**, 155101 (2019).
93. De Leeuw, S. W. & Perram, J. W. Statistical mechanics of two-dimensional Coulomb systems: II. The two-dimensional one-component plasma. *Physica A* **113**, 546–558 (1982).

94. Karch, R., Neumann, M., Ullrich, R., Neumüller, J. & Schreiner, W. A Gibbs point field model for the spatial pattern of coronary capillaries. *Physica A* **369**, 599–611 (2006).
95. Hahn, A., Bode, J., Krüwel, T., Kampf, T., Buschle, L. R., Sturm, V. J., Zhang, K., Tews, B., Schlemmer, H. P., Heiland, S., Bendszus, M., Ziener, C. H., Breckwoldt, M. O. & Kurz, F. T. Gibbs point field model quantifies disorder in microvasculature of U87-glioblastoma. *J. Theor. Biol.* **494**, 110230–110230 (2020).
96. Emblem, K. E., Mouridsen, K., Bjornerud, A., Farrar, C. T., Jennings, D., Borra, R. J. H., Wen, P. Y., Ivy, P., Batchelor, T. T., Rosen, B. R., Jain, R. K. & Sorensen, A. G. Vessel architectural imaging identifies cancer patient responders to anti-angiogenic therapy. *Nat. Med.* **19**, 1178–1183 (2013).
97. Christen, T., Pannetier, N. a., Ni, W. W., Qiu, D., Moseley, M. E., Schuff, N. & Zaharchuk, G. MR vascular fingerprinting: A new approach to compute cerebral blood volume, mean vessel radius, and oxygenation maps in the human brain. *NeuroImage* **89**, 262–70 (2014).
98. Thust, S. C., van den Bent, M. J. & Smits, M. Pseudoprogression of brain tumors. *J. Magn. Reson. Imaging* **48**, 571–589 (2018).
99. Fonseca, M. d. C., Araujo, B. H. S., Dias, C. S. B., Archilha, N. L., Neto, D. P. A., Cavalheiro, E., Westfahl, H., da Silva, A. J. R. & Franchini, K. G. High-resolution synchrotron-based X-ray microtomography as a tool to unveil the three-dimensional neuronal architecture of the brain. *Sci. Rep.* **8**, 12074 (2018).
100. Starosolski, Z., Villamizar, C. A., Rendon, D., Paldino, M. J., Milewicz, D. M., Ghaghada, K. B. & Annapragada, A. V. Ultra High-Resolution In vivo Computed Tomography Imaging of Mouse Cerebrovasculature Using a Long Circulating Blood Pool Contrast Agent. *Sci. Rep.* **5**, 10178 (2015).
101. Kersemans, V., Kannan, P., Beech, J. S., Bates, R., Irving, B., Gilchrist, S., Allen, P. D., Thompson, J., Kinches, P., Casteleyn, C., Schnabel, J., Partidge, M., Muschel, R. J. & Smart, S. C. Improving In Vivo High-Resolution CT Imaging of the Tumour Vasculature in Xenograft Mouse Models through Reduction of Motion and Bone-Streak Artefacts. *PLoS ONE* **10**, e0128537 (2015).
102. Hlushchuk, R., Haberthür, D., Soukup, P., Barré, S. F., Khoma, O.-Z., Schittny, J., Haghayegh Jahromi, N., Bouchet, A., Engelhardt, B. & Djonov, V. Innovative high-resolution microCT imaging of animal brain vasculature. *Brain Struct. Funct.* **225**, 2885–2895 (2020).
103. Zhang, K., Yun, S. D., Triphan, S. M. F., Sturm, V. J., Buschle, L. R., Hahn, A., Heiland, S., Bendszus, M., Schlemmer, H.-P., Shah, N. J., Ziener, C. H. & Kurz, F. T. Vessel architecture imaging using multiband gradient-echo/spin-echo EPI. *PLoS ONE* **14**, e0220939–e0220939 (2019).

