INAUGURAL – DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich – Mathematischen

Gesamtfakultät

der Ruprecht – Karls – Universität

Heidelberg

vorgelegt von

Dipl.–Phys. Melanie Heilmann
aus Bad Neuenahr–Ahrweiler

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Januar 2004

Entwicklung und Optimierung einer Gradientenecho-Technik zur räumlich und zeitlich hochaufgelösten dynamischen Magnetresonanztomographie

Gutachter: Prof. Dr. Josef Bille
Prof. Dr. Lothar R. Schad

Entwicklung und Optimierung einer Gradientenecho-Technik zur räumlich und zeitlich hochaufgelösten dynamischen MRT

Es wurde eine Meßtechnik entwickelt, mit der dynamische kontrast-unterstütze MRT sowohl räumlich als auch zeitlich hochaufgelöst durchgeführt werden kann. Dies ermöglicht die Auswertung räumlich hochaufgelöster Daten mit einem pharmakokinetischen Modell. Die auf einer FLASH-Sequenz basierte Technik wurde mit einer in der zeitlich hochaufgelösten dynamischen MRT etablierten SR-TFL-Sequenz verglichen. Die zeitliche Auflösung der neuen Technik war mit $\Delta t = 43$ s geringer als $\Delta t = 23$ s der SR-TFL-Technik, jedoch konnte eine höhere Ortsauflösung von (1,5×1,5×4,0) mm^3 verglichen mit (3,0×2,0×6,0) mm^3 realisiert werden. Simulationen zeigten, daß mit der FLASH-Sequenz aufgenommene Daten trotz geringerer zeitlicher Auflösung aufgrund des höheren SNRs stabil an das pharmakokinetische Modell angepaßt werden können. Dieses war in Phantomexperimenten 5-mal und in-vivo 3,3-mal höher als das der SR-TFL-Technik. Der Einsatz der FLASH-Technik im Tiermodell ermöglichte die Untersuchung von Angiogenese, denn für das untersuchte Tumormodell korrelierte der Modellparameter A mit der Mikrogefäßdichte MVD (R^2=0,58); zwischen Ratenkonstante k_{ep} und MVD wurde dagegen keine Korrelation nachgewiesen (R^2 = 0,06). Desweiteren war durch die FLASH-Technik unter Verwendung des makromolekularen Kontrastmittels Gadomer-17 eine Differenzierung von Tumoren unterschiedlichen Malignitätsgrades aufgrund unterschiedlicher Gefäßpermeabilitäten möglich. Schließlich wurde die neue Meßtechnik in einer ersten Untersuchung von acht Patientinnen zur Verbesserung der räumlichen Auflösung in der MR-Mammographie eingesetzt.

Development and Optimization of a gradient-echo technique for high spatial and temporal resolution in dynamic MRI

A technique with both high spatial and temporal resolution was developed for dynamic contrast-enhanced (DCE) MRI. Data analysis was performed with a pharmacokinetic model. The method, which is based on a FLASH sequence, was compared to a SR-TFL sequence having high temporal resolution. The new technique revealed a lower temporal resolution ($\Delta t = 43$) than the SR-TFL technique ($\Delta t = 23$) but consequently provided a higher spatial resolution of (1.5×1.5×4.0) mm^3 compared to (3.0×2.0×6.0) mm^3. Simulations revealed that despite the lower temporal resolution data could still be analyzed with a pharmacokinetic model. This was because the SNR was fivefold higher in phantom experiments and 3.3-fold higher in in-vivo studies when compared with the SR-TFL technique. In animal models the FLASH technique proved to be a useful tool for the investigation of angiogenesis because in the examined tumor model a correlation was found between model parameter A and microvessel-density MVD (R^2=0,58) while the rate constant k_{ep} and MVD showed no correlation. The use of the macromolecular contrast agent Gadomer-17 in combination with the FLASH technique distinguished between tumors of different malignancy grades, based on differences in their vessel permeability. Finally, the new method was used in a first examination of eight patients in order to improve spatial resolution of MR mammography.

Für Christian

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung **3**

2 Grundlagen **5**
2.1 Physikalisches Prinzip der Magnetresonanz 5
2.1.1 Kernspin und makroskopische Magnetisierung 5
2.1.2 Hochfrequenz-Anregung 7
2.1.3 Blochsche Gleichungen 8
2.2 Magnetresonanz-Tomographie 10
2.2.1 Gradientenfelder 10
2.2.2 Ortskodierung 10
2.2.2.1 Schichtselektion 10
2.2.2.2 Phasenkodierung 11
2.2.2.3 Frequenzkodierung 12
2.2.3 Rohdatenaufnahme im k-Raum 13
2.2.4 k-Raum-Abtastung 13
2.2.4.1 Kartesisch 14
2.2.4.2 Nicht-kartesische Techniken 14
2.2.4.3 Single-shot Techniken 14
2.3 Relaxationsprozesse 16
2.3.1 Transversale (T_2) Relaxation 16
2.3.2 Longitudinale (T_1) Relaxation 18

3 Material und Methoden **19**
3.1 Kontrastmittel 19
3.1.1 Omniscan® 19
3.1.2 Gadomer-17 20
3.2 T_1-Phantom 22
3.3 Sequenzen 24
3.3.1 Saturation-Recovery Turbo-FLASH (SR-TFL) 24
3.3.2 Fast low-angle shot (FLASH) 26
3.4 Durchführung der Experimente 28
3.4.1 Im Tiermodell 28
3.4.1.1 Tumormodell 28
3.4.1.2 Dynamische MRT 28
3.4.1.3 Immunhistochemie 30
3.4.2 In-vivo: MR-Mammographie 32
3.5 Datenauswertung 33

3.5.1 Dynamische MRT . . . 33
3.5.1.1 Zweikompartimentemodell . . . 33
3.5.1.2 C_{KM} im Gewebe . . . 34
3.5.1.3 Modellgleichung . . . 35
3.5.1.4 Einfluß der FLASH-Technik . . . 37
3.5.2 Parameterkarten der Mikrogefäßdichte . . . 40
3.5.2.1 Immunfluoreszenz-Analyse . . . 40
3.5.2.2 Farbkodierte Parameterkarten der MVD . . . 41

4 Ergebnisse 43
4.1 Meßtechnik . . . 43
4.1.1 Adaption auf Kleintiere . . . 43
4.1.1.1 Meßzeit und Zeitauflösung . . . 43
4.1.1.2 Räumliche Auflösung . . . 44
4.1.1.3 Signal-Rausch-Verhältnis . . . 46
4.1.1.4 Signallinearität . . . 46
4.1.1.5 Vergleich von 1,5 T und 4,7 T . . . 47
4.1.1.6 Resümee . . . 50
4.1.2 Adaption an die MR-Mammographie . . . 51
4.1.2.1 Meßzeit und Zeitauflösung . . . 51
4.1.2.2 Räumliche Auflösung . . . 52
4.1.2.3 Signal-Rausch-Verhältnis . . . 52
4.1.2.4 Signallinearität . . . 53
4.1.2.5 Stabilität der Datenauswertung . . . 55
4.1.2.6 Resümee . . . 58
4.2 Evaluation im Tiermodell . . . 61
4.2.1 ROI-basierte Korrelation mit histologischen Daten . . . 61
4.2.1.1 Dynamische MRT . . . 61
4.2.1.2 Vergleich von A und k_{ep} mit der MVD . . . 64
4.2.1.3 Resümee . . . 64
4.2.2 Pixelbasierte Korrelation mit histologischen Daten . . . 66
4.2.2.1 Dynamische MRT . . . 66
4.2.2.2 MVD-Parameterkarten . . . 68
4.2.2.3 Vergleich der Parameterkarten . . . 68
4.2.2.4 Resümee . . . 69
4.2.3 Qualitative Messung der Gefäßpermeabilität . . . 70
4.2.3.1 T_1-Dynamik mit Omniscan® . . . 70
4.2.3.2 T_1-Dynamik mit Gadomer-17 . . . 70
4.3 In-vivo–Anwendung: MR-Mammographie . . . 74
4.3.1 Signal-Rausch-Verhältnis . . . 74
4.3.2 Pulsationsartefakte . . . 75
4.3.3 Erste Patientinnenuntersuchungen . . . 76

5 Diskussion 79

6 Zusammenfassung und Ausblick 91

Literaturverzeichnis 95

Anfangs wollt ich fast verzagen.
Und ich glaubt, ich trüg es nie;
Und ich hab es doch getragen –
Aber fragt mich nur nicht: wie?

Heinrich Heine (1797-1856)

Kapitel 1

Einleitung

Die Magnetresonanz-Tomographie (MRT) ist ein Schnittbildverfahren, mit dem Weichteilgewebe gut dargestellt werden kann. Im Gegensatz zur Röntgen- und Computertomographie- ist mit einer MRT-Untersuchung keine ionisierende Strahlung verbunden, denn ihr Prinzip beruht auf der resonanten Einstrahlung von Radiowellen in einem Magnetfeld.
Dieser Vorteil wird ausgenutzt, um die Untersuchung in kurzen Abständen unter Gabe eines Kontrastmittels mehrmals zu wiederholen. Bei dieser sogenannten dynamischen Magnetresonanztomographie erhält man neben einer Darstellung der Anatomie zusätzliche Informationen über die Funktionalität eines Gewebes. Nach der Injektion des Kontrastmittels verteilt es sich über das Gefäßsystem im gesamten Körper. Während es im Gehirn bei intakter Blut-Hirn-Schranke innerhalb der Gefäße (intravasal) bleibt, tritt es im restlichen Körper aus den Kapillaren in das umliegende Gewebe aus, d.h. das Kontrastmittel extravasiert. Diese im Gewebe beobachtete Kontrastmittelanreicherung stellt sich in den MR-Bildern als eine sich mit der Zeit ändernde Signalintensität dar. Trägt man die zeitliche Änderung der Signalintensität für jeden Bildpunkt (Pixel) auf, so erhält man Signal-Zeit-Kurven. Die Kurvenform hängt von der zugrundeliegenden Physiologie ab. Ein Ansatz, diese Kurven zu analysieren, sind pharmakokinetische Modelle. Sie beschreiben im einfachsten Fall den Kontrastmittelaustausch zwischen den zwei Kompartimenten *Blutsystem* und *Gewebe*. In dem in dieser Arbeit verwendeten Zweikompartimentemodell von Brix et al. [Bri91] werden die Signal-Zeit-Kurven hauptsächlich durch die beiden Modellparameter A und k_{ep} charakterisiert. Die Amplitude A ist ein Maß für die maximale Signaländerung und die Ratenkonstante k_{ep} beschreibt die Geschwindigkeit des Kontrastmittelaustausches.
Um eine pharmakokinetische Auswertung durchführen zu können, müssen die MR-Bilder in kurzen Zeitabständen, d.h. mit einer hohen Zeitauflösung, aufgenommen werden. Nur so wird der Kurvenverlauf mit ausreichend vielen Meßpunkten erfaßt – eine notwendige Bedingung für die stabile Bestimmung der Modellparameter A und k_{ep}. Neben der hohen Zeitauflösung ist für den Einsatz in der Tumordiagnostik zusätzlich eine hohe Ortsauflösung erforderlich. Denn oft geben morphologische Details Auskunft darüber, ob es sich um einen gutartigen Tumor oder um Krebs handelt. Eine Meßtechnik für die dynamische MRT zu entwickeln, welche beide Anforderungen – eine hohe Zeit- und Ortsauflösung – kombiniert, war die Aufgabe dieser Arbeit.

Nach einer kurzen Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie (Kapitel 2) werden die Kontrastmittel und Meßtechniken vorgestellt sowie die in dieser Arbeit verwendeten immunhistochemischen Techniken zur histologischen Untersuchung von Gewebe kurz erklärt (Kapitel 3). Im Ergebnisteil (Kapitel 4) wird die in dieser Arbeit entwickelte Gradientenecho-Technik mit einer in der zeitlich hochaufgelösten dynamischen MRT etablierten Meßtechnik verglichen. Außerdem werden erste Ergebnisse zum Einsatz der neuen Technik im Tiermodell sowie im Menschen gezeigt. Nach der anschließenden Diskussion (Kapitel 5) folgt noch eine Zusammenfassung mit Ausblick (Kapitel 6).

Die Grundlage ist das Fundament der Basis

Le Corbusier (1887-1965)

Kapitel 2

Grundlagen

2.1 Physikalisches Prinzip der Magnetresonanz

Der folgende Abschnitt ist eine kurze Einführung in die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanz, welche das Grundprinzip der Magnetresonanz-Tomographie darstellt. Detailliertere Darstellungen findet man in [Abr61, Sli89].

2.1.1 Kernspin und makroskopische Magnetisierung

Atomkerne mit ungerader Nukleonenzahl besitzen einen Kernspin $\vec{I}$ mit dem Betrag

$$|\vec{I}| = \sqrt{I(I+1)} \cdot \hbar \tag{2.1}$$

I ist die Spinquantenzahl und kann entweder halb- oder ganzzahlige Werte annehmen. Die Spinquantenzahlen biologisch relevanter Kerne sind in Tab.2.1 angegeben.

Isotop	Kernspinquantenzahl I	$\gamma/10^8$ [rad T^{-1} s^{-1}]
^{1}H	1/2	2,675
^{19}F	1/2	2,518
^{23}Na	3/2	0,708
^{31}P	1/2	1,084
^{13}C	1/2	0,673

Tab. 2.1: Kernspinquantenzahlen und gyromagnetisches Verhältnis γ biologisch relevanter Atomkerne

Mit dem Kernspin $\vec{I}$ ist ein magnetisches Moment

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{I} \tag{2.2}$$

verknüpft. Die Proportionalitätskonstante γ heißt gyromagnetisches Verhältnis und ist charakteristisch für den Atomkern (s. Tab. 2.1). Ohne äußeres Magnetfeld weisen

die magnetischen Momente der Kernspins keine Vorzugsrichtung auf. Legt man jedoch ein homogenes statisches Magnetfeld $\vec{B_0} = B_0 \cdot \vec{e}_z$, dessen Orientierung o.B.d.A. in z-Richtung erfolgt, richten sich die magnetischen Momente entlang diesem aus. Dabei kommt es auch zu einer Aufspaltung der zuvor entarteten Zustände in 2I+1 äquidistante Energieniveaus. Diese Kern-Zeemann-Aufspaltung ist in Abb. 2.1 am Beispiel eines Spin-1/2-Systems dargestellt.

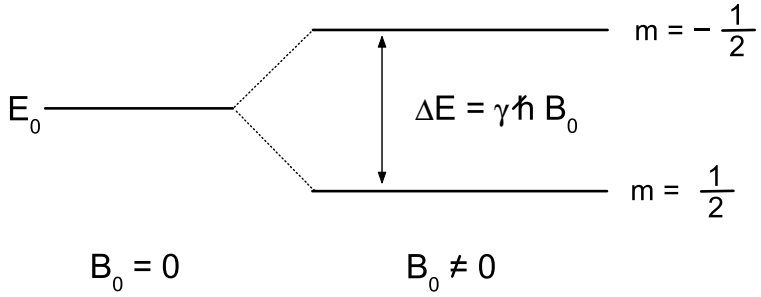


Abb. 2.1: Kern-Zeemann-Aufspaltung eines Spin-1/2-Systems

Durch Anlegen des Magnetfeldes erhält das Spinsystem potentielle Energie

$$E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B_0} = -\mu_z \cdot B_0 \tag{2.3}$$

die in Kombination mit der Richtungsquantelung der z-Komponente des magnetischen Moments

$$\mu_z = \gamma \hbar m \tag{2.4}$$

die Aufspaltung in 2I+1 Zustände mit den Energien

$$E_m = -\gamma \hbar m B_0 \qquad \text{mit} \quad m = -I, -I+1, \ldots, I \tag{2.5}$$

bewirkt. Die Magnetquantenzahl nimmt dabei die Werte m = −I, −I+1, ..., I an. Übergänge sind nur zwischen direkt benachbarten Energieniveaus erlaubt, d.h. für $\Delta m = \pm 1$, wobei die Energie

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 \tag{2.6}$$

zugeführt werden muß. Da allgemein $E = \hbar\omega$ gilt, ergibt sich daraus folgender Zusammenhang:

$$\hbar\omega_0 = \gamma \hbar B_0 \qquad \rightarrow \qquad \omega_0 = \gamma B_0 \tag{2.7}$$

Die Kreisfrequenz ω_0 bezeichnet man als Lamor-Frequenz. Durch Einstrahlen eines magnetischen Hochfrequenzfeldes $B_1(t)$ der Kreisfrequenz $\omega_{HF} = \omega_0$ können Übergänge induziert werden. Dieses Phenomen, welches auf der Wechselwirkung zwischen Hochfrequenzfeld und magnetischem Kernmoment beruht, nennt man **magnetische Resonanz**.

Betrachtet man nun eine makroskopische Probe in einem Magnetfeld, so findet man, daß die Verteilung der Energiezustände im thermischen Gleichgewicht der Boltzmann-Statistik gehorcht. Die Besetzungswahrscheinlichkeit P_m eines Spinzustandes mit dem magnetischen Moment $\mu_z(m) = \gamma\hbar m$ ergibt sich dann aus

$$P_m = \frac{1}{Z} \cdot e^{-\frac{E_m}{kT}} \qquad \text{mit} \quad Z = \sum_{m=-I}^{I} e^{-\frac{E_m}{kT}} \tag{2.8}$$

Z ist die Zustandssumme mit der Boltzmann-Konstanten k = 1,38·10^{-23} J/K, der absoluten Temperatur T. Obwohl die Besetzungszahldifferenz der einzelnen Zustände bei Zimmertemperatur (T = 293 K) nur gering ist (^{1}H, B_0 = 1,5 T → ($P_{-1/2}$ - $P_{1/2}$)/Z = 0,0000016), kommt es aufgrund der großen Anzahl von Spins in einer makroskopischen Probe zu einem meßbaren, parallel zu B_0 ausgerichteten magnetischen Moment. Aus der Summe der magnetischen Momente $(\mu_z)_i$ aller N Kernspins der Probe ergibt sich die meßbare makroskopische Magnetisierung $\vec{M}$. Im thermischen Gleichgewicht richtet sich die folgende Gleichgewichtsmagnetisierung parallel zu B_0 aus:

$$M_0 = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^{N} (\mu_z)_i \; = \; \rho \cdot \frac{I(I+1)\gamma^2\hbar^2 B_0}{3kT} \tag{2.9}$$

ρ ist die Spindichte und beschreibt das Verhältnis von Anzahl der Kernspins N zu betrachtetem Volumen V.

2.1.2 Hochfrequenz-Anregung

Befindet sich ein magnetisches Moment in einem Magnetfeld, dann gilt

$$\frac{d\vec{\mu}}{dt} = \gamma\vec{\mu} \times \vec{B} \tag{2.10}$$

Ersetzt man nun das magnetische Moment durch die makroskopische Magnetisierung und setzt für $\vec{B}$ die beiden Felder, also das statische B_0- sowie das zeitabhängige B_1-Feld ein, erhält man folgende Bewegungsgleichung für die Magnetisierung

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma\vec{M} \times (\vec{B_0} + \vec{B_1}) = \gamma\vec{M} \times \vec{B}_{ges} \tag{2.11}$$

Schreibt man das senkrecht zum Grundfeld eingestrahlte zirkular polarisierte Hochfrequenzfeld $B_1(t)$ in der Form

$$\vec{B_1}(t) = B_1 \cdot (\cos(\omega_{HF}t),\, \sin(\omega_{HF}t),\, 0) \tag{2.12}$$

so ergibt sich für das resultierende Gesamtfeld

$$\vec{B}_{ges}(t) = \vec{B_0} + \vec{B_1} = (B_1 \cos(\omega_{HF}t),\; B_1 \sin(\omega_{HF}t),\; B_0) \tag{2.13}$$

Im Laborsystem betrachtet, präzediert die Magnetisierung um dieses Gesamtfeld (s. Abb. 2.2, links). Führt man nach Einsetzen von Gl. 2.13 in 2.11 allerdings eine

Koordinatentransformation aus dem Laborsystem (x,y,z) in ein mit der Frequenz ω_{HF} um die z-Achse rotierendes System (x',y',z') durch, ergibt sich

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma\vec{M} \times \left(B_1,\, 0,\, B_0 - \frac{\omega_{HF}}{\gamma}\right) = \gamma\vec{M} \times \vec{B}_{eff} \tag{2.14}$$

Das bedeutet, daß die Magnetisierung im rotierenden Koordinatensystem um B_{eff} präzediert (s. Abb. 2.2, rechts). Dieses ist aber im Resonanzfall, d.h. für $\omega_{HF} = \omega_0$, entlang der x'-Achse ausgerichtet.