104. Stadlbauer, A., Zimmermann, M., Heinz, G., Oberndorfer, S., Doerfler, A., Buchfelder, M. & Rössler, K. Magnetic resonance imaging biomarkers for clinical routine assessment of microvascular architecture in glioma. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* **37**, 632–643 (2017).
105. Stadlbauer, A., Zimmermann, M., Kitzwögerer, M., Oberndorfer, S., Rössler, K., Dörfler, A., Buchfelder, M. & Heinz, G. MR Imaging-derived Oxygen Metabolism and Neovascularization Characterization for Grading and IDH Gene Mutation Detection of Gliomas. *Radiology* **283**, 799–809 (2017).
106. De Koning, H. J., van der Aalst, C. M., de Jong, P. A., Scholten, E. T., Nackaerts, K., Heuvelmans, M. A., Lammers, J.-W. J., Weenink, C., Yousaf-Khan, U., Horeweg, N., van 't Westeinde, S., Prokop, M., Mali, W. P., Mohamed Hoesein, F. A. A., van Ooijen, P. M. A., Aerts, J. G. J. V., den Bakker, M. A., Thunnissen, E., Verschakelen, J., Vliegenthart, R., Walter, J. E., Ten Haaf, K., Groen, H. J. M. & Oudkerk, M. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N. Engl. J. Med.* **382**, 503–513 (2020).
107. Hirsch, F. W., Sorge, I., Vogel-Claussen, J., Roth, C., Gräfe, D., Päts, A., Voskrebenez, A. & Anders, R. M. The current status and further prospects for lung magnetic resonance imaging in pediatric radiology. *Pediatr. Radiol.* **50**, 734–749 (2020).
108. Lee, S. M., Seo, J. B., Hwang, H. J., Kim, E. Y., Oh, S. Y. & Kim, J.-E. Thoracic magnetic resonance imaging for the evaluation of pulmonary emphysema. *J. Thorac. Imaging* **28**, 160–170 (2013).
109. Liu, Z., Araki, T., Okajima, Y., Albert, M. & Hatabu, H. Pulmonary hyperpolarized noble gas MRI: recent advances and perspectives in clinical application. *Eur. J. Radiol.* **83**, 1282–1291 (2014).
110. Bauman, G., Puderbach, M., Deimling, M., Jellus, V., Chefd'hotel, C., Dinkel, J., Hintze, C., Kauczor, H.-U. & Schad, L. R. Non-contrast-enhanced perfusion and ventilation assessment of the human lung by means of fourier decomposition in proton MRI. *Magn. Reson. Med.* **62**, 656–664 (2009).
111. Quirk, J. D., Chang, Y. V. & Yablonskiy, D. A. In vivo lung morphometry with hyperpolarized (3) He diffusion MRI: reproducibility and the role of diffusion-sensitizing gradient direction. *Magn. Reson. Med.* **73**, 1252–1257 (2015).
112. Brown, R. J. S. Distribution of Fields from Randomly Placed Dipoles: Free-Precession Signal Decay as Result of Magnetic Grains. *Phys. Rev.* **121**, 1379–1382 (1961).
113. Seppenwoolde, J.-H., van Zijtveld, M. & Bakker, C. J. G. Spectral characterization of local magnetic field inhomogeneities. *Phys. Med. Biol.* **50**, 361–372 (2005).

114. Gillis, P. & Koenig, S. H. Transverse relaxation of solvent protons induced by magnetized spheres: application to ferritin, erythrocytes, and magnetite. *Magn. Reson. Med.* **5**, 323–345 (1987).
115. Hardy, P. & Henkelman, R. M. On the transverse relaxation rate enhancement induced by diffusion of spins through inhomogeneous fields. *Magn. Reson. Med.* **17**, 348–356 (1991).
116. Ziener, C. H., Kampf, T., Melkus, G., Herold, V., Weber, T., Reents, G., Jakob, P. M. & Bauer, W. R. Local frequency density of states around field inhomogeneities in magnetic resonance imaging: effects of diffusion. *Phys. Rev. E* **76**, 31915–31915 (2007).
117. Buschle, L. R., Kurz, F. T., Kampf, T., Triphan, S. M. F., Schlemmer, H.-P. & Ziener, C. Diffusion-mediated dephasing in the dipole field around a single spherical magnetic object. *Magn. Reson. Imaging* **33**, 1126–1145 (2015).
118. Miller, G. *Fundamentals of biomedical transport processes* (Morgan & Claypool publishers, San Rafael, California, 2010).
119. Triphan, S. M. F., Jobst, B. J., Breuer, F. A., Wielpütz, M. O., Kauczor, H.-U., Biederer, J. & Jakob, P. M. Echo time dependence of observed T1 in the human lung. *J. Magn. Reson. Imaging* **42**, 610–616 (2015).
120. Carinci, F., Meyer, C., Phys, D., Breuer, F. A., Triphan, S., Choli, M., Phys, D. & Jakob, P. M. Blood volume fraction imaging of the human lung using intravoxel incoherent motion. *J. Magn. Reson. Imaging* **41**, 1454–1464 (2015).
121. Carinci, F., Meyer, C., Breuer, F., Triphan, S., Choli, M. & Jakob, P. Blood volume fraction imaging in the human lung using a diffusion weighted non-CPMG Haste sequence. *Magn. Reson. Mater. Phys.* **26(Suppl 1)**, A256 (2013).
122. Nadler, W. & Schulten, K. Generalized moment expansion for Brownian relaxation processes. *J. Chem. Phys.* **82**, 151–160 (1985).
123. Mulkern, R., Haker, S., Mamata, H., Lee, E., Mitsouras, D., Oshio, K., Balasubramanian, M. & Hatabu, H. Lung Parenchymal Signal Intensity in MRI: A Technical Review with Educational Aspirations Regarding Reversible Versus Irreversible Transverse Relaxation Effects in Common Pulse Sequences. *Concepts Magn. Reson. Part A* **43A**, 29–53 (2014).
124. Fischer, A., Pracht, E. D., Arnold, J. F. T., Kotas, M., Flentje, M. & Jakob, P. M. Assessment of pulmonary perfusion in a single shot using SEEPAGE. *J. Magn. Reson. Imaging* **27**, 63–70 (2008).
125. Mezer, A., Yeatman, J. D., Stikov, N., Kay, K. N., Cho, N.-J., Dougherty, R. F., Perry, M. L., Parvizi, J., Hua, L. H., Butts-Pauly, K. & Wandell, B. A. Quantifying the local tissue volume and composition in individual brains with magnetic resonance imaging. *Nat. Med.* **19**, 1667–1672 (2013).