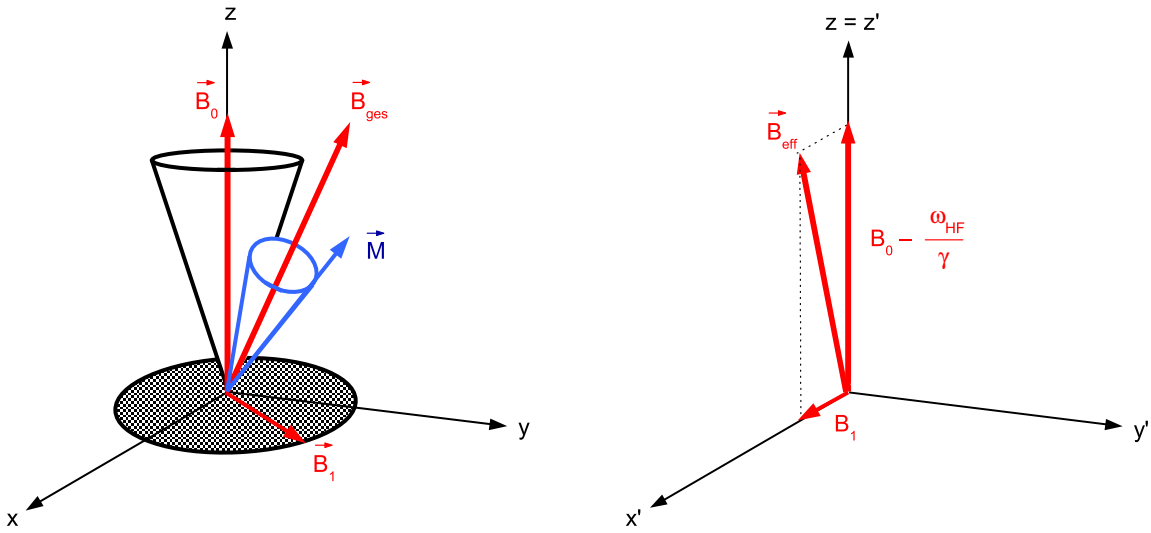


Abb. 2.2: Laborsystem (links) und rotierendes Koordinatensystem (rechts)
Während die Magnetisierung $\vec{M}$ im Laborsystem um $\vec{B}_{ges}$, der Summe aus statischem $\vec{B}_0$- und zeitabhängigem $\vec{B}_1$-Feld, präzediert, präzediert sie in einem mit der Frequenz ω_{HF} rotierenden Koordinatensystem um $\vec{B}_{eff}$, welches im Resonanzfall ($\omega_{HF} = \omega_0$) entlang der x'-Richtung orientiert ist.

Somit kann die Magnetisierung durch resonante Einstrahlung ($\vec{B}_{eff} = \vec{B}_1$) eines sich zeitlich ändernden Hochfrequenzfeldes um die x'-Achse gedreht werden. Der Drehwinkel α wird dabei durch die Einstrahldauer t_p des Hochfrequenzpulses bestimmt:

$$\alpha = \omega_{eff} \cdot t_p = \gamma \cdot B_1 \cdot t_p \tag{2.15}$$

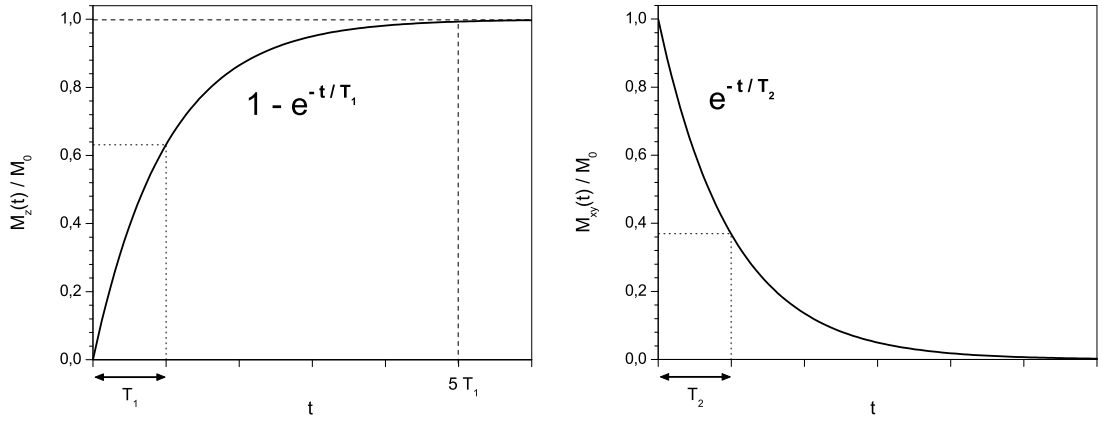
Unterschiedliche Flipwinkel, wie z.B. 90° oder 180° können durch verschieden lange Einstrahldauern realisiert werden.

2.1.3 Blochsche Gleichungen

Bei einem MR-Experiment wird die Magnetisierung $\vec{M}$ durch einen 90°-Hochfrequenzpuls (90°-Puls) aus der z-Richtung in die Transversal-Ebene (xy-Ebene) geklappt, so daß sich $\vec{M}$ wie folgt ändert:

$$\vec{M}(t = 0^-) = (0, 0, M_z) \qquad \rightarrow \qquad \vec{M}(t = 0^+) = (M_x, M_y, 0)$$

Unmittelbar nach der HF-Anregung ist die Longitudinalmagnetisierung null und die Transversalmagnetisierung M_{xy} maximal. Aufgrund von Relaxationsprozessen zerfällt die Transversalmagnetisierung wieder (Abb. 2.3b) und die Longitudinalmagnetisierung geht wieder in den Ausgangszustand zurück (Abb. 2.3a).



(a) T_1-Relaxation (b) T_2-Relaxation

Abb. 2.3: Relaxationsverhalten von a) Longitudinalmagnetisierung mit der Zeitkonstanten T_1 und b) Transversalmagnetisierung mit der Zeitkonstanten T_2

Erstmals berücksichtigt wurden sie 1946 von Felix Bloch, der die zeitliche Änderung der Magnetisierung durch die Relaxationsterme erweiterte und damit die nach ihm benannten Blochschen Gleichungen aufstellte:

$$\begin{aligned}
\frac{dM_x}{dt} &= \gamma \cdot \left(\vec{M} \times \vec{B}\right)_x - \frac{M_x}{\mathrm{T}_2} \\
\frac{dM_y}{dt} &= \gamma \cdot \left(\vec{M} \times \vec{B}\right)_y - \frac{M_y}{\mathrm{T}_2} \\
\frac{dM_z}{dt} &= \gamma \cdot \left(\vec{M} \times \vec{B}\right)_z - \frac{M_0 - M_z}{\mathrm{T}_2}
\end{aligned} \tag{2.16}$$

2.2 Magnetresonanz-Tomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein bildgebendes Verfahren, in welchem das Prinzip der Magnetresonanz zur Erzeugung von Schnittbildern genutzt wird. Nach Einstrahlen eines resonanten Hochfrequenzpulses und Anlegen ortsabhängiger Zusatzfelder wird mit einer Spule das zur zeitlichen Änderung der Magnetisierung proportionale Signal gemessen. Die Bildrekonstruktion erfolgt durch Fouriertransformation der Rohdaten. Während das folgende Unterkapitel das Grundprinzip der MRT vorstellt, findet man eine ausführliche Beschreibung in [Rei02, Vla96, Haa99, dG98].

2.2.1 Gradientenfelder

In einem homogenen Grundmagnetfeld (B_0) präzedieren alle Kernspins mit der Resonanzfrequenz ω_0. Magnetische Momente anderer Kernspins der direkten Umgebung erzeugen lokal wirkende Zusatzfelder (B_{lok}). Die von der chemischen Zusammensetzung der Probe abhängenden Felder führen an diesem Ort zu einer Verschiebung der Resonanzfrequenz $\Delta\omega_{lok}$ (chemical shift). Nach dem gleichen Prinzip funktionieren auch die für die Ortskodierung nötigen Gradientenfelder. Bei gleicher Richtung wie das Grundmagnetfeld hängt die Amplitude der Felder linear vom Ort ab:

$$\vec{G} = (G_x, G_y, G_z) \quad \text{mit} \quad \vec{G}_x = \left(\frac{d\vec{B}}{dx}\right), \ \vec{G}_y = \left(\frac{d\vec{B}}{dy}\right), \ \vec{G}_z = \left(\frac{d\vec{B}}{dz}\right) \tag{2.17}$$

Daraus ergibt sich für ein Spinpaket am Ort $\vec{r}$ die Resonanzbedingung:

$$\omega(\vec{r}) = \gamma B(\vec{r}) = \gamma(B_0 + \vec{r}\vec{G}) \tag{2.18}$$

Durch Anlegen von Gradientenfeldern in alle drei Raumrichtungen wird die Resonanzfrequenz ortsabhängig, so daß aus dem gemessenen Frequenzspektrum die Schnittbilder des Objekts rekonstruiert werden können.

2.2.2 Ortskodierung

Zur Ortskodierung dreidimensionaler Objekte werden drei Kodierschritte eingesetzt: Schichtselektion, Phasen- und Frequenzkodierung.

2.2.2.1 Schichtselektion

Um Schnittbilder eines Objekts zu erhalten, werden einzelne Schichten angeregt. Während der Hochfrequenzpuls (ω_{HF}) eingestrahlt wird, legt man senkrecht zur Schnittebene einen linearen Gradienten (G_{SS}) an. Da sich dadurch die Resonanzfrequenz der Kernspins in Abhängigkeit ihrer Position entlang des Gradientens ändert, ist die Resonanzbedingung aus Gl. 2.18 nur noch für Kernspins erfüllt, deren Frequenz im Frequenzbereich des Anregungspulses liegt (s. Abb. 2.4).

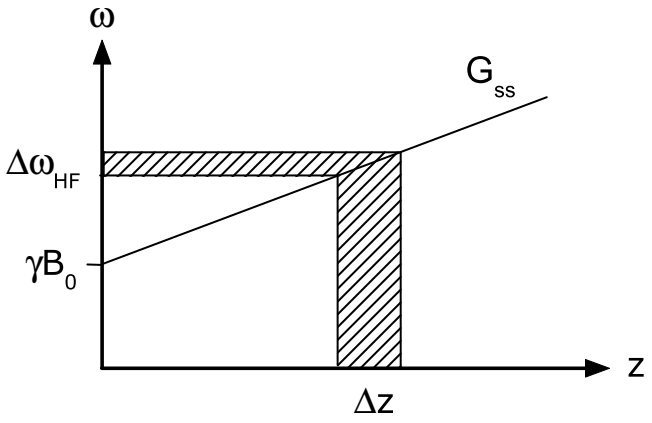


Abb. 2.4: Schichtselektive Anregung. Durch Anlegen des Gradienten G_{ss} in z-Richtung präzedieren die Spins mit einer ortsabhängigen Frequenz ω(z). Wird zur gleichen Zeit ein Hochfrequenzpuls der Bandbreite $\Delta\omega_{HF}$ eingestrahlt, so ist die Resonanzbedingung nur für Spins des Abschnitts Δz erfüllt. Es werden daher nur die Spins dieser Schicht durch den eingestrahlten Hochfrequenzpuls in die Transversalebene geklappt.

Aus der Bandbreite des Pulses

$$\Delta\omega_{\mathrm{HF}} \;=\; \gamma\, G_{\mathrm{SS}}\, \Delta z \tag{2.19}$$

und der Stärke des Schichtselektionsgradienten ergibt sich die Schichtdicke Δz (schichtselektive Anregung). Strahlt man einen Hochfrequenzpuls ohne angelegten Gradienten ein, wird das gesamte Volumen angeregt (globale Anregung).
Nachdem nur Spins einer ausgewählten Schicht zum Signal beitragen, reduziert sich die Positionsbestimmung der Spinpakete auf eine zweidimensionale Fragestellung. Um die Spins innerhalb der Schicht zu lokalisieren, wird in beide Richtungen ein Gradient geschaltet, so daß sich sowohl die Frequenz als auch die Phase der Spins in Abhängigkeit des Ortes unterscheidet.

2.2.2.2 Phasenkodierung

Durch Anlegen eines Gradienten G_{ph} (o.B.d.A. in y-Richtung) erhalten die Spins eine von der y-Position abhängige Phase. Für die Transversalmagnetisierung ergibt sich daraus folgende Gleichung:

$$M_{\perp}(\vec{r},t) \;=\; |M_{\perp}(\vec{r},t_0)| \cdot e^{\,i\,\varphi_{ph}(y)} \tag{2.20}$$

Die ortsabhängige Phase φ_{ph} hängt von der Stärke G_{ph} und Dauer t_{ph} des Phasenkodiergradientens ab:

$$\varphi_{ph}(y) \;=\; \gamma \cdot \int_0^{t_{ph}} G_{ph}(\tau) \cdot y \, d\tau \qquad \longrightarrow \qquad k_y \;=\; \gamma \cdot \int_0^{t_{ph}} G_{ph}(\tau)\, d\tau \tag{2.21}$$

Die Gleichung für die Wellenzahl k_y definiert die Ortsfrequenz in Phasenkodierrichtung. Abb. 2.5 zeigt das Prinzip der Phasenkodierung. Um die Ortsinformation in

y-Richtung zu entschlüsseln, werden nacheinander n verschiedene Gradientenstärken G_{ph}(n) zwischen $+G_{\max}$ und -$G_{\max}$ angewendet, wobei die Dauer t_{ph} bei jedem Schritt gleich bleibt. Für die Aufnahme eines MR-Bildes werden n verschiedene k_y-Werte aufgenommen:

$$k_y(n) \;=\; \gamma \cdot \int_0^{t_{ph}} G_{ph}(n,\tau)\, d\tau \tag{2.22}$$

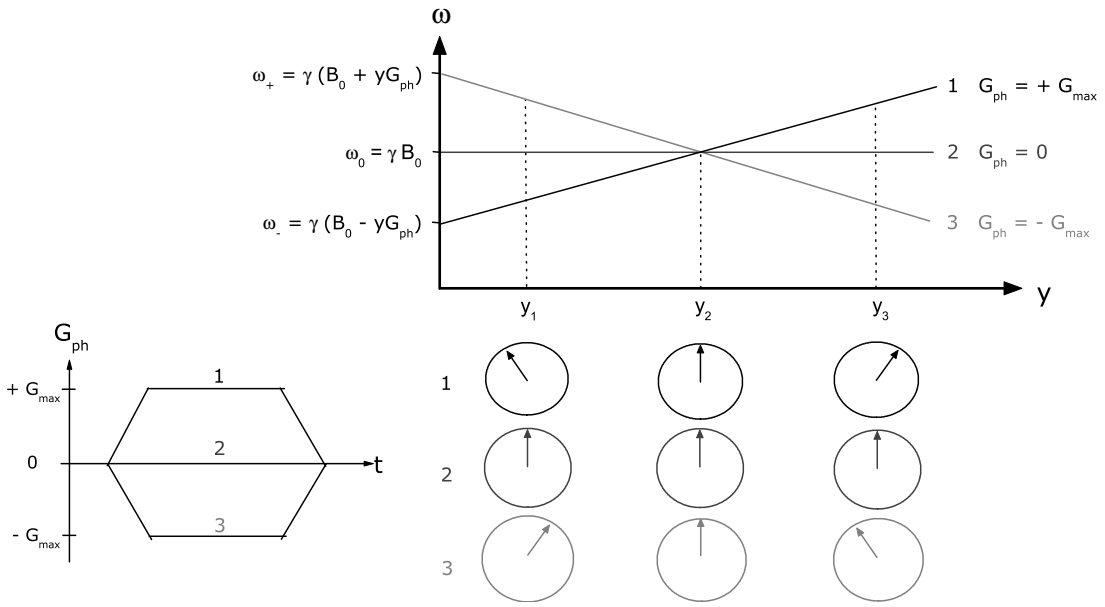


Abb. 2.5: Phasenkodierung. Durch Schalten eines Gradienten G_{ph} in y-Richtung erhalten die Spins eine ortsabhängige Phase (Reihe 1). Wiederholt man das Schalten dieses Gradienten unter Variation der Stärke G_{ph} (1,2 und 3), so werden verschiedene Phasenbeziehungen erzeugt (Reihe 1, 2 und 3), aus denen später die Ortsinformation mittels Fouriertransformation bestimmt werden kann. Ist der Gradient G_{ph}=0 (2), so besitzen die Spins entlang der y-Achse alle die gleiche Phase (Reihe 2).

2.2.2.3 Frequenzkodierung

In x-Richtung (o.B.d.A.) wird ebenfalls ein Gradient angelegt, so daß die Spins auch in diese Richtung eine ortsabhängige Phase erhalten:

$$\varphi_{ro}(x) \;=\; \gamma \cdot \int_0^{t_{ro}} G_{ro}(\tau) \cdot x\, d\tau \qquad \longrightarrow \qquad k_x \;=\; \gamma \cdot \int_0^{t_{ro}} G_{ro}(\tau)\, d\tau \tag{2.23}$$

Die Wellenzahl k_x wird als Ortsfrequenz in Readoutrichtung bezeichnet. Zur Bildaufnahme wird bei der Frequenzkodierung, im Gegensatz zur Phasenkodierung, die Gradientenstärke G_{ro} konstant gehalten. Indem das Signal zu m verschiedenen Zeitpunkten t_{ro}(m) zwischen 0 und t_{acq} (Akquisitionszeit) ausgelesen wird, wird die Ortsabhängigkeit der Phase in x-Richtung durch Variation der Gradientendauer t_{ro}

erzeugt (s. Abb. 2.6). k_x nimmt m verschiedene Werte an:

$$k_x(m) \;=\; \gamma \cdot \int_0^{t_{ro}(m)} G_{ro}(\tau)\, d\tau \tag{2.24}$$

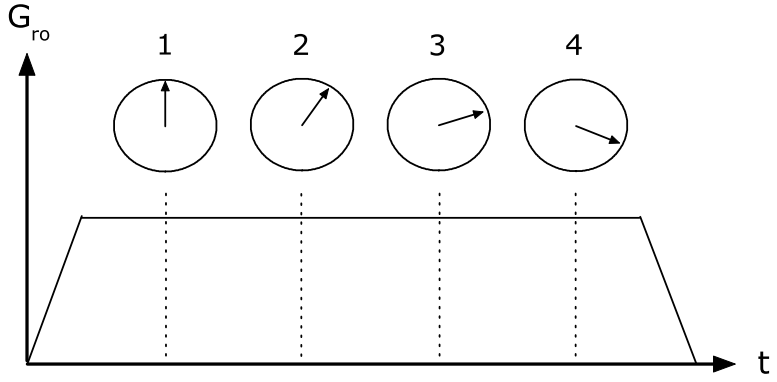


Abb. 2.6: Frequenzkodierung. Im Gegensatz zur Phasenkodierung wird nicht die Gradientenstärke sondern die -dauer variiert. Indem die Signale zu verschiedenen Zeitpunkten ausgelesen werden, wird die Phase der Spins variiert, so daß mittels Fouriertransformation die Ortsinformation entlang der x-Achse gewonnen werden kann.

2.2.3 Rohdatenaufnahme im k-Raum

Phasen- und Frequenzkodierung ermöglichen die Aufnahme von n·m Daten. Die bei verschiedenen k_x- und k_y-Werten gemessenen Signale

$$S(k_x, k_y) \;= c \cdot \int_{\text{Schicht}} |M_\perp(\vec{r}, t_0)| \cdot e^{\,i\,(k_x x + k_y y)}\, dx\, dy \tag{2.25}$$

werden in eine n×m-Matrix einsortiert, welche als k-Raum bezeichnet wird (Abb. 2.7). Durch Fouriertransformation der Rohdaten (Gl. 2.25) erhält man die räumliche Verteilung der Magnetisierung zum Zeitpunkt t_0:

$$|M_\perp(\vec{r}, t_0)| \;= \frac{1}{c \cdot (2\pi)^2} \cdot \int_{\text{Schicht}} S(k_x, k_y) \cdot e^{\,-i\,(k_x x + k_y y)}\, dk_x\, dk_y \tag{2.26}$$

Die Transversalmagnetisierung zum Zeitpunkt t_0 ist nach Gl. 2.9 – unter Vernachlässigung von Relaxationsprozessen (s. 2.3) – proportional zur Spindichteverteilung des Objekts. Die Fouriertransformation der Rohdatenmatrix ergibt das Magnetresonanztomogramm, welches im folgenden als MR-Bild bezeichnet wird.

2.2.4 k-Raum-Abtastung

Die Reihenfolge, mit der die Rohdaten aufgenommen werden, wird durch die k-Raum-Trajektorie festgelegt. Dabei entspricht die Aufnahme einer k-Raum-Zeile einem der n Phasenkodierschritte. Die Punkte einer Zeile repräsentieren die zu den m

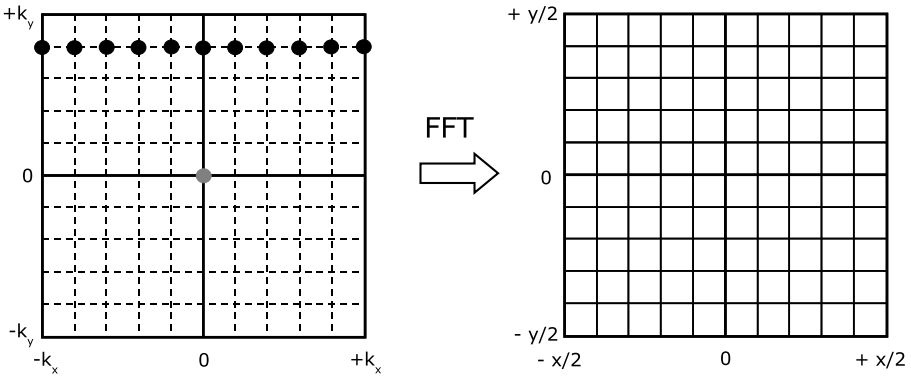


Abb. 2.7: k-Raum. Die für verschiedene k_x- und k_y-Werte gemessenen Signalintensitäten werden in einer Matrix angeordnet, die daher den Namen k-Raum trägt. Durch Fouriertransformation werden die Rohdaten in den Bildraum transformiert.

Zeitpunken t_{ro}(m) gemessenen Signalintensitäten während geschaltetem Frequenzkodiergradienten (Abb. 2.6). Bei multi-excitation Techniken wird nach jeder Anregung eine k-Raum-Zeile ausgelesen.