126. Hu, H. H., Nayak, K. S. & Goran, M. I. Assessment of abdominal adipose tissue and organ fat content by magnetic resonance imaging. *Obes. Rev.* **12**, e504–515 (2011).
127. Ziener, C. H., Kurz, F. T., Buschle, L. R. & Kampf, T. Orthogonality, Lommel integrals and cross product zeros of linear combinations of Bessel functions. *SpringerPlus* **4**, 390 (2015).
128. Roth, C. J., Yoshihara, L. & Wall, W. A. A simplified parametrised model for lung microstructures capable of mimicking realistic geometrical and mechanical properties. *Comp. Biol. Med.* **89**, 104–114. (2021) (2017).
129. Torres, L., Kammerman, J., Hahn, A. D., Zha, W., Nagle, S. K., Johnson, K., Sandbo, N., Meyer, K., Schiebler, M. & Fain, S. B. Structure-Function Imaging of Lung Disease Using Ultrashort Echo Time MRI. *Acad. Radiol.* **26**, 431–441 (2019).

Danksagung

Besonders bedanken möchte ich mich bei Prof. Christian Ziener und bei Prof. Peter Bachert für die Betreuung und Korrektur meiner Arbeit, ebenso bei Prof. Hausmann für die Zweitkorrektur dieser Arbeit. Mein weiterer Dank gilt Prof. Martin Bendszus, der mir für die Durchführung meiner Forschungstätigkeit herausragende Rahmenbedingungen geschaffen. Weiter möchte ich mich bei Prof. Sabine Heiland bedanken, die mich erstmals mit der MR-Physik in Kontakt gebracht hat und die mich bei allen Projekten immer großartig unterstützt hat.

Zusammen mit Prof. Christian Ziener habe ich einen Großteil der Arbeiten an unzähligen Nachmittagen und Wochenenden konzipiert und angefertigt. Ihm bin ich zu großem Dank verpflichtet. Ebenso danke ich Prof. Heinz-Peter Schlemmer für die Unterstützung und die hervorragenden Forschungsbedingungen am Deutschen Krebsforschungszentrum.

Ich danke weiter herzlich Dr. Thomas Kampf und Dr. Lukas Buschle für den großen Einsatz und die hervorragende Zusammenarbeit, sowie Artur Hahn, mit dem ich Fragen zur MR-basierten Quantifizierung der Gefäßarchitektur studiert habe und der unter meiner Betreuung seine Masterarbeit angefertigt hat.

Für ihre Unterstützung der für diese Dissertation relevanten Forschungsarbeiten danke ich außerdem Willi Wagner, Felix Wünnemann, sowie allen Mitarbeitern der Abteilung für Neuroradiologie der Universität Heidelberg und allen Kooperationspartnern außerhalb der Abteilung.

Mein weiterer Dank gilt der Deutschen Forschungsgemeinschaft, der Hoffmann-Klose-Stiftung und der Medizinischen Fakultät der Universität Heidelberg, die es mir durch ihre Unterstützung ermöglicht haben, meine eigene Arbeitsgruppe zu etablieren.

Meine Frau Sara Boughedir hat mich zu jedem Zeitpunkt bedingungslos unterstützt. Sara und mein Sohn Nathanael sind meine größte Freude. Weiterer Dank gilt der Unterstützung durch meine Eltern, Schwiegereltern und durch die Familie meines Bruders.

Erklärung:

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

Heidelberg, den 08. Mai 2021

.....