2.2.4.1 Kartesisch

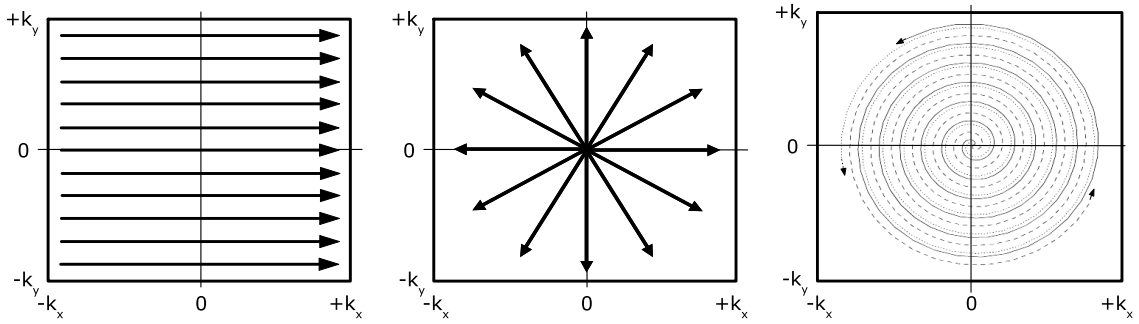
Im einfachsten Fall verläuft die k-Raum-Trajektorie auf einem kartesischen Gitter, wobei die aüßerste k-Raum-Zeile zuerst aufgenommen wird und das k-Raum-Zentrum nach der Hälfte der gesamten Bildaufnahmezeit gemessen wird (Abb. 2.8a).

2.2.4.2 Nicht-kartesische Techniken

Zur Meßzeitreduzierung werden auch nicht-kartesische Verfahren der k-Raum-Abtastung eingesetzt. Abb. 2.8 zeigt die radiale und die spiralförmige Auslese, welche am häufigsten bei multi-excitation Techniken eingesetzt werden. Während eine neue Anregung bei der radialen Auslese für jeden Strahl erfolgt, werden bei der spiralförmigen Abtastung mehrere Spiralarme nacheinander aufgenommen.

2.2.4.3 Single-shot Techniken

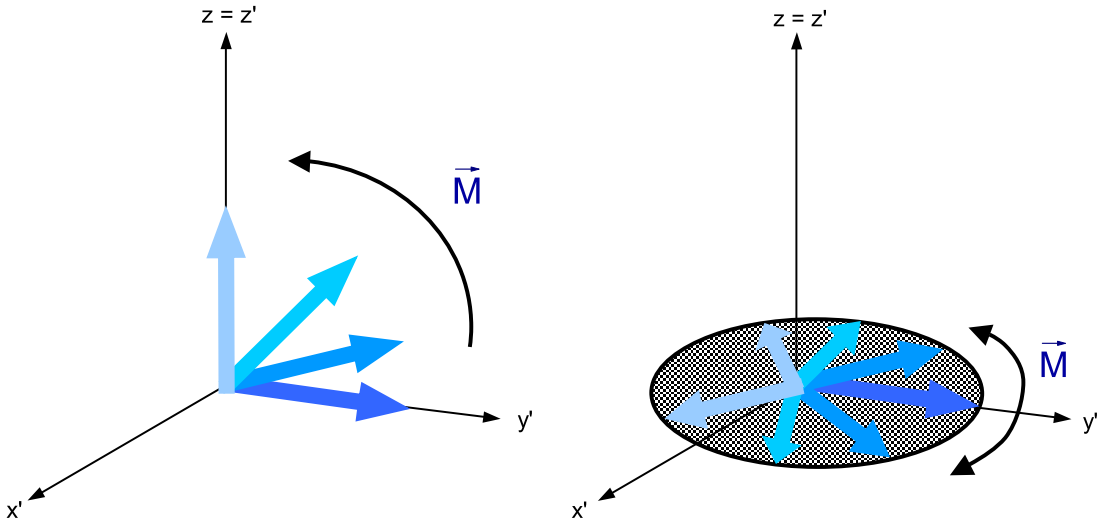
Eine andere Möglichkeit, die Bildaufnahmezeit deutlich zu verkürzen, ist die segmentierte Abtastung des k-Raums. Dabei werden nach einer Anregung mehrere k-Raum-Zeilen ausgelesen. Werden nach einmaliger Anregung alle k-Raum-Zeilen in einem Durchgang ausgelesen, spricht man von einer single-shot-Auslese. Diese ist jedoch in der Anzahl der k-Raum-Zeilen limitiert, da die Transversalmagnetisierung mit der Zeit aufgrund von Relaxationsprozessen zerfällt. Je später nach der Anregung eine k-Raum-Zeile aufgenommen wird, desto geringer ist das gemessene Signal. Da die mittleren k-Raum-Zeilen hauptsächlich den Kontrast eines MR-Bildes bestimmen, während die äußeren Zeilen im Wesentlichen die Detailinformationen beinhalten, wird bei single-shot-Techniken oft centric-reordering eingesetzt. Dabei werden die k-Raum-Zeilen so umsortiert, daß die zuerst gemessenen im Zentrum des k-Raums



(a) kartesisch (b) radial (c) spiralförmig

Abb. 2.8: Techniken der k-Raum-Abtastung. Neben der kartesischen Abtastung (a) werden zur schnellen Bildgebung vor allem radiale (b) und spiralförmige (c) Schemata eingesetzt. Letztere ermöglichen einerseits eine schnellere Bildaufnahme, benötigen andererseits aber einen zusätzlichen Schritt in der Bildrekonstruktion: Mit Regridding-Algorithmen werden die gemessenen Daten auf die Gitterpunkte eines kartesischen Koordinatensystems interpoliert.

liegen, während die späteren entsprechend ihrem Meßzeitpunkt alternierend nach außen hin aufsteigen.



(a) T_1-Relaxation (b) T_2-Relaxation

Abb. 2.9: Relaxation. Nach einem 90°-Puls kehrt die Longitudinalmagnetisierung mit der Zeitkonstanten T_1 wieder zur Gleichgewichtsmagnetisierung zurück (a). Die Transversalmagnetisierung dagegen zerfällt mit der Zeitkonstanten T_2 (b).

2.3 Relaxationsprozesse

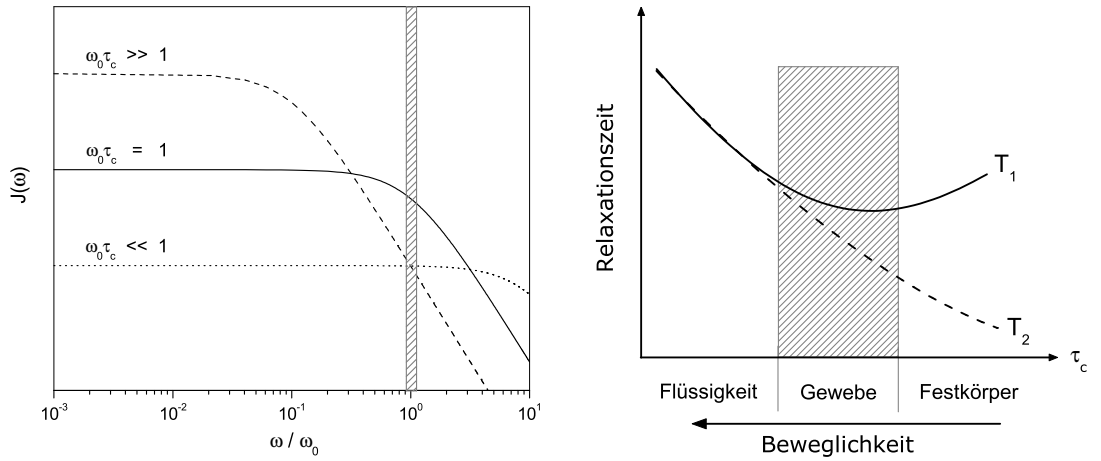
Relaxation beschreibt den Prozess, bei dem die Spins nach einer Störung wieder in das Boltzmann-Gleichgewicht zurückkehren. Die Wiederherstellung der longitudinalen Gleichgewichtsmagnetisierung wird durch die Zeitkonstante T_1 (longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit), der Zerfall der transversalen Magnetisierung durch T_2 (transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit) beschrieben. Abb. 2.9 zeigt T_1- und T_2-Relaxation, wie sie nach einem 90°-Puls auftritt. Im folgenden werden die beiden Relaxationsprozesse genauer erklärt.

2.3.1 Transversale (T_2) Relaxation

Betrachtet man ein Wassermolekül im statischen Magnetfeld, so erfahren die beiden Protonen der Wasserstoffatome ein zusätzliches lokales Störfeld B_{lok}. Dieses wird durch das magnetische Moment des jeweils anderen Kerns hervorgerufen und variiert mit der Orientierung des Moleküls. Die Spins einer Probe präzedieren daher nicht alle mit der gleichen Frequenz ω_0, sondern weisen von der Molekülbewegung abhängige räumlich und zeitlich fluktuierende Frequenzen $\omega_0 \pm \delta\omega_{lok}(\vec{r}, t)$ auf. Die spektrale Dichtefunktion $J(\omega)$ gibt den Anteil der Störfelder bei der Frequenz ω wider:

$$J(\omega) = \frac{\tau_c}{1 + \omega^2 \tau_c^2} \tag{2.27}$$

Sie hängt von der Korrelationszeit τ_c ab, welche ein Maß für die Zeitdauer der Kopplung der Spins an das Störfeld ist. Aufgrund der höheren thermischen Molekülbewegung, sind die Korrelationszeiten in Flüssigkeiten ($\tau_c = 10^{-12}$–10^{-10} s) deutlich



(a) Spektrale Dichte J(ω) (b) Relaxationsverhalten

Abb. 2.10: Die Relaxationszeiten T_1 und T_2 hängen von der spektralen Dichtefunktion J(ω) ab, welche die Frequenzverteilung der für Relaxationsprozesse verantwortlichen Störfelder darstellt (a). Für niedrige (z.B. Flüssigkeiten) und hohe (z.B. Festkörper) Korrelationszeiten τ_c ist der Anteil von Frequenzen $\omega \approx \omega_0$ geringer als bei mittleren Korrelationszeiten (z.B. Gewebe). Dies erklärt, warum T_1 ein Minium für mittlere τ_c aufweist (b). Dagegen nimmt die T_2-Zeit mit zunehmender Korrelationszeit kontinuierlich ab.

geringer als im Festkörper ($\tau_c = 10^{-8}$–10^{-6} s). Die Korrelationszeit von Gewebe entspricht der einer viskosen Flüssigkeit ($\tau_c = 10^{-9}$ s) und liegt dazwischen. Abb. 2.10a zeigt J(ω) für drei verschiedene Korrelationszeiten.

Die Tatsache, daß die Spins einer Probe aufgrund der zusätzlichen lokalen Störfelder mit unterschiedlichen Frequenzen präzedieren, führt nach einem 90°-Puls mit der Zeit zu einer Dephasierung der Spins und damit zum Zerfall der transversalen Magnetisierung. Dieser Prozess wird daher transversale Relaxation genannt und näherungsweise durch einen monoexponentiellen Abfall mit der Zeikonstanten T_2 beschrieben. Der Kehrwert der T_2-Zeit wird als transversale Relaxationsrate bezeichnet und hängt wie folgt von der Korrelationszeit ab [dG98]:

$$R_2 = \frac{1}{T_2} = \frac{3}{20}\frac{\gamma^4 h^2}{4\pi^2 r^6}\left(3\tau_c + \frac{5\tau_c}{1 + \omega^2\tau_c^2} + \frac{2\tau_c}{1 + 4\omega^2\tau_c^2}\right) \tag{2.28}$$

In Abhängigkeit der spektralen Dichte geschrieben lautet R_2:

$$R_2 = \frac{3}{20}\frac{\gamma^4 h^2}{4\pi^2 r^6}\left(3J(0) + 5J(\omega) + 2J(2\omega)\right) \tag{2.29}$$

Abb. 2.10b zeigt, daß die T_2-Zeit im Festkörper am geringsten ist und mit zunehmender Beweglichkeit der Moleküle kontinuierlich ansteigt.
Bei Verwendung von Gradientenechosequenzen führen neben Spin-Spin-Wechselwirkungen zusätzlich lokale Magnetfeldinhomogenitäten zu einer Dephasierung der Spins. Die daraus resultierende Relaxationszeit ist kürzer als die T_2-Zeit und wird mit T_2^* bezeichnet. Faßt man mit ΔB_0 alle lokalen Abweichungen vom Grundfeld

zusammen, welche zusätzlich zur Spin-Spin-Wechselwirkungen auftreten, gilt:

$$\frac{1}{\mathrm{T}_2^*} = \frac{1}{\mathrm{T}_2} + \gamma \cdot \Delta B_0 \tag{2.30}$$

2.3.2 Longitudinale (T_1) Relaxation

Das Umklappen der Longitudinalmagnetisierung in die Transversalebene als Folge eines 90°-Pulses entspricht einer Besetzungsinversion der Energiezustände. Nach Abschalten des Hochfrequenzpulses strebt das Spinsystem wieder den energetisch günstigeren Zustand an. Die bei den Übergängen zwischen den Energieniveaus freiwerdende bzw. benötigte Energie wird mit der Gesamtheit der magnetischen Momente in der Umgebung, dem sogenannten Gitter, ausgetauscht. Diesen auf Spin-Gitter-Wechselwirkungen beruhenden Prozess nennt man T_1-Relaxation.
Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt (s. 2.3.1) erwähnt, kommt es aufgrund von thermischer Bewegung zu lokalen zeitlich fluktuierenden Magnetfeldern. Die Frequenzverteilung der durch magnetische und elektrische Momente der Umgebung verursachten Störfelder beschreibt die spektrale Dichtefuktion $\mathrm{J}(\omega)$. Für das Verständnis der T_1-Relaxation ist entscheidend, daß nur die Frequenzkomponenten Übergänge zwischen den Energieniveaus induzieren können, welche der Lamorfrequenz der Spins entsprechen: $\omega \approx \omega_0$. Abb. 2.10a zeigt, daß $\mathrm{J}(\omega_0)$ für mittlere Korrelationszeiten (z.B. Gewebe) maximal ist, während der Anteil an Störfeldern, die eine T_1-Relaxation begünstigen, sowohl für niedrige als auch für hohe Korrelationszeiten geringer ist. Dies ist der Grund, warum die in Abb. 2.10b in Abhängigkeit der Korrelationszeit aufgetragene T_1-Zeit im Gewebe die kleinsten Werte an, wohingegen die T_1-Zeiten sowohl in Flüssigkeiten als auch in Festkörpern wieder ansteigen.
Der Kehrwert der T_1-Zeit wird als longitudinale Relaxationsrate bezeichnet und hängt wie folgt von der Korrelationszeit ab [dG98]:

$$R_1 = \frac{1}{\mathrm{T}_1} = \frac{3}{10}\frac{\gamma^4 h^2}{4\pi^2 r^6}\left(\frac{\tau_c}{1 + \omega^2\tau_c^2} + \frac{4\tau_c}{1 + 4\omega^2\tau_c^2}\right) \tag{2.31}$$

oder in Abhängigkeit der spektralen Dichte $\mathrm{J}(\omega)$ geschrieben:

$$R_1 = \frac{3}{10}\frac{\gamma^4 h^2}{4\pi^2 r^6}\left(J(\omega) + 4J(2\omega)\right) \tag{2.32}$$

Da die Dephasierung der Spins bei der transversalen Relaxation keinen Einfluß auf die Longitudinalmagnetisierung hat, die T_1-Relaxation umgekehrt jedoch zu einem Verlust der Phasenbeziehung zwischen den Spins führt und dadurch zur T_2-Relaxation beiträgt, gilt:

$$\mathrm{T}_1 \geq \mathrm{T}_2 \tag{2.33}$$

Denn was man messen kann,
das existiert auch.

Max Planck (1858-1947)

Kapitel 3

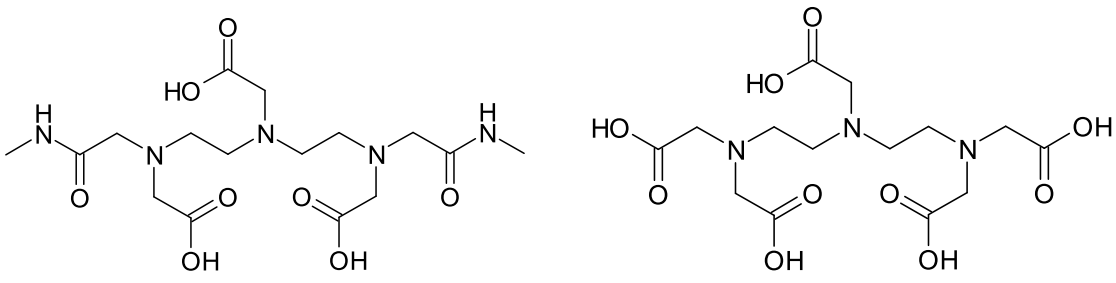
Material und Methoden

3.1 Kontrastmittel

Aufgrund seiner sieben ungepaarten Elektronen ist Gadolinium(III) ein idealer Bestandteil von MR-Kontrastmitteln [Car99]. Obwohl die magnetischen Momente von Dysprosium(III) und Holmium(III) größer sind als die des Gadoliniums, besitzt letzteres aufgrund seines symmetrischen S-Zustandes wesentlich langsamere Elektronenspin-Relaxationszeiten als die beiden anderen Elemente. Diese Eigenschaft ist aber entscheidend, um mit dem sehr viel langsamer relaxierenden Kernspin der Wasserprotonen in Wechselwirkung zu treten, was zur Erhöhung dessen Relaxationsrate führt. Problematisch ist nur die hohe Toxizität von freiem Gadolinium. Es wird daher meist komplexiert, so daß eine inerte Substanz entsteht, die gefahrlos injiziert werden kann.

3.1.1 Omniscan®

Das niedermolekulare Kontrastmittel Omniscan® enthält den Komplex Gd-DTPA-BMA. Es besitzt ähnliche Relaxivitäten wie Gd-DTPA, das unter dem Namen Magnevist® [Wei84, HJW84] seit 1986 als klinisches MR-Kontrastmittel eingesetzt wird. Tab. 3.1 zeigt die wichtigsten Eigenschaften von Omniscan® im Vergleich zu denen von Magnevist®. Die Strukturformeln der beiden Moleküle Gd-DTPA und Gd-DTPA-BMA sind in Abb. 3.1 dargestellt.



(a) DTPA-BMA (b) DTPA

Abb. 3.1: Strukturformel der Chelatliganden a) DTPA-BMA (Omniscan®) und b) DTPA (Magnevist®)

	Omniscan®	Magnevist®
Molekül	Gd-DTPA-BMA	Gd-DTPA
Molekulargewicht[a] [Da]	574	938
Physikalische Eigenschaften:	ungeladen	geladen
Osmolarität[b] [mOsmol/kg H_2O]	789	1960
Viskosität [cP]	2,0 (20°C), 1,4 (37°C)	4,9 (20°C), 2,9 (37°C)
Dichte [g/cm^3]	1,15 (20°C)	1,195 (25°C)
Summenformel	$C_{16}H_{28}GdN_5O_8$	$C_{28}H_{54}GdN_5O_{20}$

[a] 1 Da (Dalton) = 1 u = 1,660·10^{-24} g [Str91]
[b] Plasma: 285 mOsmol/kg H_2O

Tab. 3.1: Eigenschaften der beiden Gd-haltigen Kontrastmittel Omniscan® und Magnevist® im Vergleich

3.1.2 Gadomer-17

Während in gesundem Hirngewebe eine funktionierende Blut–Hirn–Schranke die Extravasation von Kontrastmittel verhindert, findet im Köperstamm sowohl in gesundem als auch in Tumorgewebe eine Extravasation niedermolekularer Kontrastmittel statt. Makromoleküle ab einer bestimmten Größe, die wiederum von der Art des Gewebes abhängt, können dagegen nicht mehr extravasieren. Da die Gefäßwände vieler Tumoren jedoch permeabler sind als bei intaktem Gewebe, findet dort ein Austausch zwischen Kapillaren und umliegenden Gewebe statt. Makromolekulare Kontrastmittel extravasieren somit spezifisch in Tumoren.
In dieser Arbeit wurde Gadomer-17 (Schering, Berlin) nur im Tiermodell eingesetzt, da es bisher noch nicht für den Einsatz im Menschen zugelassen ist. Gadomer 17 hat ein Molekulargewicht von 17 kDa und besteht aus 24 Gd–Komplexen, die zyklisch auf der Oberfläche eines Dendrimers angeordnet sind. Abb. 3.2 zeigt eine vereinfachte Darstellung der Molekülstruktur [Mis01]. Den Kern des Dendrimers bildet ein dreifach substituierter aromatischer Ring. Die erste Generation besteht aus drei Diethylentriamin-Blöcken, gefolgt von zwei Generationen à 6 bzw. 12 L-Lysin-Resten. Die 24 Amino-Gruppen der äußersten 12 L-Lysin-Reste sind kovalent an den makrozyklischen Gd-Komplex gebunden. Während in den niedermolekularen Kontrastmitteln Magnevist® und Omniscan® nur jeweils ein Gadolinium-Atom pro Molekül vorkommt, liegt die Gd-Dichte pro Molekül bei Gadomer-17 deutlich höher. Auch sind sowohl die longitudinale als auch die transversale Relaxationsrate R_1 und R_2 deutlich größer als bei Magnevist® und Omniscan® (Tab. 3.2).

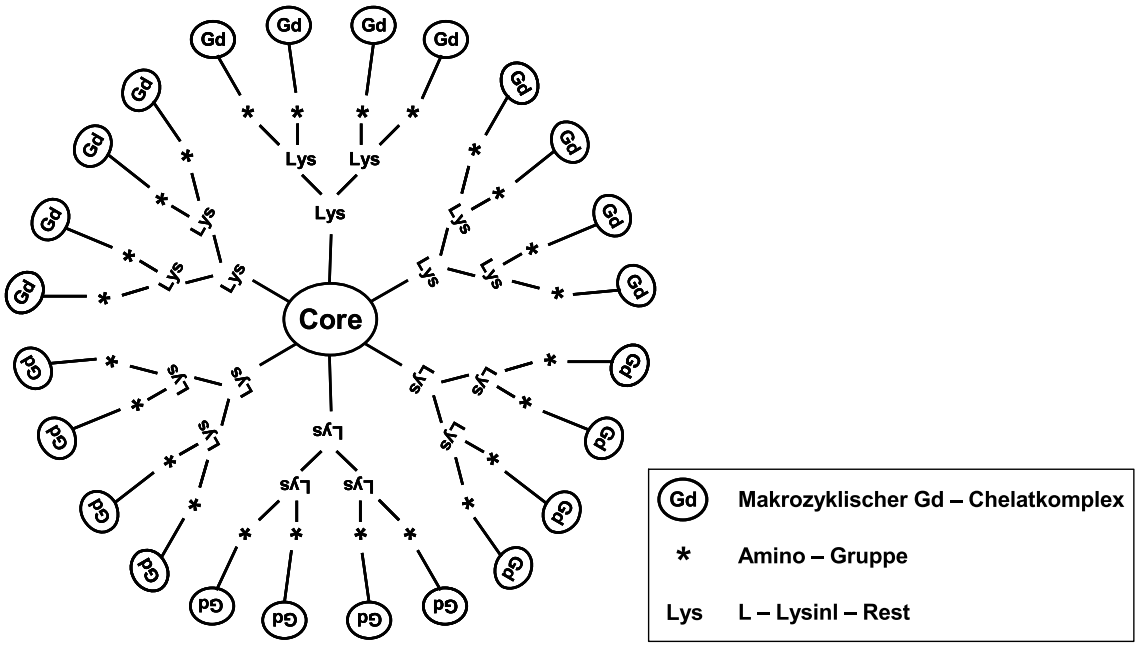


Abb. 3.2: Gadomer-17. Vereinfachte Struktur des makromolekularen Kontrastmittels Gadomer-17 [Mis01]

KM	Meßparameter	R_1 [l·s/mmol]		R_2 [l·s/mmol]	
		Wasser	Plasma	Wasser	Plasma
Gadomer-17	0,47 T, 40° C, spektr.	17,3±0,1	18,7±0,4	22,4±0,1	29,0±2,3
	2,0 T, 22° C, spektr.	12,6±0,1	13,5±0,1	20,0±0,1	21,4 ±0,3
Gd-DTPA	0,47 T, 40° C, spektr.	3,5	5,0	3,9	5,7

Tab. 3.2: Relaxivitäten. Vergleich von longitudinaler und transversaler Relaxivität, R_1 und R_2, der Kontrastmittel Magnevist® und Gadomer-17

3.2 T_1-Phantom

Zur Optimierung von Sequenz- und Protokollparametern wurde ein Phantom angefertigt. Es wurden 12 zylinderförmige Plexiglasröhrchen mit unterschiedlichen Konzentrationen von Omniscan® und Magnevist® in 0,9 % NaCl angesezt (Tab. 3.4). Zur Bestimmung der T_1-Zeiten wurde eine Saturation-Recovery Turbo-FLASH-Sequenz (SR-TFL, Abb. 3.3) verwendet. Durch Variation der Recovery-Zeit T_{REC} konnte die in Abb. 3.4 dargestellte Relaxationskurve der Longitudinalmagnetisierung gemessen werden.

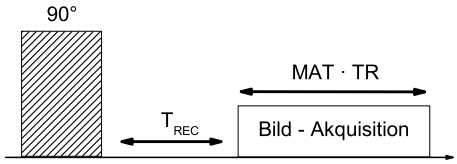


Abb. 3.3: SR-TFL. Vereinfachtes Sequenzschema der zur T_1-Zeit-Bestimmung verwendeten SR-TFL-Sequenz (T_{REC}: Recovery-Zeit, MAT: # Phasenkodierschritte, TR: Repetitionszeit)

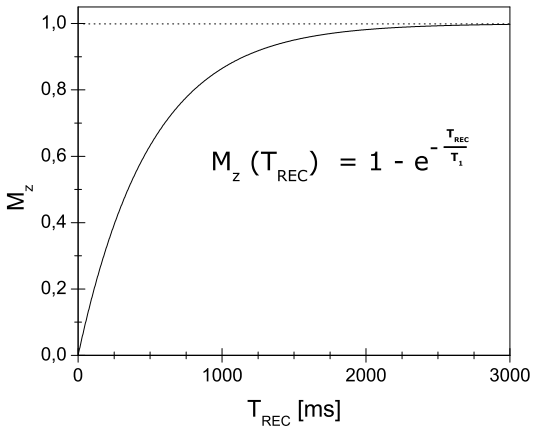


Abb. 3.4: Relaxationskurve der longitudinalen Magnetisierung M_z für T_1= 500 ms und α= 180°

Durch die anschließende Anpassung der Signalintensitäten an folgende Formel [Blu94]:

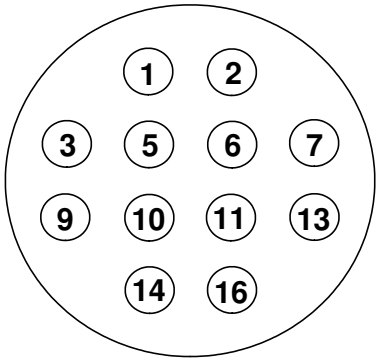
$$S(TI) = M_0 \cdot (1 - N_{\mathrm{RF}} \cdot e^{-\frac{\mathrm{TI}}{\mathrm{T_1}}}) \tag{3.1}$$

wurden die T_1-Zeiten der Phantomröhrchen bestimmt. Neben der Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 und T_1 war auch der Parameter N_{RF} ein freier Parameter. N_{RF} korrigiert eine unvollständige Sättigung, d.h. falls der Flipwinkel des Sättigungspulses $\beta < 90°$ ist. Zur T_1-Zeit-Bestimmung wurden die in Tab. 3.3 angegebenen Protokolleinstellungen verwendet. In Tab. 3.4 sind die T_1-Zeiten der Phantomröhrchen

aufgelistet.

TR	8,2 ms	FoV	(200 × 200) mm^2
TE	3,9 ms	MAT	128 × 128
α	5°	Schichtdicke	10 mm
TI [ms]	50, 100, 150, ..., 950, 1000, 1100, 1200, ..., 1900, 2000, 2200, 2400, ..., 3000, 3500, 4000, 4500, 5000, 6000, 7000, 8000, 9000		

Tab. 3.3: T_1**-Zeit-Messung.** Protokolleinstellungen der SR-TFL-Sequenz zur T_1-Zeit-Bestimmung

Phantom	Nr.	C_{KM} [mmol/l]	Kontrastmittel	T_1[ms]
	1	0,0	-	3007 ± 22
	2	0,1	Gd-DTPA (Magnevist®)	1282 ± 6
	3	0,2		826 ± 5
	5	0,3		592 ± 4
	6	0,5		386 ± 2
	7	0,7		291 ± 2
	9	0,1	Gd-DTPA-BMA (Omniscan®)	1318 ± 6
	10	0,2		856 ± 4
	11	0,3		654 ± 3
	13	0,5		425 ± 3
	14	0,7		326 ± 2
	16	1,0		230 ± 2

Tab. 3.4: T_1**-Phantom.** Anordnung, Inhalt und T_1-Zeiten (± Standardabweichung) der Phantomröhrchen, die verschiedene Konzentrationen der niedermolekularen Kontrastmittel Omniscan® und Magnevist® in 0,9 % NaCl enthalten.

3.3 Sequenzen

3.3.1 Saturation-Recovery Turbo-FLASH (SR-TFL)

Bei der SR-TFL-Sequenz wird die T_1-Wichtung durch eine Präparation realisiert, bei der sechs aufeinanderfolgende Sättigungspulse zusammen mit Spoilergradienten unterschiedlicher Dauer geschaltet werden. Nach dieser in Abb. 3.6 dargestellten optimierten Präparationsphase [Hof95a, Hof95b] wird das Bild mit einer Single-shot-Technik aufgenommen. Alle k-Raum-Zeilen einer Schicht werden unmittelbar nacheinander akquiriert (Abb. 3.5), wobei Flipwinkel α und Repetitionszeit TR sehr klein gewählt werden. Dies hat ein geringes Signal-Rausch-Verhältnis zur Folge. Die k-Raum-Zeilen werden durch eine centric-reordering-Methode so umsortiert, daß der k-Raum von der Mitte nach außen aufgefüllt wird. Abb. 3.7 zeigt das Sequenzschema der SR-TFL-Sequenz mit dem Auslesezug für die erste k-Raum-Zeile.

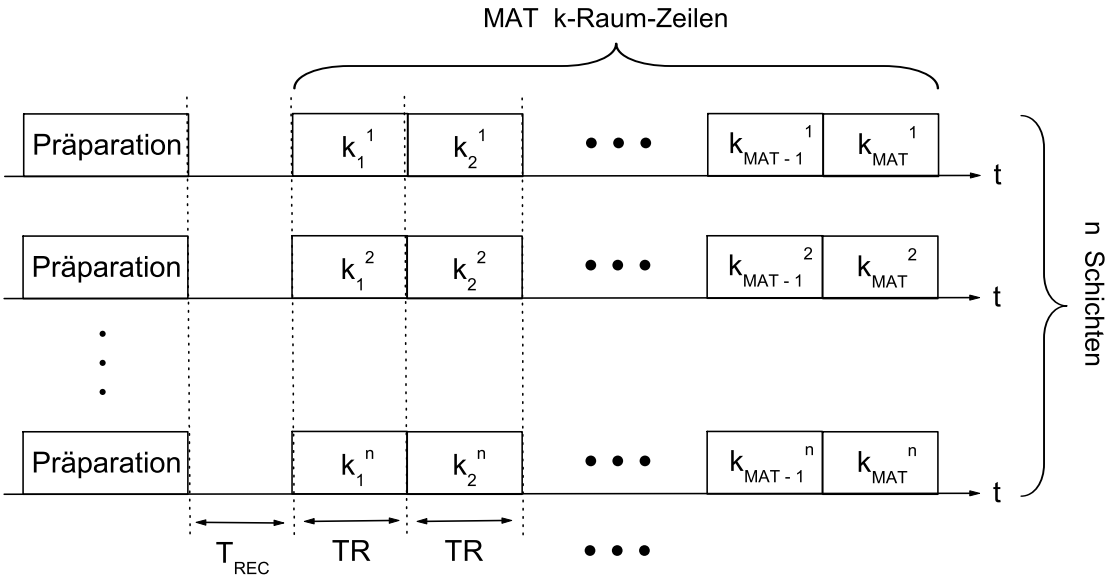


Abb. 3.5: Aufnahmeschema der Rohdaten für die SR-TFL-Sequenz

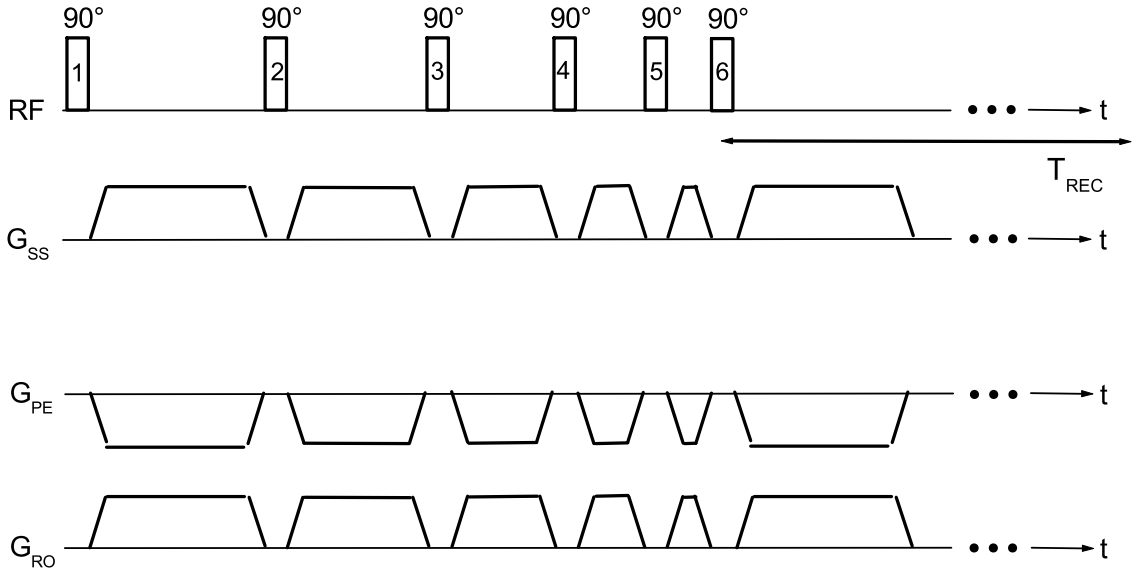


Abb. 3.6: Schema der Präparation der Saturation-Recovery Turbo-FLASH-Sequenz [Hof95a]

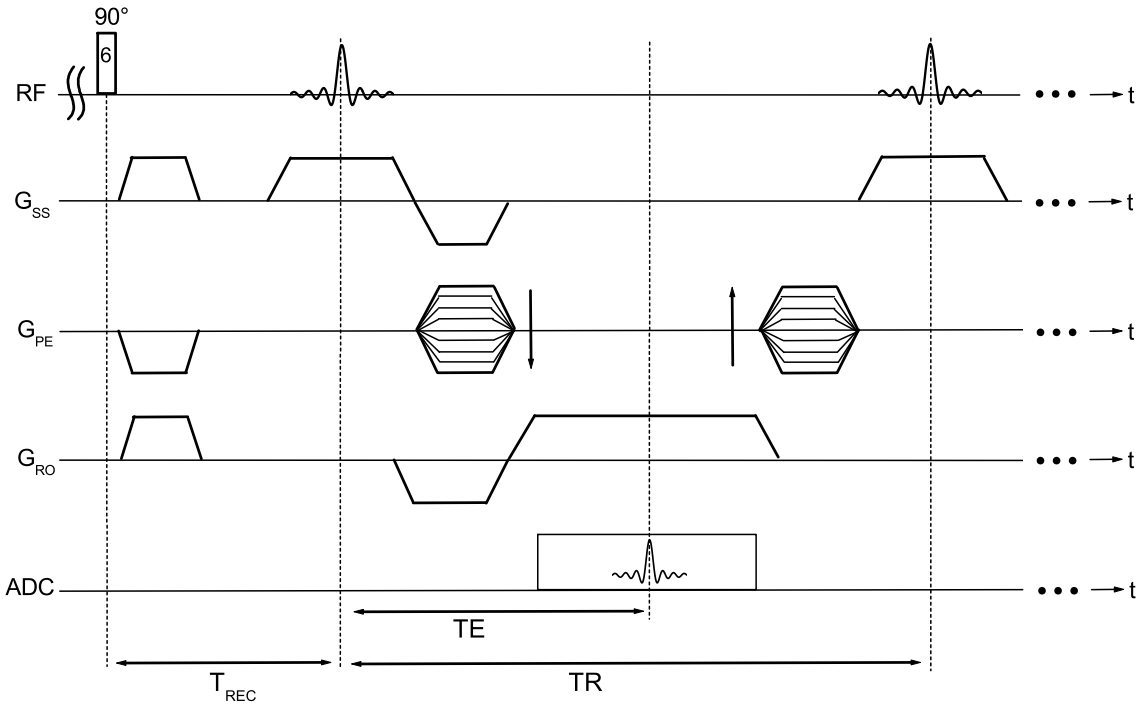


Abb. 3.7: Schema der Bildaufnahme der Saturation-Recovery Turbo-FLASH-Sequenz [Hof95a]

3.3.2 Fast low-angle shot (FLASH)

Zur Verbesserung des Signal-Rausch-Verhältnisses wurde die SR-TFL- durch eine FLASH-Sequenz (Abb. 3.8) [Haa86] ersetzt.

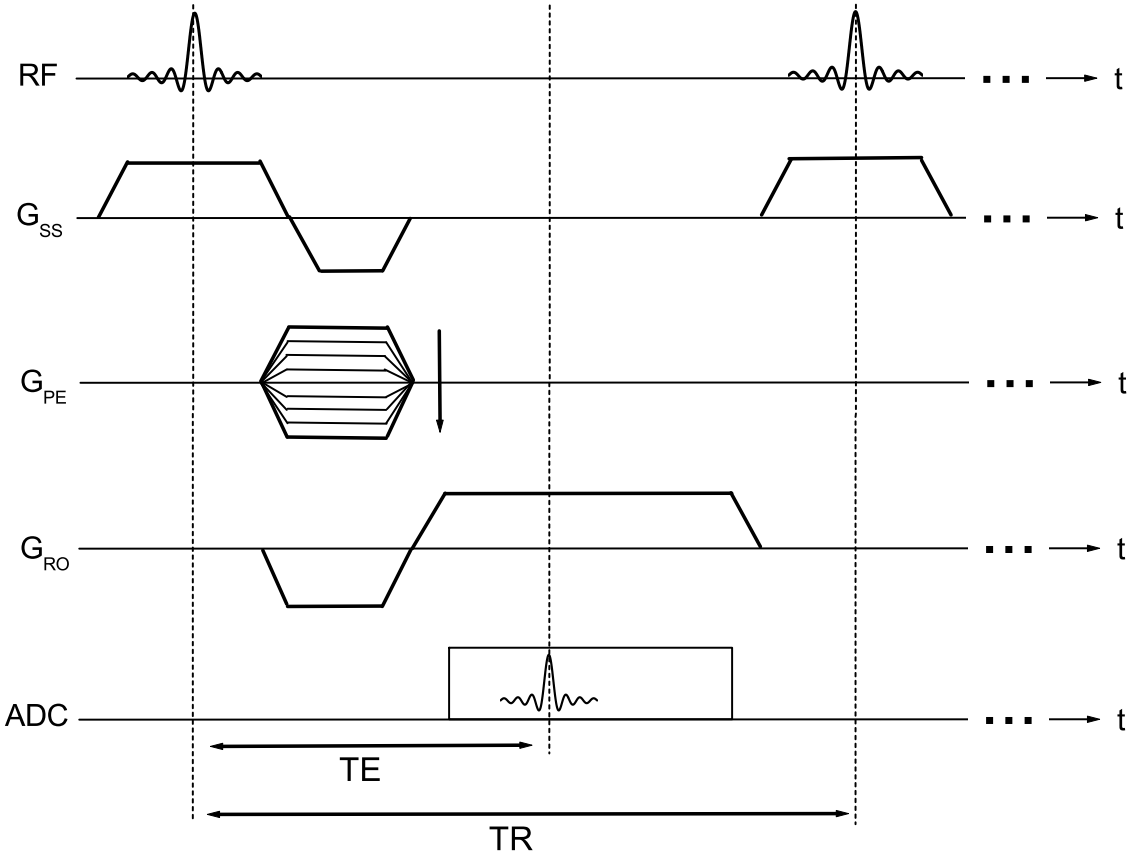


Abb. 3.8: Sequenzschema der FLASH-Sequenz

Während der T_1-Kontrast bei SR-TFL-Sequenz durch Wahl einer geeigneten Recovery-Zeit T_{REC} zwischen Präparation und anschließender Single-shot-Bildauslese zustande kam, wird er bei Einsatz einer FLASH-Sequenz ohne Präparation durch Flipwinkel und geeignete Repetitionszeit TR $\approx T_1$ erreicht. Dies bedeutet eine Verlängerung der Meßzeit, da die Repetitionszeit TR zum Erreichen T_1-gewichteter Bilder in der Größenordnung von T_1 liegen muß. Während bei der SR-TFL-Technik TR $\approx$ 10 ms ist, liegt es bei für T_1-gewichtete Bilder bei einer FLASH-Sequenz bei TR $>$ 100 ms – je nach Anwendung. TR setzt sich zusammen aus der Aufnahmezeit einer k-Raum-Zeile, die wie bei der SR-TFL-Sequenz bei 10 - 20 ms liegt, sowie einer Wartezeit. Um diese Zeit zu nutzen, werden währenddessen die entsprechenden k-Raum-Zeilen der anderen Schichten aufgenommen: Nach Akquisition von k-Raum-Zeile n der Schicht 1 wird k-Raum-Zeile n für alle weiteren Schichten aufgenommen (Abb. 3.9). Da bei der MR-Mammographie etwa 15 bis 30 Schichten nötig sind, um die gesamte Brust abzudecken, ergibt sich gegenüber der SR-TFL-Technik kein großer Nachteil in der Gesamtmeßdauer aller Schichten. Lediglich die Zeit, die für die Aufnahme eines Bildes benötigt wird, unterscheidet sich gravierend für beide Tech-

niken. Mit der SR-TFL-Technik wird für die Aufnahme eines Bildes 1,5 s benötigt, während dies bei der FLASH-Technik 43 s bei einem TR = 168 ms ist. In dieser Zeit können allerdings 1 bis 22 Schichten aufgenommen werden, ohne daß sich die Gesamtmeßdauer ändert. Diese hängt bei der k-Raum-Segmentierung von TR und der Anzahl der Phasenkodierschritte MAT ab.

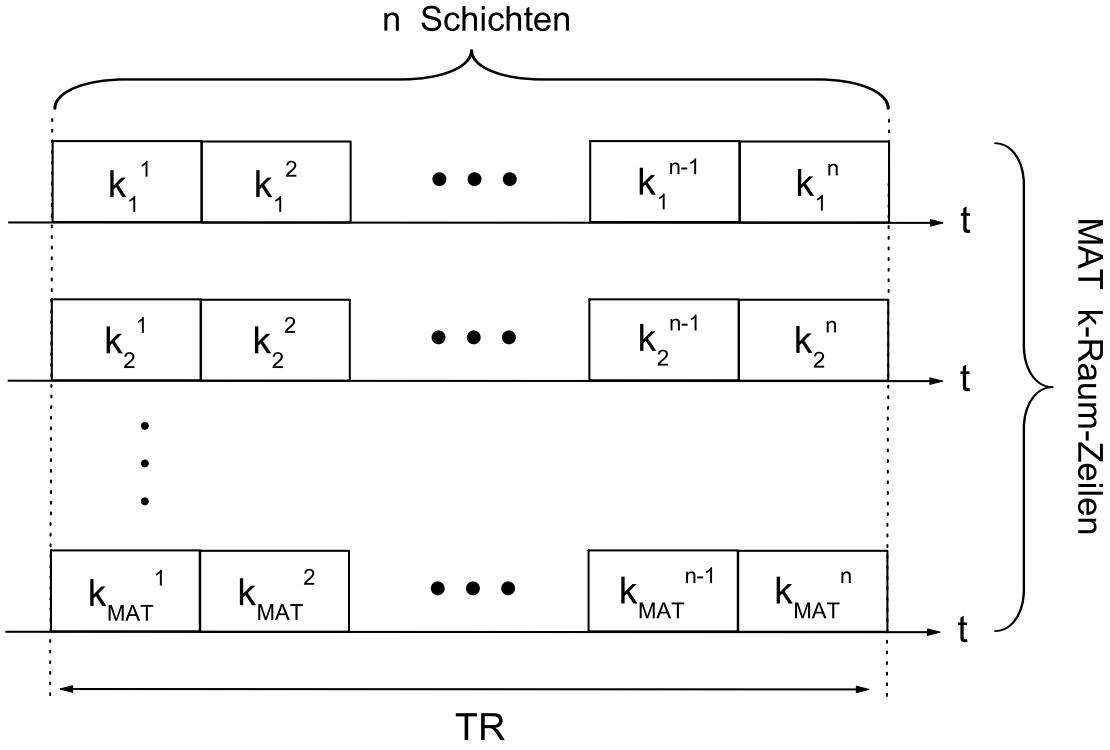


Abb. 3.9: Aufnahmeschema der Rohdaten für die FLASH-Sequenz

3.4 Durchführung der Experimente

3.4.1 Im Tiermodell

3.4.1.1 Tumormodell

Dunning-Prostata-Karzinom Die untersuchten Kopenhagenratten hatten ein Dunning Prostata-Karzinom mit unterschiedlichem Malignitätsgrad. Bei Ratte 1 befand sich am Oberschenkel des Tieres der langsamwachsende Tumor R3327-H. Bei Ratte 2 lag der höhergradig maligne R3327-AT1 in einem Pedikel vor. Dazu waren mit einer speziellen Technik [Hah93] Tumorzellen in eine Hautfalte am Nacken injiziert worden. Der dort entstandene Hautsack (Pedikel, s. Abb. 3.10) wird über zuführende Gefäße aus dem restlichen Köper versorgt.

Abb. 3.10: Pedikel. Der Tumor der Ratte 1 war mittels einer speziellen Technik [Hah93] in einer Hautfalte am Nacken des Tieres gewachsen.

3.4.1.2 Dynamische MRT

1,5 T Ganzkörpertomograph Die dynamische MRT wurde an einem 1,5 T Magnetom Vision (Siemens, Erlangen) mit einer im Haus entwickelten Volumenspule (Abb. 3.11a) durchgeführt. Es wurde die im Rahmen dieser Arbeit optimierte FLASH-Sequenz eingesetzt, wobei die in Tab. 3.5 angegebenen Protokolleinstellungen verwendet wurden. Mit Beginn der 5. Messung erfolgte die manuelle Infusion des Kontrastmittels über die Schwanzvene der Tiere.

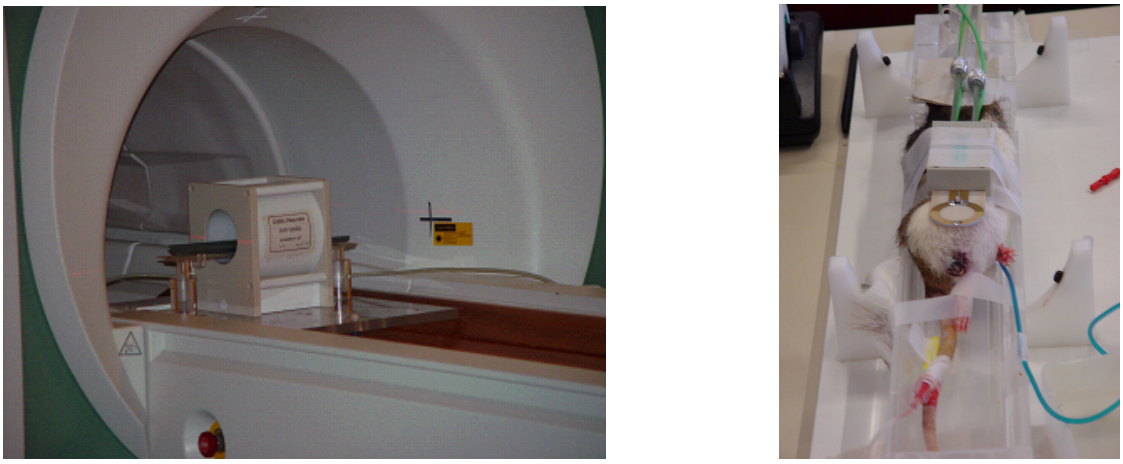
4,7 T Tierscanner Zur qualitativen Bestimmung der Gefäßpermeabilität wurde zusätzlich eine dynamische MRT an einem 4,7 T Biospek (Bruker, Ettlingen) mit einer Oberflächenspule (Abb. 3.11) durchgeführt. Es wurde die FLASH-Technik mit den in Tab. 3.6 angegebenen Protokolleinstellungen eingesetzt. Die Kontrastmittelinfusion erfolgte ebenfalls manuell in die Schwanzvene der Tiere, jedoch schon zu Beginn der 4. Messung.

TR	100 ms	FoV	(35×35) mm^2
TE	6,5 ms	MAT	64×64
α	90°	Schichtdicke	2 mm
# Schichten	4	# Messungen	60
Omniscan®	0,1 mmol/kg	Infusionszeit τ	5 s
Auflösung			
zeitlich: 6,4 s		räumlich:	$(0{,}5 \times 0{,}5 \times 2{,}0)$ mm^3

Tab. 3.5: Dynamische MRT bei 1,5 T. Protokollparameter der auf Kleintiere optimierten FLASH-Technik für die Messung am Ganzkörpertomographen

TR	350 ms	FoV	(50×50) mm^2
TE	5,4 ms	MAT	64×256
α	90°	Schichtdicke	2 mm
# Schichten	13	# Messungen	40
Omniscan®	0,1 mmol/kg	Infusionszeit τ	10 s
Gadomer-17	0,1 mmol/kg	Infusionszeit τ	10 s
Auflösung			
zeitlich: 22 s		räumlich:	$(0{,}8 \times 0{,}2 \times 2{,}0)$ mm^3

Tab. 3.6: Dynamische MRT bei 4,7 T. Protokollparameter der FLASH-Technik für die Messung am Tierscanner



(a) Volumenspule (b) Oberflächenspule

Abb. 3.11: Spulen. Für die dynamische MRT am 1,5 T Ganzkörpertomographen wurde eine Volumenspule (a) verwendet, während die Messung am 4,7 T Tierscanner mit einer Oberflächenspule (b) durchgeführt wurde.

3.4.1.3 Immunhistochemie

In Tierstudien wurden die Tumoren nach der MR-Untersuchung entnommen und mit immunhistochemischen Techniken untersucht. Da die Mikrogefäßdichte (MVD) einen wichtigen Parameter in der Quantifizierung von Tumor-Angiogenese darstellt, wurde sie mittels Immunfluoreszenzanalyse bestimmt. Zusätzlich wurde eine HE-Färbung gemacht, um Informationen über nekrotische Areale zu erhalten.

Gewebeschnitte Tumoren wurden dem Tier entnommen, in Tissue Tec (Sacura, Zoeterwoude, Niederlande) eingebettet und sehr langsam in der Gasphase über flüssigem Stickstoff eingefroren. Mit einem Kryotom wurden 6 µm dünne Schnitte bei -25° C angefertigt, von denen immer zwei auf einen beschichteten Objektträger (Superfrost, Marienfeld) aufgezogen, luftgetrocknet und bei -80° C gelagert wurden.

HE-Histologie Da einige Tumoren zentrale Nekrosen bildeten, wurde neben der Mikrogefäßdichte-Bestimmung auch immer eine HE-Färbung durchgeführt. Dazu wurde ein Gewebeschnitt zuerst mit Hämatoxylin und anschließend mit Eosin behandelt. Hämatoxylin färbt die Zellkerne blau bis violett, da es an anionische Gruppen, wie z.B. den Phosphatgruppen der Nukleinsäure bindet. Die anschließende Behandlung mit in Alkohol gelöstem Eosin färbt Proteine pink bis rot. Da Eosin eine negative Ladung besitzt, reagiert es mit kationischen Gruppen wie z.B. den Aminosäuren. In HE-gefärbten Gewebeschnitten sind vitale Areale, in denen die Zellkerne noch intakt sind, pink mit violetten Punkten (Abb. 3.12, links). Nekrosen dagegen bestehen aus abgestorbenen Zellen, so daß diese ohne die blaugefärbten Zellkerne nur violett erscheinen. Bei großflächigen Nekrosen reißt das Gewebe des nur 6 m dünnen Schnittes auch schon mal (Abb. 3.12, rechts).

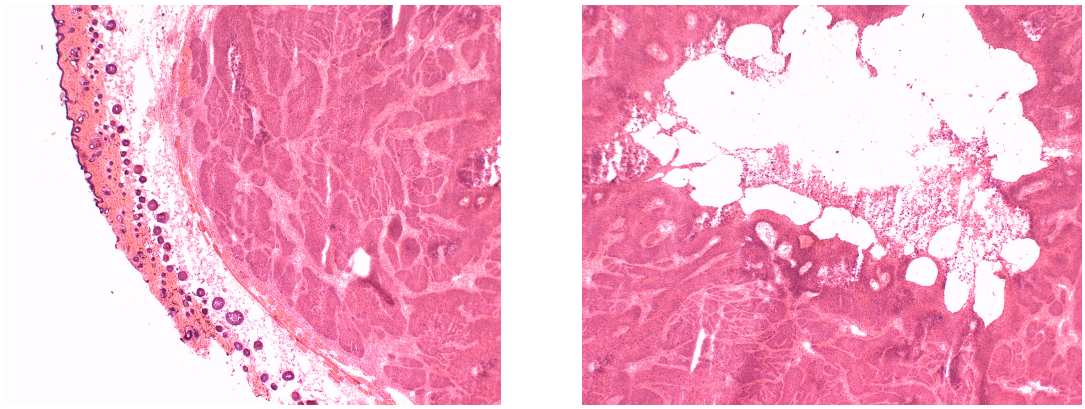


Abb. 3.12: HE-Färbung. Ausschnitte aus einem Gewebeschnitt eines Tumors: Randbereich des Tumors (links) mit Haut und vitalem Gewebe und zentraler Bereich (rechts) mit Nekrose.

Immunfluoreszenz-Analyse Für eine Immunfluoreszenz-Analyse zur Darstellung der Mikrogefäße wurden die Gewebeschnitte mit Antikörpern inkubiert. Bei dieser indirekten immunhistochemischen Technik wird im ersten Schritt ein Antikörper gegen CD31 angewendet, der spezifisch an die Endothelzellen der Maus

bindet. Dieser wurde in der Ratte hergestellt, weshalb er im zweiten Schritt mit einem Sekundärantikörper, der Ratten-Antigene erkennt, detektiert wird. Dieser Antikörper bindet nun spezifisch an den ersten Antikörper und färbt Endothelzellen rot an, da er mit dem Farbstoff Cy3 (Indocarbocyanin) gekoppelt ist und somit Licht der Wellenlänge 570 nm emittiert.
In Abb. 3.13 sind zwei Immunfluoreszenz-Bilder eines Tumors gezeigt. Das linke Bild zeigt, daß die Mikrogefäße des Tumors überwiegend parallel zur Schnittebene verlaufen. In der den Tumor umgebenden Hautschicht sind die Gefäße jedoch meist senkrecht zur Schnittebene angeordnet, was im rechten Bild deutlich zu erkennen ist.

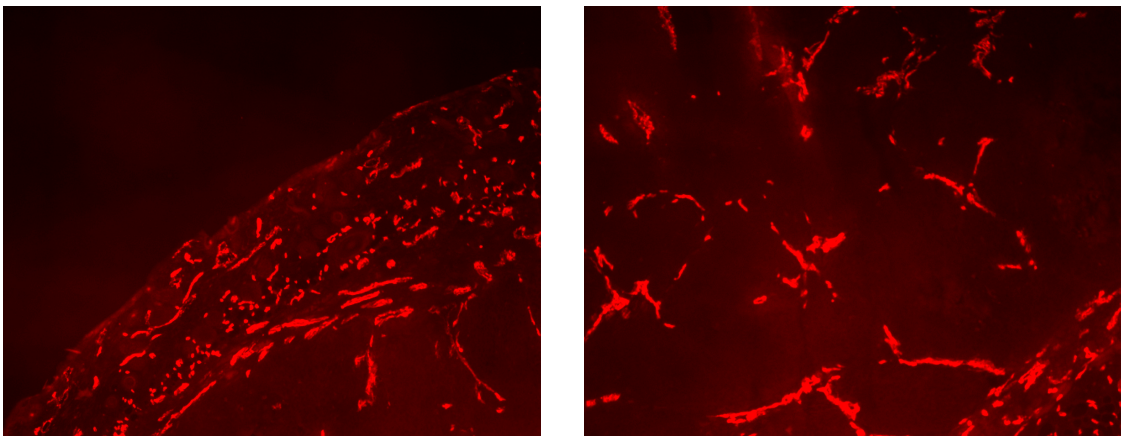


Abb. 3.13: Immunfluoreszenz-Analyse. Immunfluoreszenz-Bilder aus einem Tumorschnitt: Randbereich mit Haut (links) und vaskularisiertem Tumorzentrum ohne Nekrose (rechts).

3.4.2 In-vivo: MR-Mammographie

Im Rahmen dieser Arbeit wurden acht Patientinnen mit dynamischer MRT untersucht. Dazu wurde eine optimierte FLASH-Sequenz mit den in Tab. 3.7 angegebenen Protokolleinstellungen verwendet. Zum Vergleich sind auch die Daten der SR-TFL-Technik angegeben, die im Rahmen dieser Arbeit nur in einer Probandin ohne Gabe eines Kontrastmittels verwendet wurde.

Meßparameter	FLASH	SR-TFL
TR/TE/α/T_{REC}	168 ms/3,6 ms/90°/–	10 ms/4 ms/12°/125 ms
Schichtdicke [mm]	4	6
FOV [mm^2]	310×310	320×320
Matrix	256×256	128×256
# Messungen	22	32
ges. Meßzeit	15 min 46 s	12 min 16 s
KM-Dosis [mmol/kg]	0,1	0,1
KM-Infusion τ [s]	60 s	60 s
Start der KM-Infusion	4. Messung	5. Messung

Auflösung	FLASH	SR-TFL
räumlich[1] (mm^3)	(1,21×1,21×4,0)	(2,50×1,25×6,0)
zeitlich (s)	43	23

Tab. 3.7: Protokolleinstellungen. Gegenüberstellung der Parameter, die für die in-vivo Messung mit der FLASH- und SR-TFL-Technik verwendet wurden.

3.5 Datenauswertung

3.5.1 Dynamische MRT

3.5.1.1 Zweikompartimentemodell

Im allgemeinen beschreibt ein pharmakokinetisches Modell die Verteilung eines Arzneimittels im Körper. Ursprünglich für die Pharmakologie und Nuklearmedizin entwickelt, werden pharmakokinetische Modelle heute auch in der dynamischen MRT zur Datenauswertung eingesetzt.
Das in dieser Arbeit verwendete Modell ist ein offenes Zweikompartimentemodell [Bri91, Bri93]. Es beschreibt den Kontrastmittelaustausch zwischen Blutsystem und Interstitium[2]. In diesem, die zugrundeliegende Physiologie stark vereinfachenden Modell wird nur die Diffusion des Kontrastmittels zwischen den Kompartimenten betrachtet, die aufgrund von Konzentrationsgradienten zustande kommt. Aktive Transportprozesse bleiben unberücksichtigt.

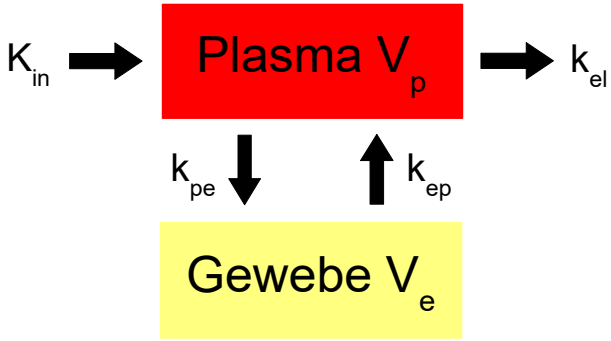


Abb. 3.14: Offenes Zweikompartimentemodell [Bri91, Bri93], das zur Auswertung der dynamischen MRT-Daten verwendet wurde.

Abb. 3.14 zeigt eine schematische Darstellung des Modells, das aus einem zentralen, das gesamte Blutvolumen V_p umfassenden und einem peripheren, den Extravasationsraum V_e beschreibendenden Kompartiment besteht. Im Folgenden werden Größen, die sich auf eines der Kompartimente beziehen, mit den Indizes p für das zentrale (Plasma) und e für das periphere (Extravaskulär-Extrazellulär-Raum) Kompartiment verwendet. Die Austauschprozesse zwischen den Volumina V_p und V_e werden durch Ratenkonstanten beschrieben. Sie sind ein Maß für die Geschwindigkeit und werden in min^{-1} angegeben. Die Kontrastmittelinjektion wird durch die Ratenkonstante k_{in} ausgedrückt; für sie gilt

$$K_{in} = \frac{D}{\tau} \tag{3.2}$$

Für eine gegebene Infusionszeit τ und Kontrastmitteldosis D (Einheit: mmol oder g) ist k_{in} konstant. Die Elimination des Kontrastmittels, welche hauptsächlich über die

[2] Zellzwischenraum

Nieren erfolgt, wird durch die Ratenkonstante k_{el} – Eliminationskontante genannt – beschrieben. Der Austausch zwischen den Kompartimenten wird durch die beiden Ratenkonstanten k_{pe} und k_{ep} beschrieben. Da aktive Austauschprozesse in diesem Modell unberücksichtigt bleiben, wird folgende Annahme zugrunde gelegt:

$$k_{pe} \cdot V_p = k_{ep} \cdot V_e \tag{3.3}$$

3.5.1.2 Kontrastmittelkonzentration im Gewebe

Mit Hilfe der Massenbilanzgleichungen, die den Masseneinstrom und -ausstrom eines jeden Kompartiments beschreiben, kann die Kontrastmittelkonzentration im Tumorgewebe hergeleitet werden:

$$\frac{dM_p}{dt} = K_{in} - \underbrace{k_{pe} \cdot M_p}_{\text{I}} + \underbrace{k_{ep} \cdot M_e}_{\text{II}} + k_{el} \cdot M_p \tag{3.4}$$

$$\frac{dM_e}{dt} = k_{pe} \cdot M_1 - k_{ep} \cdot M_2 \tag{3.5}$$

Da das Volumen V_e sehr viel kleiner ist als V_p, welches das gesamte Blutvolumen umfaßt, können in Gl. 3.4 bei der Betrachtung der Massenänderung von M_p die Terme I und II vernachlässigt werden. Ersetzt man schließlich noch die Massen durch die Konzentrationen:

$$C_p = \frac{M_p}{V_p} \qquad \text{und} \qquad C_e = \frac{M_e}{V_e} \tag{3.6}$$

erhält man folgendes Differentialgleichugnssystem, das es zu lösen gilt:

$$\frac{dC_p}{dt} = \frac{K_{in}}{V_p} - k_{el} \cdot C_p \tag{3.7}$$

$$\frac{dC_e}{dt} = \frac{V_p}{V_e} \cdot k_{pe} \cdot C_p - k_{ep} \cdot C_e \tag{3.8}$$

Es ergeben sich folgende Lösungen für die Kontrastmittelkonzentration im Blut, C_p, und im Tumorgewebe, C_e:

$$C_p(t) = \frac{K_{in}}{V_p \cdot k_{el}} \cdot \left(e^{k_{el}t'} - 1\right) \cdot e^{-k_{el}t} \tag{3.9}$$

$$C_e(t) = \frac{K_{in} \cdot k_{pe}}{V_e} \cdot \left[\frac{\left(e^{k_{el}t'} - 1\right) \cdot e^{-k_{el}t}}{k_{el} \cdot (k_{ep} - k_{el})} - \frac{\left(e^{k_{ep}t'} - 1\right) \cdot e^{-k_{ep}t}}{k_{ep} \cdot (k_{ep} - k_{el})}\right] \tag{3.10}$$

$$\text{mit} \qquad t' = \begin{cases} 0 & : \text{ vor Kontrastmittelgabe} \\ t & : \ 0 \leq t \leq \tau \\ \tau & : \ t < \tau \end{cases}$$

Um eine der Ratenkonstanten, k_{ep}, aus Gl. 3.10 zu eliminieren, wird die Annahme aus Gl. 3.3 verwendet, bei der nur Diffusionsprozesse zwischen den Kompartimenten betrachtet werden. Für die Kontrastmittelkonzentration im Gewebe ergibt sich schließlich:

$$C_e(t) = \frac{K_{in} \cdot k_{ep}}{V_p} \cdot \left[\frac{\left(e^{k_{el}t'} - 1\right) \cdot e^{-k_{el}t}}{k_{el} \cdot (k_{ep} - k_{el})} - \frac{\left(e^{k_{ep}t'} - 1\right) \cdot e^{-k_{ep}t}}{k_{ep} \cdot (k_{ep} - k_{el})} \right] \tag{3.11}$$

$$\text{mit} \qquad t' = \begin{cases} 0 & : \text{ vor Kontrastmittelgabe} \\ t & : \ 0 \leq t \leq \tau \\ \tau & : \ t < \tau \end{cases}$$

3.5.1.3 Modellgleichung zur Auswertung von Signal-Zeit-Verläufen

Da nicht die Kontrastmittelkonzentration gemessen wird, sondern die Änderung der Signalintensität, die aufgrund der Kontrastmittelanreicherung auftritt, wird im folgenden Unterabschnitt der Zusammenhang zwischen gemessener Signalintensität und im Gewebe vorliegender Kontrastmittelkontration hergeleitet. Dieser hängt von der verwendeten Meßtechnik ab. Da in der Arbeit die FLASH- mit der SR-TFL-Technik verglichen wird, ist der Zusammenhang zwischen S und C_{KM} für beide Techniken untersucht worden.

SR-TFL Den Ausgangspunkt der Betrachtungen bildet die Signalgleichung der SR-TFL-Sequenz:

$$S = S_0' \cdot \left[1 - (1 - \cos\beta) \cdot e^{-\frac{T_{REC}}{T_1}}\right] \tag{3.12}$$

Die Recovery-Zeit T_{REC} beschreibt die Zeit zwischen Präparation und Datenaufnahme und β gibt den Präparationswinkel an, der für eine Sättigung im Idealfall 90° beträgt. Daraus folgt, daß die Signalgleichung der SR-TFL-Sequenz lautet:

$$S = S_0' \cdot \left[1 - e^{-\frac{T_{REC}}{T_1}}\right] \tag{3.13}$$

Durch die Anreicherung des Kontrastmittels im Gewebe kommt es zur Verkürzung der longitudinalen und transversalen Relaxationszeiten T_1 und T_2 des Gewebes. Da T_1-gewichtete Bilder bei kurzen Echozeiten aufgenommen werden, muß nur die Verkürzung der longitudinalen Relaxationszeit T_1 betrachtet werden. Diese hängt

wie folgt von Konzentration C_{KM} und Relaxivität α_{KM} des Kontrastmittels ab:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{10}} + \alpha_{KM} \cdot C_{KM} \tag{3.14}$$

T_{10} ist die native T_1-Zeit, d.h. vor Gabe des Kontrastmittels. Durch Einsetzen dieser Relation in die Signalgleichung erhält man:

$$S(t) = S_0' \cdot \left[1 \; - \; e^{-\frac{T_{REC}}{T_{10}}} \; \cdot \; e^{-\alpha \cdot C_{KM}(t) \cdot T_{REC}}\right] \tag{3.15}$$

Für kurze Recovery-Zeiten – in der MR-Mammographie beträgt $T_{REC} = 125$ ms – sowie geringe Kontrastmittelkonzentrationen, wie sie bei langsamer Infusion ($\tau = 1$ min) der Kontrastmitteldosis D = 0,1 mmol/kg auftreten [Hof95a], kann der zweite Exponentialterm durch eine Taylor-Entwicklung unter Vernachlässigung höherer Terme ersetzt werden:

$$e^{-T_{REC} \cdot \alpha \cdot C_{KM}} \approx 1 - T_{REC} \cdot \alpha \cdot C_{KM} \tag{3.16}$$

Nach Einsetzten in Gl. 3.15 und einigen Umformungen ergibt sich der folgende Zusammenhang zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration:

$$S(t) = S_0 \cdot (1 + F \cdot C_{KM}(t)) \tag{3.17}$$

$$\text{mit} \qquad S_0 = S_0' \cdot \left(1 - e^{-\frac{T_{REC}}{T_{10}}}\right) \qquad \text{und} \qquad F = \frac{T_{REC} \cdot \alpha \cdot e^{-\frac{T_{REC}}{T_{10}}}}{1 - e^{-\frac{T_{REC}}{T_{10}}}}$$

Nachdem dieser einfache lineare Zusammenhang zwischen Signal und Konzentration hergestellt wurde, stecken alle Sequenz- und Gewebeparamter in der Größe F.
Bei der Auswertung von Signal-Zeit-Verläufen dynamischer Daten wird der intravasale Beitrag vernachlässigt und angenommen, daß die Signaländerung nur durch den Kontrasmittelanteil im Gewebe zustande kommt. Daher wird die Kontrastmittelkonzentration C_{KM} in Gl. 3.17 durch C_e aus Gl. 3.11 ersetzt. Berücksichtigt man noch die Tatsache, daß sich das gemessene Signal auf das gesamte Voxelvolumen V_{voxel} bezieht, während in Gl. 3.17 nur die Kontrastmittelkonzentration im Extravasalraum beschrieben wird, ergibt sich:

$$C_{KM}(t) \; = \; \frac{V_{voxel}}{V_{EES}} \cdot C_e(t) \; = \; f_{ex} \cdot C_e(t) \tag{3.18}$$

Nach Einsetzen in Gl. 3.17 erhält man folgende Beziehung:

$$\frac{S(t)}{S_0} \; = \; 1 + F \cdot f_{ex} \cdot \frac{K_{in} \cdot k_{ep}}{V_p} \cdot \left[\frac{\left(e^{k_{el}t'} - 1\right) \cdot e^{-k_{el}t}}{k_{el} \cdot (k_{ep} - k_{el})} - \frac{\left(e^{k_{ep}t'} - 1\right) \cdot e^{-k_{ep}t}}{k_{ep} \cdot (k_{ep} - k_{el})}\right] \tag{3.19}$$

Ersetzt man schließlich noch

$$K_{in} \; = \; \frac{D}{\tau} \tag{3.20}$$

und faßt alle Faktoren vor der Klammer zur Amplitude A zusammen, erhält man die Modellgleichung:

$$\frac{S(t)}{S_0} = 1 + \frac{A}{\tau} \cdot \left[\frac{\left(e^{k_{el}t'} - 1\right) \cdot e^{-k_{el}t}}{k_{el} \cdot (k_{ep} - k_{el})} - \frac{\left(e^{k_{ep}t'} - 1\right) \cdot e^{-k_{ep}t}}{k_{ep} \cdot (k_{ep} - k_{el})} \right] \tag{3.21}$$

$$\text{mit} \quad A = F \cdot D \cdot \frac{f_{ex} \cdot k_{ep}}{V_p} \quad \text{und} \quad t' = \begin{cases} 0 & : \text{ vor Kontrastmittelgabe} \\ t & : \ 0 \leq t \leq \tau \\ \tau & : \ t < \tau \end{cases}$$

An diese Gleichung werden die gemessenen Signal-Zeit-Verläufe mittels Levenberg-Marquardt-Algorithmus angepaßt. Bestimmt werden dadurch die vier Parameter Amplitude A, Austauschratenkonstante k_{ep}, Eliminationskonstante k_{el} und Zeitverzögerung des Signalanstiegs t_{lag}.
Während k_{ep}, k_{el} und t_{lag} physiologische Eigenschaften beschreiben, stecken in der Amplitude A Gewebe- und Sequenzeigenschaften. Soll bei gleicher Datenauswertung eine andere Sequenz verwendet werden, muß die lineare Abhängigkeit zwischen Signal und Kontrastmittelkonzentration aus Gl. 3.17 erfüllt sein.

FLASH Die Signalgleichung der FLASH-Sequenz lautet für den steady-state:

$$S = S_0' \cdot \sin\alpha \cdot \frac{\left[1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right]}{1 - \cos\alpha \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}}} \tag{3.22}$$

Die Abhängigkeit von T_2 konnte vernachlässigt werden, da T_1-gewichtete Bilder bei kurzer Echozeit aufgenommen werden. Es wird der Fall des steady-states betrachtet, da dieser bei einem Flipwinkel $\alpha = 90°$ bereits mit der zweiten Anregung erreicht wird [Haa99]. Die Signalgleichung vereinfacht sich dadurch zu

$$S = S_0' \left[1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}\right] \tag{3.23}$$

Dies entspricht der Signalgleichung der SR-TFL-Sequenz (Gl. 3.13), nur daß anstelle der Recovery-Zeit T_{REC} die Repetitionszeit TR angegeben ist. Da aber beide Parameter, TR und T_{REC}, die T_1-Wichtung in den MR-Bildern festlegen und sie in der Größenordnung der T_1-Zeit sein sollten, kann für die FLASH-Sequenz mit Flipwinkel $\alpha = 90°$ die gleiche Datenauswertung wie für die SR-TFL-Sequenz verwendet werden.

3.5.1.4 Einfluß der FLASH-Technik auf die Datenauswertung

Da für den Einsatz in der MR-Mammographie die Aufnahme vieler Schichten notwendig ist, läßt sich die Repetitionszeit TR bei der FLASH-Sequenz aufgrund der k-Raum-Segmentierung nicht beliebig klein wählen. Für die in dieser Arbeit auf die MR-Mammographie optimierte FLASH-Technik betrug das minimale TR = 168 ms bei der Aufnahme von 22 Schichten. Dieses TR ist somit etwas größer als die

Recovery-Zeit T_{REC} = 125 ms der SR-TFL-Technik. Es wurde deshalb untersucht, welche Auswirkungen dies auf die Datenauswertung hat.

Amplitude A In der Modellgleichung 3.21 wurde die Amplitude definiert als

$$A = F \cdot D \cdot \frac{f_{ex} \cdot k_{ep}}{V_p} \tag{3.24}$$

F ist ein sequenz- und gewebeabhängiger Parameter. Vergleicht man nun beide Meßtechniken, SR-TFL und FLASH, miteinander, so unterscheidet sich die Amplitude beider Techniken nur dadurch, daß für die SR-TFL-Sequenz in F T_{REC} = 125 ms während für die FLASH-Sequenz in F TR = 168 ms beträgt. Welche Auswirkungen dieser Unterschied auf die Amplitude hat, wird am Beispiel zweier unterschiedlicher Gewebe veranschaulicht. Es wurden Fett und Drüsengewebe betrachtet, für die folgende T_{10}-Zeiten angenommen wurden: T_{10}(Fett) = 190 ms und T_{10}(Drüsengewebe) = 800 ms [Bro99]. Außerdem wurde für die Relaxivität α_{KM} = 4,0 l/(mmol·s) [Mer01] angenommen. Setzt man nun diese Werte für T_{10} ein sowie TR bzw. T_{REC} beider Meßtechniken, führt das längere TR der FLASH-Technik zu einer Reduzierung von F und damit auch der Amplitude. Für Fett verringert sich die Amplitude um 34,5 %, während sie bei Drüsengewebe um 27,6 % gegenüber der SR-TFL-Technik reduziert ist. Tab. 3.8 zeigt alle Werte im Überblick.

T_{10} [ms]	F(T_{REC} = 125 ms)	F(T_{REC} = 168 ms)	rel. Abweichung [%]
190	0,54	0,35	-34,5
800	2,96	2,14	-27,6

Tab. 3.8: Sequenz- und gewebeabhängiger Parameter F im Vergleich von SR-TFL- und FLASH-Technik für die zwei Gewebetypen Fett (T_{10} = 190 ms) und Drüsengewebe (T_{10} = 800 ms)

Näherung Bei der Herleitung der Modellgleichung wurde außerdem die Näherung zugrunde gelegt, daß

$$\alpha_{KM} \cdot C_{KM} \cdot TR \ll 1 \tag{3.25}$$

Wie gut diese Näherung erfüllt ist, hängt von TR bzw. T_{REC} ab, da Konzentration und Relaxivität des Kontrastmittels von der Meßtechnik unabhängige Größen sind. Anhand der T_{10}-Zeiten von Fett (T_{10} = 190 ms) und Drüsengewebe (T_{10} = 800 ms) wurden die exakte und die genäherte Signalintensitäten mit folgenden Gleichungen für beide Meßtechniken berechnet

$$\frac{S}{S_0} = 1 - e^{-\frac{TR}{T_{10}}} \cdot e^{-TR \cdot \alpha \cdot C_{KM}} \qquad \text{(Exakt)} \tag{3.26}$$

$$\frac{S}{S_0} = 1 - e^{-\frac{TR}{T_{10}}} \cdot (1 - \mathrm{TR} \cdot \alpha \cdot \mathrm{C_{KM}}) \qquad \text{(Näherung)} \tag{3.27}$$

und miteinander verglichen. Die Gültigkeit der Näherung wurde für die Kontrastmittelkonzentration $\mathrm{C_{KM}}$ = 0,5 mmol/l und -relaxivität α_{KM} = 4,0 l/(mmol·s) untersucht. Es stellte sich heraus, daß die Näherung auch für TR = 168 ms noch gut erfüllt ist (Tab. 3.9).

T_{10} [ms]	TR = 125 ms			TR = 168 ms		
	Exakt	Näherung	rel. Abw. [%]	Exakt	Näherung	rel. Abw. [%]
190	0,60	0,61	2,5	0,70	0,73	3,0
800	0,33	0,36	7,4	0,42	0,46	9,8

Tab. 3.9: Untersuchung zur Auswirkung von TR bzw. $\mathrm{T_{REC}}$ beider Meßtechniken auf die Gültigkeit der Näherung $\alpha_{\mathrm{KM}} \cdot C_{\mathrm{KM}} \cdot TR \ll 1$. Untersucht wurden zwei verschiedene Gewebe: Fett ($\mathrm{T_{10}}$ = 190 ms) und Drüsengewebe ($\mathrm{T_{10}}$ = 800 ms)

3.5.2 Parameterkarten der Mikrogefäßdichte

3.5.2.1 Immunfluoreszenz-Analyse

Mit einer an dem Fluoreszenzmikroskop Olympus AX-70 angebrachten Digitalkamera wurden die Gewebeschnitten bei 100-facher Vergößerung meanderförmig abfotografiert. Abb. 3.15 zeigt das aus den Einzelbildern zusammengesetzte Fluoreszenzbild eines Tumorschnittes.

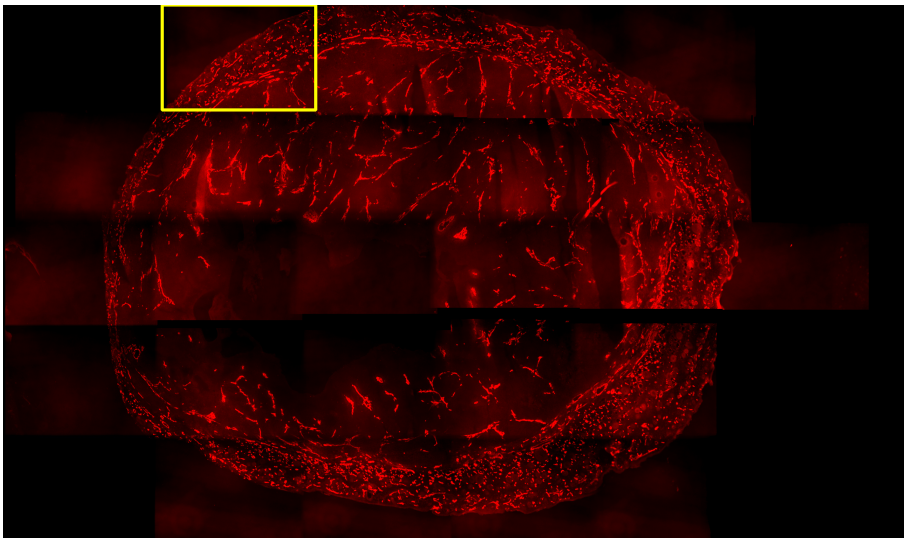


Abb. 3.15: Immunfluoreszenz-Bild. Gesamtbild eines Tumorgewebeschnittes zusammengesetzt aus meanderförmig eingescannten Einzelfluoreszenzbildern (Rahmen). Die Mikrogefäße wurden mit einer CD31-Färbung (s. 3.4.1.3) sichtbar gemacht.

Die Einzelbilder wurden mit der Mikroskop-Software analySIS® (Soft Imaging System) ausgewertet. Dazu wurde das Immunfluoreszenzbild mit einer Belichtungszeit von 2 s abfotographiert. Nach dem anschließend durchgeführten Rotauszug lag das Bild in Grauwerten zwischen 0 und 256 vor. Ein Schwellenwert mußte festgelegt werden, so daß keine Hintergrundsignale zur Bestimmung der Mikrogefäßdichte (MVD) beitrugen. Aufgrund der unterschiedlichen Helligkeit der Schnitte, mußte die Schwelle individuell gewählt werden. Die in dieser Arbeit gewählten Schwellenwerte sind in Tab. 3.10 angegeben.

Alle Einzelbilder wurden in 16 rechteckige Regionen der Größe $(345 \times 432)\ \mu m^2$ aufgeteilt. (Abb. 3.16). Für jede dieser ROIs wurde der gefärbte Flächenanteil bestimmt und als Mikrogefäßdichte pro Flächeneinheit rausgeschrieben. In Abb. 3.17 ist anhand eines einfachen Beispiels die Bestimmung der Mikrogefäßdichte erklärt.

Maus Nr.	Schnitt Nr.	Schwelle (Maximum: 256)
1	15	80
1	104	75
1	210	75
3	1	85
3	104	91
3	209	75

Tab. 3.10: Schwellwerte, die zur Bestimmung der Mikrogefäßdichte gewählt wurden, um störende Hintergrundsignal zu eliminieren.

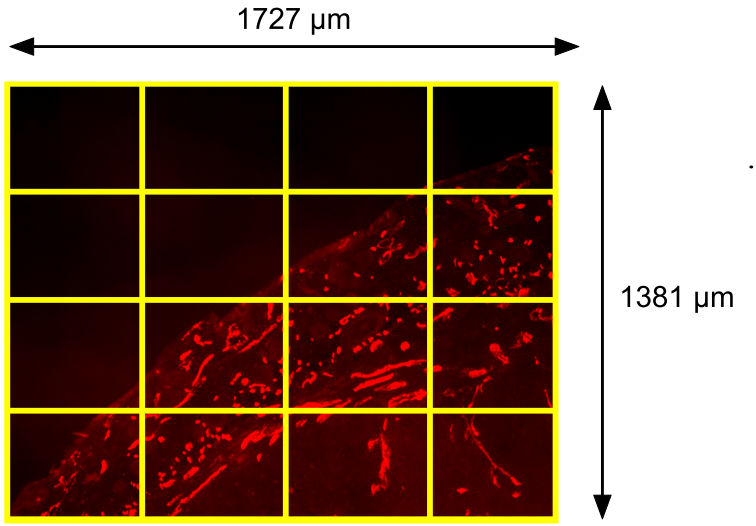


Abb. 3.16: Mit dem Fluoreszenzmikroskop bei einer 100-er Vergrößerung aufgenommenes Immunfluoreszenzbild mit der ROI-Einteilung der MVD-Bestimmung

3.5.2.2 Farbkodierte Parameterkarten der Mikrogefäßdichte

Die farbkodierten Mikrogefäßdichte-Parameterkarten wurden mit dem selbstentwickelten IDL-Programm **gMiVeD** erstellt. Über ein graphisches User-Interface werden zunächst alle MVD-Werten eines Tumorschnittes eingelesen. Nach Wahl der Farbskalierung wird die farbkodierte MVD-Karte in Originalgröße im 512×512-großen Grafik-Fenster dargestellt. Es ist zu beachten, daß die im Auswerteprogramm dargestellten Pixel quadratisch sind, während die ROIs der MVD-Bestimmung rechteckig waren. Die Farbkarte mußte folglich anschließend noch entsprechend dem Seitenverhältnis der ROIs aus der MVD-Bestimmung gestaucht werden. In Abb. 3.18 ist der Tumorschnitt aus Abb. 4.21 in seiner Originalgröße von (24×20) Pixeln gezeigt. Zur Auswertung wird die Farbkarte als Vergrößerung in einem neuen Fenster dargestellt. Dort können ROIs eingezeichnet werden, für die eine mittlere MVD bestimmt werden kann, so daß zusätzlich zur pixelbasierten MVD-Bestimmung eine

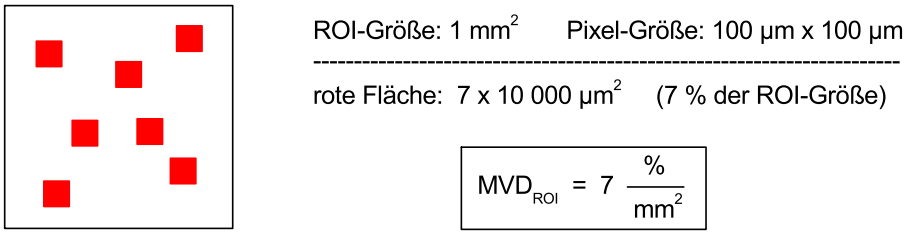


Abb. 3.17: Einfaches Beispiel zur Veranschaulichung der Berechnung der Mikrogefäßdichte

ROI-basierte Auswertung möglich ist.

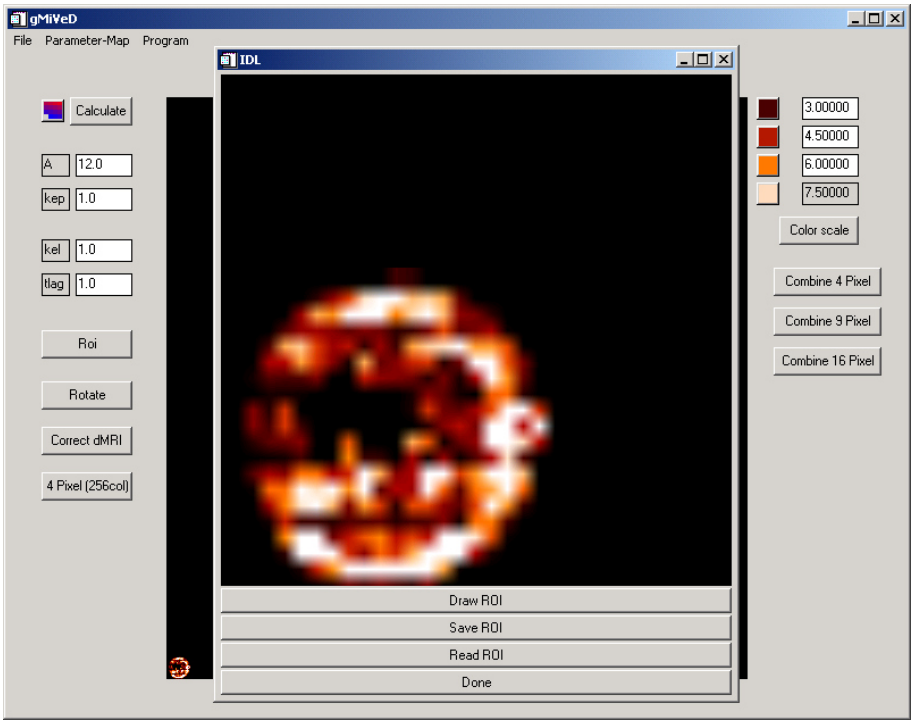


Abb. 3.18: Graphische Oberfläche des selbstentwickelten IDL-Programms **gMiVeD** zur Erstellung und Auswertung farbkodierter Parameterkarten der Mikrogefäßdichte.

Der Blick des Forschers fand nicht selten mehr, als er zu finden wünschte.

Gotthold Ephraim Lessing (1729-1781)

Kapitel 4

Ergebnisse

In folgenden Kapitel werden die Ergebnisse zur Entwicklung einer Gradientenecho-Technik vorgestellt, welche für den Einsatz in der MR-Mammographie sowie zur Untersuchung von Kleintieren optimiert wurde. Desweiteren sind Anwendungen dieser Meßtechnik im Tier und Patienten gezeigt.

4.1 Meßtechnik

Der Einsatz einer Meßtechnik in der dynamischen MRT mit pharmakokinetischer Datenauswertung erfordert die Optimierung folgender Punkte: Zeitauflösung, Ortsauflösung, Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) und lineare Abhängigkeit zwischen Signal und Kontrastmittelkonzentration. In den folgenden zwei Unterabschnitten ist dargestellt, wie die Meßtechnik auf die Anwendung an Kleintieren sowie den Einsatz in der MR-Mammographie angepaßt wurde.

4.1.1 Adaption auf Kleintiere

Die Untersuchung von Kleintieren erfordert neben einer auf das Körpervolumen angepaßten Spule ein kleines Gesichtsfeld (Field of view, FoV) und dünne Schichten. Dabei ist die maximal erreichbare Ortsauflösung limitiert durch die Meßzeit und das Signal-Rausch-Verhältnis. Denn mit zunehmender Ortsauflösung verlängert sich die Meßzeit und die dynamischen Daten werden mit einer geringeren Zeitauflösung aufgenommen. Gleichzeitig verringert sich das Signal-Rausch-Verhältnis mit abnehmender Voxelgröße[1]. Geringe Zeitauflösung und hohes SNR sind jedoch in der dynamischen MRT entscheidende Bedingungen, damit eine genaue und zuverlässige Datenauswertung mit pharmakokinetischen Modellen möglich ist.

4.1.1.1 Meßzeit und Zeitauflösung

Bei den gegebenen Randbedingungen eines minimalen FoV = (20×20) mm^2 und einer Bildmatrix von MAT = 64×64 wurden die Echozeit TE und die Repetitionszeit TR minimiert. Den limitierenden Faktor bildete dabei die maximale Gradientenanstiegszeit (slew rate) von (25 mT/600 µs). Bei geringen Repetitionszeiten (TR $\leq$ 100

[1]Voxel = Volumenelement, analog zu Pixel = Bildelement

ms) und Aufnahme weniger Schichten war die Verwendung von Spoiler-Gradienten notwendig. Wie Abb. 4.1a zeigt, entstehen ohne Spoiling Artefakte, wenn die Transversalmagnetisierung vor Beginn einer HF-Anregung nicht komplett zerfallen ist. Durch Schalten von Spoilergradienten wird die Transversalmagnetisierung nach jeder Datenaufnahme komplett zerstört. Abb. 4.1b zeigt die gleiche Aufnahme wie a) allerdings mit zusätzlichem Spoilergradienten. Beide Bilder wurden mit den gleichen Parametern aufgenommen: TR/TE/α = 100 ms/6,5 ms/90°.

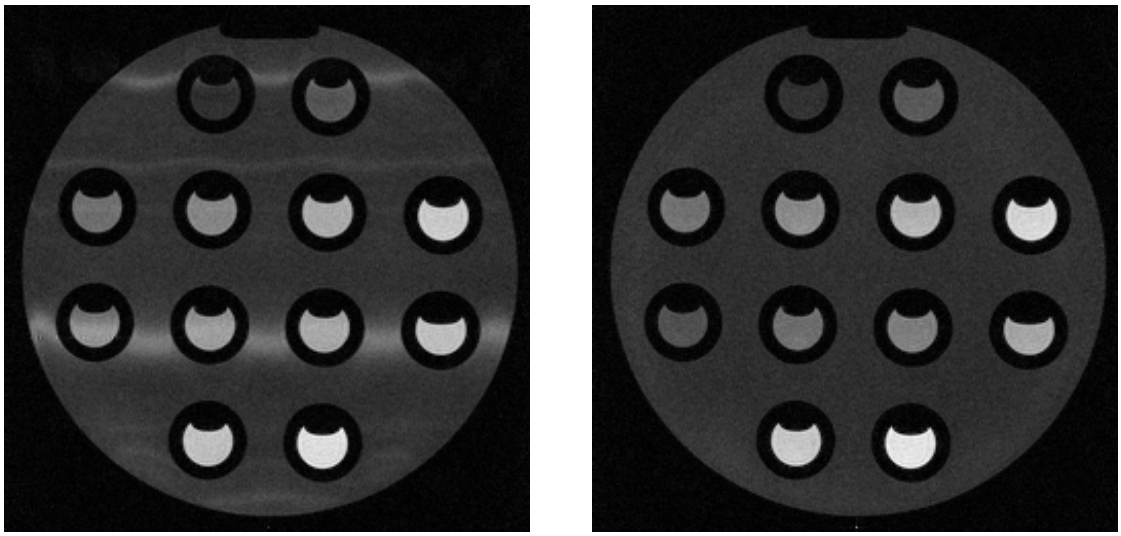
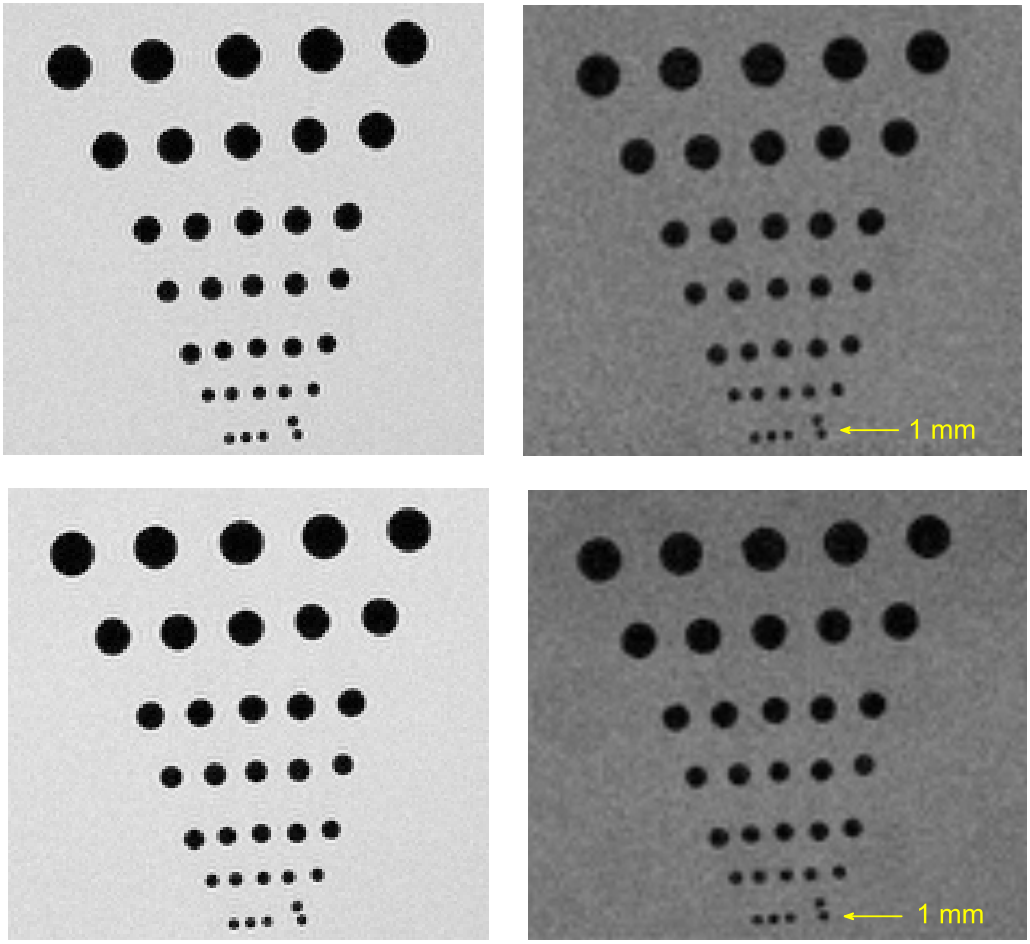


Abb. 4.1: Spoiling. Das T_1-Phantom wurde beide Male mit der auf kleines FoV optimierten FLASH-Sequenz aufgenommen: TR/TE/α = 100 ms/6,5 ms/90°. Während das linke Bild, welches ohne Spoilergradient aufgenommen wurde, aufgrund von verbleibender Transversalmagnetisierung Artefakte zeigt, konnten diese durch Hinzufügen eines Spoilergradienten (rechts) eliminiert werden. (Die Fensterung der Bilder ist gleich.)

Die gespoilte FLASH-Sequenz hat bei Aufnahme einer Schicht eine minimale Repetitionszeit von TR = 24 ms und eine Echozeit von TE = 6,5 ms. Für die Aufnahme von 4 Schichten erhöht sich wegen der segmentierten k-Raum-Auslese (s. 3.3.2) das minimale TR auf 94 ms, bei 6 Schichten auf 141 ms. Bei einer 64×64-Matrix ergibt sich daraus eine Meßzeit von Δt = 1,6 s (1 Schicht), Δt = 6,1 s (4 Schichten) bzw. Δt = 9,2 s (6 Schichten).

4.1.1.2 Räumliche Auflösung

Mit Hilfe eines Stäbchenphantoms, welches aus mehreren Reihen von Plexiglasstäbchen unterschiedlichen Durchmessers und Abstandes besteht, wurde die reale räumliche Auflösung der FLASH-Sequenz gemessen. Aufgrund der Größe des Phantoms mußte das FoV = (135×135) mm^2 gesetzt werden. Bei der für dieses Gesichtsfeld maximal möglichen Bildmatrix von MAT = 256 256 wird eine Auflösung von (0,5×0,5) mm^2 erwartet. Die Phantomaufnahme der FLASH-Sequenz wurde mit der einer hochauflösenden Spinecho-Sequenz von Siemens (FoV=(195×195)mm^2, MAT=512×512) verglichen, dessen tatsächliche Auflösung (0,4×0,4) mm^2 betrug.



(a) Spinecho-Sequenz (Siemens) (b) FLASH-Sequenz

Abb. 4.2: Räumliche Auflösung. Ausschnitte aus der Aufnahme des Stäbchenphantoms mit a) einer hochauflösenden Spinecho-Sequenz von Siemens (FoV=(195×195)mm^2, MAT=512×512) und b) der gespoilten FLASH-Sequenz (FoV=(135×135)mm^2, MAT=256×256). Die obere Reihe zeigt die Auflösung in Phasenkodierrichtung (=Rechts-links-Richtung), während die untere Reihe die Auflösung in Readoutrichtung (=Rechts-links-Richtung) zeigt. Der Vergleich zeigt, daß die Auflösung der FLASH-Sequenz annähernd der tatsächlichen Auflösung von (0,4×0,4)mm^2 der hochauflösenden Sequenz entspricht. (Der Durchmesser der Stäbchen einer Reihe ist gleich ihrem Abstand (v.o.n.u.): 5 mm, 4 mm, 3 mm, 2,5 mm, 2 mm, 1,5 mm und 1 mm)

Abb. 4.2 zeigt die jeweiligen Aufnahmen zur Bestimmun der räumlichen Auflösung in Phasenkodierrichtung (obere Reihe) und Readoutrichtung (untere Reihe). Das kleinste Plexiglasstäbchen weist einen Durchmesser von 1 mm auf. Aufgrund eines verschobenen Röhrchens in der untersten Reihe (Abstand = Durchmesser = 1 mm) besaßen zwei Stäbchen einen Abstand, der kleiner als 1 mm ist. Aus der Gegenüberstellung von Spinecho-Aufnahme mit einer tatsächlichen Auflösung von (0,4×0,4) mm^2 und FLASH-Aufnahme bei kleinster Stäbchengröße von 1 mm erhält man für die tatsächliche Auflösung Δx der FLASH-Sequenz

$$(0,4 \times 0,4)\,\mathrm{mm}^2 < \Delta x < (1,0 \times 1,0)\,\mathrm{mm}^2$$

Dies stimmt mit der erwarteten Auflösung von (0,5×0,5) mm^2 überein.

4.1.1.3 Signal-Rausch-Verhältnis

Das Signal-Rausch-Verhältnis wurde im Phantom für fünf verschiedene Kontrastmittelkonzentrationen untersucht. Da das Signal-Rausch-Verhältnis von der verwendeten Spule abhängt, wurde diese Messung in der später für die Tierexperimente verwendeten Spule (s. Abb. 3.11) durchgeführt. Untersucht wurden die Konzentrationen C_{KM} = 0; 0,1; 0,4; 0,6 und 0,8 mmol/l (Omniscan® in 0,9 % NaCl) mit den in Tab. 3.4 angegebenen T_1-Zeiten, da diese den im Tierexperiment erwarteten Bereich abdecken. Mit der FLASH-Sequenz (TR/TE/α = 100 ms/6,5 ms/90°) wurde eine Aufnahme der Phantomröhrchen gemacht und dessen Signalintensitäten bestimmt. Zusätzlich wurde außerhalb des Bildes eine ROI im Rauschen plaziert, für die Signalintensität und Standardabweichung bestimmt wurde. Das SNR wurde berechnet, indem die Signalintensität der verschiedenen Kontrastmittelkonzentrationen durch die Standardabweichung der Rausch-ROI geteilt wurde:

$$\mathrm{SNR}(C_{KM}) = \frac{S(C_{KM})}{\mathrm{STABW}_{\mathrm{Rauschen}}}$$

Mit der auf ein kleines FoV optimierten gespoilten FLASH-Sequenz erreicht man im Phantom für den untersuchten Kontrastmittelbereich Signal-Rausch-Verhältnisse zwischen 140 und 600 (s. Tab. 4.1).

C_{KM} [mmol/l]	0,0	0,1	0,4	0,6	0,8
SNR	143	243	420	481	602

Tab. 4.1: Signal-Rausch-Verhältnis. In dem mit der FLASH-Sequenz in der Tierspule aufgenommenen MR-Bild wurde das SNR mittels Division der Signalintensitäten verschiedener Kontrastmittelkonzentrationen (Omniscan® in 0,9% NaCl) durch die Standardabweichung der Rausch-ROI berechntet.

4.1.1.4 Signallinearität

Zur Datenauswertung mit einem pharmakokinetischen Modell muß zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration ein linearer Zusammenhang bestehen (s. 3.5.1). Da dies nicht für alle Sequenztypen und Protokollparametert gegeben ist, wurde eine Phantommessung mit der entwickelten FLASH-Technik durchgeführt. Untersucht wurden die gleichen Konzentrationen wie im vorangegangenen Abschnitt 4.1.1.3. Die zur SNR-Bestimmung bestimmten Signalintensitäten wurden dazu auf das Signal bei C_{KM} = 0 mmol/l normiert und in abhängigkeit der Kontrastmittelkonzentration graphisch aufgetragen (s. Abb.4.3). Mittels linearer Regression wurde

eine Ausgleichsgerade bestimmt, deren Steigung 4,1 l/mmol betrug. Das hohe Bestimmtheitsmaß R^2=0,97 zeigt, daß die Signallinearität für Repetitionszeiten TR $\leq$ 100 ms in diesem Konzentrationsbereich gegeben ist.

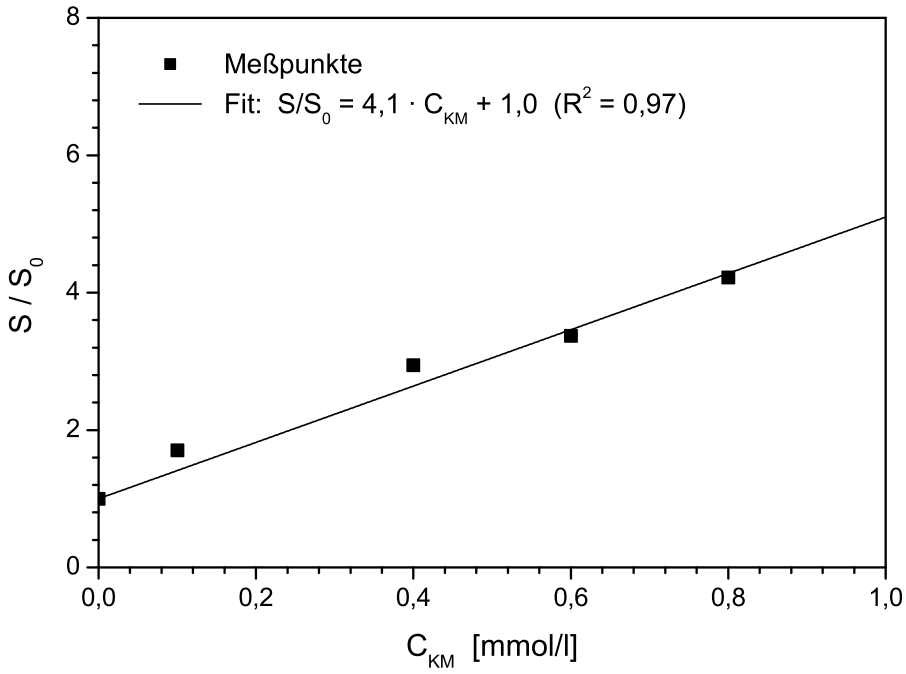


Abb. 4.3: Signallinearität. Die Signalintensitäten aus der SNR-Bestimmung (s. 4.1.1.3) wurden auf das Signal von C_{KM} = 0 mmol/l normiert und graphisch aufgetragen. Mittels linearer Regression wurde eine Ausgleichsgerade bestimmt und somit die Signallinearität nachgewiesen. (Die Standardabweichung ist kleiner als die Symbolgröße.)

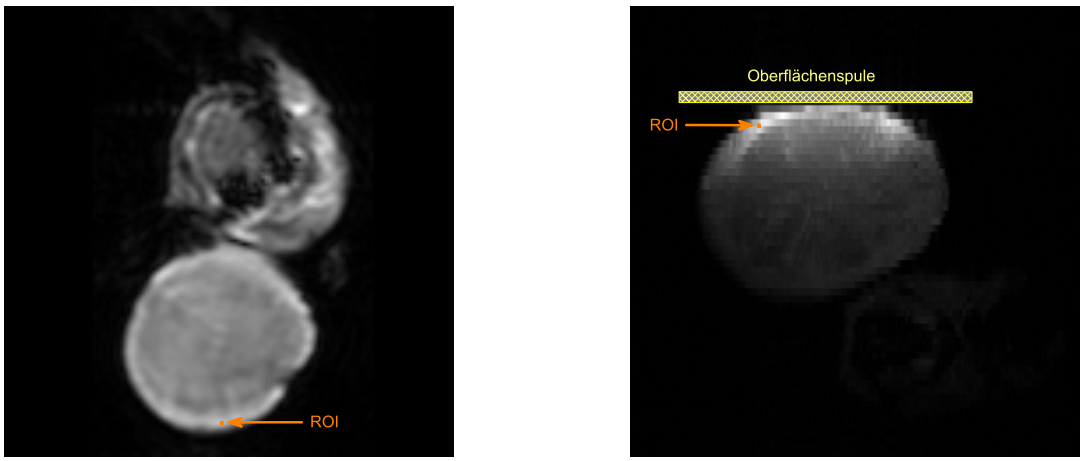
4.1.1.5 Vergleich von 1,5 T und 4,7 T

Im folgenden Experiment wurden die Vor- und Nachteile der dynamischen MRT für den Einsatz der FLASH-Technik bei der höheren Feldstärke 4,7 T untersucht. Das Augenmerk lag dabei auf der Stabilität der Datenauswertung. Als Maß für die Güte der Auswertung wurde die Abweichung der gemessenen Datenpunkte von der an die Modellformel gefitteten Kurve untersucht:

$$\chi^2 = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\left(\frac{y_i - y_{\mathrm{fit},i}}{y_0}\right)^2 \tag{4.1}$$

Während y_i die gemessene Signalintensität des i-ten von insgesamt N Meßpunkten ist, ist $y_{\mathrm{fit},i}$ die mittels Datenanpassung an das Zweikompartimentemodell bestimmte Signal. Eine Normierung auf den ersten Präkontrastwert y_0 wurde vorgenommen, da die beiden Messungen auf verschiedenen Systemen mit unterschiedlichen Spulen aufgenommen wurden.
Die Stabiltität der Datenauswertung verschlechtert sich und führt damit zu einer

Erhöhung von χ^2, wenn Zeitauflösung oder SNR abnehmen. Bei höheren Feldstärken nimmt einerseits das SNR in T_1-gewichteten Bildern zu [Haa99]. Andererseits muß zum Erreichen der gleichen T_1-Wichtung wie bei 1,5 T eine längere Repetitionszeit TR gewählt werden, denn mit zunehmender Feldstärke nimmt auch die longitudinale Repetionszeit T_1 zu. Dies hat jedoch zur Folge, daß die Zeitauflösung der Daten bei höheren Feldstärken schlechter ist. Im folgenden wurde eine Ratte mit Tumor untersucht, um zu untersuchen, wie sich χ^2 zwischen 1,5 T und 4,7 T verhält.
Die dynamische MRT bei 1,5 T erfolgte an einem Ganzkörper-MR-Tomographen unter Verwendung einer Volumenspule. Die Messung bei 4,7 T wurde an einem Tier-MR-Tomographen unter Verwendung einer Oberflächenspule durchgeführt. Beide Male wurde die FLASH-Technik mit den in 3.4.1.2 angegebenen Protokolleinstellungen verwendet. Die Repetitionszeit TR wurde für die Messung bei 4,7 T so gewählt, daß der Parameter Amplitude A ähnliche Werte wie bei der 1,5 T-Messung ergibt (s. Gl. 3.18).



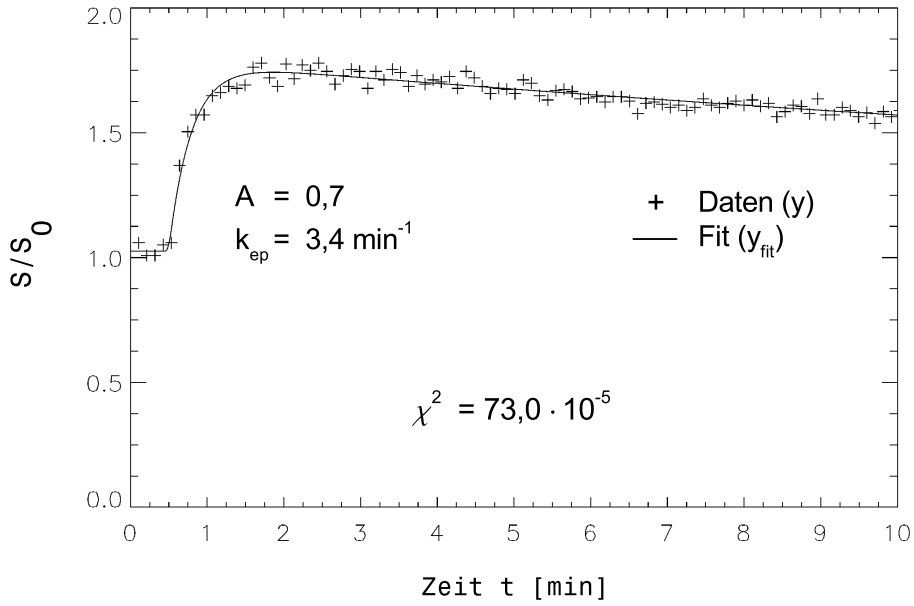
(a) 1,5 T (Volumenspule)

(b) 4,7 T (Oberflächenspule)

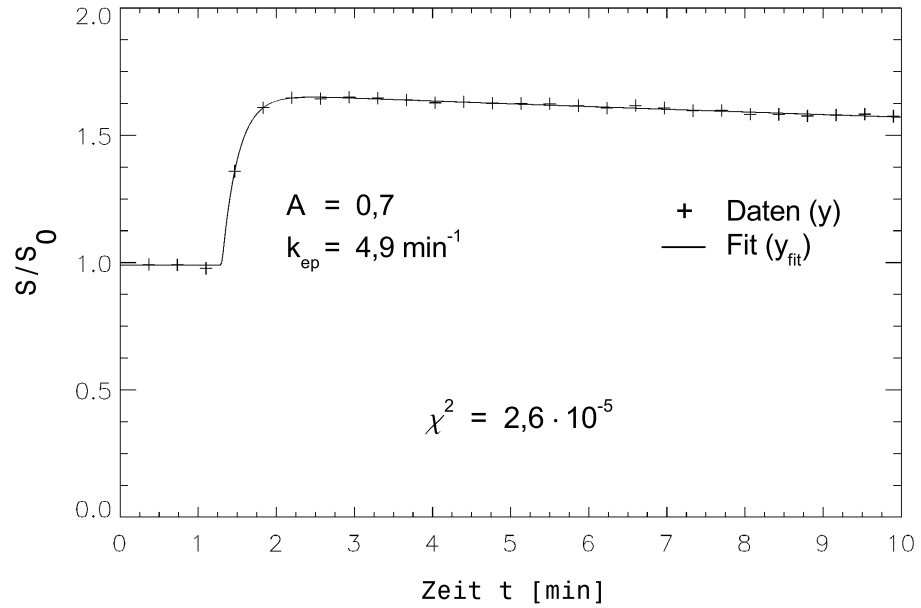
Abb. 4.4: Auswerteschicht. Die für den Vergleich ausgewertete Schicht, aufgenommen mit a) einer Volumenspule bei 1,5 T und b) einer Oberflächenspule bei 4,7 T, zeigt den Tumor einer Ratte. In beiden Bildern wurde die ROI im Tumorrand (Pfeil) plaziert. Dieser zeigte eine gleichmäßige Kontrastmittelanreicherung und war in beiden Bildern zu sehen. So konnte trotz unterschiedlicher Schichtpositionierung die gleiche Struktur für den Vergleich herangezogen werden.

Abb. 4.4 zeigt eine Schicht des Tumors, der als Hautsack am Nacken des Tieres hing (s. Abb. 3.10), aufgenommen bei a) 1,5 T und b) 4,7 T. Aufgrund der Beweglichkeit des Hautsacks sowie der Verwendung verschiedener Spulen war die Schichtpositionierung in beiden Messungen unterschiedlich. Um trotzdem einen direkten Vergleich vornehmen zu können, wurde in beide Bilder eine ROI in den Tumorrand (Pfeil) gelegt, der eine gleichmäßige Kontrastmittelanreicherung zeigte.

Die in den ROIs gemessenen Signal-Zeit-Verläufe sind in Abb. 4.5 dargestellt, wobei mit der FLASH-Technik eine Zeitauflösung von a) $\Delta t = 6{,}4$ s bei 1,5 T und b) $\Delta t = 22{,}0$ s bei 4,7 T erreicht wurde.



(a) Zeitauflösung = 6,4 s (1,5 T)

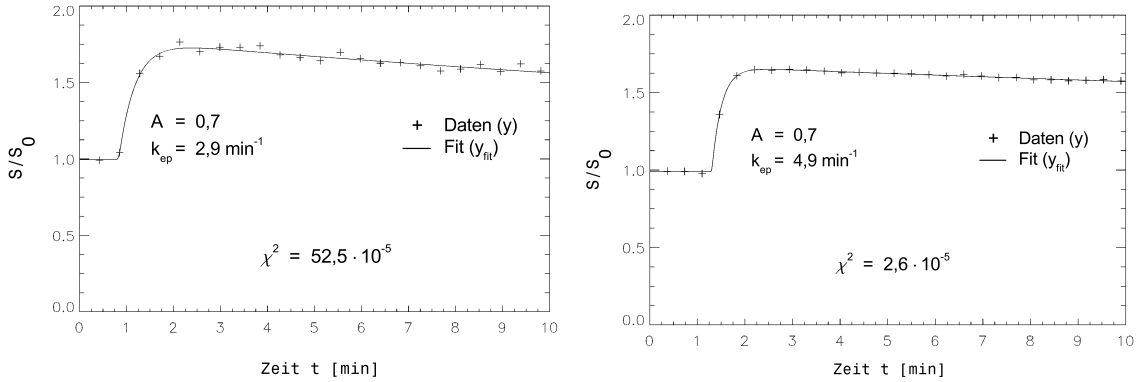


(b) Zeitauflösung = 22,0 s (4,7 T)

Abb. 4.5: Direkter Vergleich. Gemessene Signal-Zeit-Verläufe mit an das Zweikompartimentemodell gefitteter Kurve der in Abb. 4.4 eingezeichneten ROI des Tumorrands für a) 1,5 T und b) 4,7 T.

Bei 1,5 T betrug $\chi^2 = 73{,}0 \cdot 10^{-5}$ und war damit 28-fach größer als das bei 4,7 T ($\chi^2 = 2{,}6{,}0 \cdot 10^{-5}$).

Im nächsten Schritt wurde der Einfluß der Zeitauflösung auf die Stabilität der Datenauswertung eliminiert, indem für die bei 1,5 T aufgenommenen Daten eine Mittelung



(a) Zeitauflösung = 25,6 s (1,5 T)

(b) Zeitauflösung: 22,0 s (4,7 T)

Abb. 4.6: Vergleichbare Zeitauflösung. Während a) den über jeweils vier Meßpunkte gemittelten Signal-Zeit-Verlauf der ROI aus Abb. 4.4 zeigt, ist in b) der bei 4,7 T tatsächlich gemessene Signal-Zeit-Verlauf dargestellt.

über jeweils vier Meßpunkte vorgenommen wurde. Dadurch ergab sich mit $\Delta t = 25{,}6$ s eine vergleichbare Zeitauflösung wie bei 4,7 T ($\Delta t = 22{,}0$ s). Das 20-fach höhere $\chi^2 = 52{,}5 \cdot 10^{-5}$ bei 1,5 T gegenüber der 4,7 T-Messung zeigt, daß die Stabilität der Datenauswertung von dem besseren SNR bei höheren Feldstärken profitiert. Der in diesem Fall beobachtete geringe Einfluß der Zeitauflösung auf die Stabilität der Auswertung hängt stark von der Geschwindigkeit der Kontrastmittelanreicherung ab. Für sehr schnell anreichernde Gewebe, z.B. hochgradig maligne Tumoren, ist die geringere Zeitauflösung bei höheren Feldstärken ein limitierender Faktor für eine stabile Datenauswertung.

4.1.1.6 Resümee

Für dynamische MRT im Tiermodell wurde eine FLASH-Sequenz entwickelt, deren räumliche Auflösung (0,5×0,5×2,0) mm^3 beträgt. Durch den Einsatz von Spoilergradienten ist die artefaktfreie Aufnahme einer einzelnen Schicht bei einer Zeitauflösung von $\Delta t = 1{,}6$ s möglich. Weiterhin erreicht die FLASH-Technik bei Verwendung einer auf Kleintiere angepaßten Volumenspule ein hohes SNR. Auch die Signallinearität ist bei Kontrastmittelkonzentrationen zwischen 0 und 0,8 mmol/l für TR $\leq$ 100 ms gegegen. Der Einsatz der FLASH-Technik auf 4,7 T Tier-MR-Tomographen ist möglich und führt aufgrund des besseren Signal-Rausch-Verhältnisses zu einer stabileren Datenauswertung.

4.1.2 Adaption an die MR-Mammographie

Bei der MR-Mammographie werden in der zeitlich hochaufgelösten dynamischen MRT 2D-Sequenzen eingesetzt. Sie ist eine Mehrschichttechnik, mit der die gesamte Brust bei transversaler Schichtorientierung untersucht wird. Zur Differenzierung maligner und beniger Tumoren ist eine Ortsauflösung von wenigen Millimetern erforderlich. Damit das SNR bei hoher Ortsauflösung und geringer Schichtdicke noch ausreichend hoch ist, um die Daten stabil an ein pharmakokinetisches Modell anzupassen, wurde eine auf der FLASH-Sequenz basierte Meßtechnik entwickelt. Im folgenden Unterabschnitt wird die neue Meßtechnik anhand der bereits erwähnten Faktoren Zeitauflösung, Ortsauflösung, Signal-Rausch-Verhältnis und Signallinearität untersucht und mit der am DKFZ in der MR-Mammographie eingesetzten SR-TFL-Technik verglichen. Letztere wird in der zeitlich hochaufgelösten dynamischen MRT eingesetzt, weist aber aufgrund der sehr hohen Zeitauflösung nur ein geringes SNR auf. Die Ortsauflösung von (3,0×2,0) mm^2 sowie die Schichtdicke von 6 mm der SR-TFL-Technik konnten nicht weiter verbessert werden, da dies eine Verringerung des SNRs mit sich gebracht hätte. Eine stabile Datenauswertung ist dann nicht mehr gewährleistet. Daher wurde als Ansatz die Verwendung einer FLASH-Sequenz gewählt und die Auswirkungen der daraus resultierenden Verschlechterung der Zeitauflösung untersucht.

4.1.2.1 Meßzeit und Zeitauflösung

Unter Annahme der Randbedingung, ein minimales FoV = (310×310) mm^2 bei einer isotropen Bildmatrix MAT = 256×256 zu erreichen, wurden die Echozeit TE und die Repetitionszeit TR minimiert. Den limitierenden Faktor bildete dabei die maximale Gradientenanstiegszeit (slew rate) von (25 mT/600 µs). Da die MR-Mammographie eine Mehrschichttechnik ist, wird durch den Einsatz einer segmentierten FLASH-Sequenz (s. 3.3.2) die minimale Repetitionszeit TR durch die Anzahl der Schichten bestimmt. Die SR-TFL-Technik ist dagegen eine Single-shot-Technik (s. 3.3.1), bei der die Schichten nacheinander aufgenommen werden. Um eine Gesamtdicke von etwa 90 mm abzudecken, werden bei der SR-TFL-Technik 15 Schichten à 6 mm aufgenommen, während bei der FLASH-Technik aufgrund der geringeren Schichtdicke von 4 mm 22 Schichten benötigt werden. Diese Schichtzahl hat bei der FLASH-Technik zur Folge, daß das minimale TR = 168 ms beträgt, während die minimale Repetitionszeit bei der SR-TFL-Technik unabhängig von der Schichtzahl TR=10 ms gewählt werden kann. Für die Aufnahmezeit einer einzelnen Schicht ergibt sich daraus 1,5 s bei der SR-TFL- und 43 s bei der FLASH-Technik. Dagegen unterscheidet sich die Aufnahmezeit für alle Schichten, und damit die Zeitauflösung, nicht so gravierend. Aufgrund der k-Raum-Segementierung beträgt sie bei der FLASH-Technik ebenfalls 43 s und bei der SR-TFL-Technik, durch die Anzahl der Schichten festgelegt, 23 s. Auch wenn sich die Meßzeit für ein Bild bei beiden Techniken sehr stark unterscheidet, wird der Unterschied geringer, wenn mehrere Schichten aufgenommen werden. Daß sich die beiden Techniken in der Zeitauflösung um etwa den Faktor 2 unterscheiden, liegt daran, daß bei der SR-TFL-Technik nur eine 128×256-Matrix aufgenommen wird, während bei der FLASH-Technik eine isotrope 256×256-Matrix gewählt wurde. Dies ist bei der SR-TFL-Technik nicht möglich, da es eine Single-shot-Technik ist und das Signal bei Aufnahme höherer k-Raum-Zeilen schon zerfallen

ist.

4.1.2.2 Räumliche Auflösung

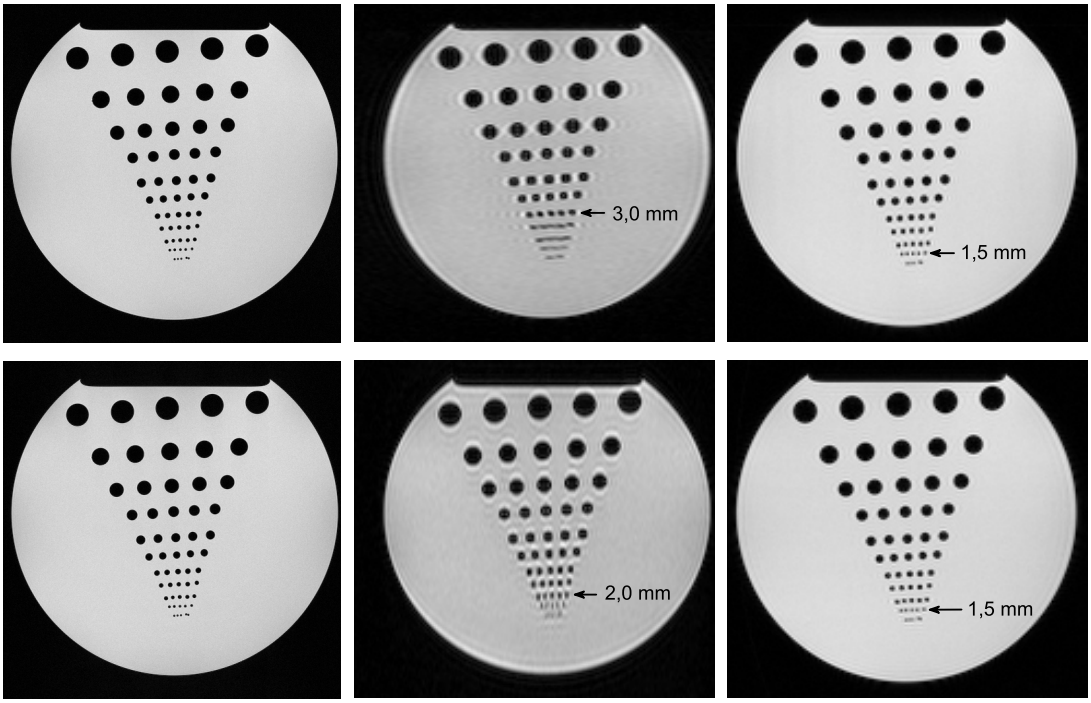
Die räumliche Auflösung wurde mit Hilfe eines Stäbchenphantoms ermittelt, das 10 Reihen mit je fünf Plexiglasstäbchen enthält. Abb. 4.7 zeigt die Aufnahme des Phantoms mit a) einer hochaufgelösten Spinecho-Sequenz (Siemens), b) der SR-TFL-Sequenz und c) der FLASH-Sequenz. In der oberen Reihe wurde die Auflösung in Phasenkodierrichtung (Rechts-links-Richtung) und in der unteren die in Readoutrichtung (Rechts-links-Richtung) untersucht. Die Spinecho-Sequenz hatte eine bekannte Auflösung von (0,4×0,4) mm^2. Bei der SR-TFL-Technik war bei einem FoV = (320×320) mm^2 und einer 128×256-Matrix eine Auflösung von (2,5×1,3) mm^2 erwartet worden. Gemessen wurden dagegen nur eine tatsächliche Auflösung von (3,0×2,0) mm^2 (s. Pfeile). Für die FLASH-Technik betrug die gemessene Ortsauflösung (1,5×1,5) mm^2, was nur wenig schlechter war als die bei einem FoV = (310×320) mm^2 und einer Bildmatrix MAT = 256×256 erwarteten Auflösung von (1,2×1,2) mm^2.
Die FLASH-Technik weist daher in Phasenkodierrichtung eine 2-mal und in Readoutrichtung eine 1,3-mal höhere Ortsauflösung als die SR-TFL-Technik auf. Auch die Schichtdicke ist bei der FLASH-Technik mit 4 mm dünner als die 6 mm bei der SR-TFL-Technik. In Tab. 4.2 sind erwartete und tatsächliche Auflösungen beider Techniken gegenübergestellt.

Sequenz	Auflösung [mm^2]		Schichtdicke [mm]
	erwartete	tatsächliche	
SR-TFL	(2,5×1,3)	(3,0×2,0)	6
FLASH	(1,2×1,2)	(1,5×1,5)	4

Tab. 4.2: Räumliche Auflösung. Gegenüberstellung von erwarteter und tatsächlicher Ortsauflösung sowie der Schichtdicken beider Meßtechniken

4.1.2.3 Signal-Rausch-Verhältnis

Das SNR wurde für beide Techniken, FLASH und SR-TFL, bestimmt und miteinander verglichen. Dazu wurde das T_1-Phantom mit der FLASH- sowie mit der SR-TFL-Sequenz aufgenommen. Für die Kontrastmittelkonzentrationen (Omniscan® in 0,9 % NaCl) C_{KM} = 0; 0,1; 0,2; 0,3; 0,5 und 0,7 mmol/l des T_1-Phantoms (T_1-Zeiten s. Tab.3.4) wurden die Signalintensitäten bestimmt und durch die Standardabweichung der Rausch-ROI geteilt. Letztere wurde außerhalb des Bildobjektes plaziert, wobei darauf geachtet wurde, daß sie frei von Artefakten war. Die SNR-Werte für beide Techniken sind in Tab.4.3 aufgelistet. Aus ihnen ergibt sich, daß das SNR bei



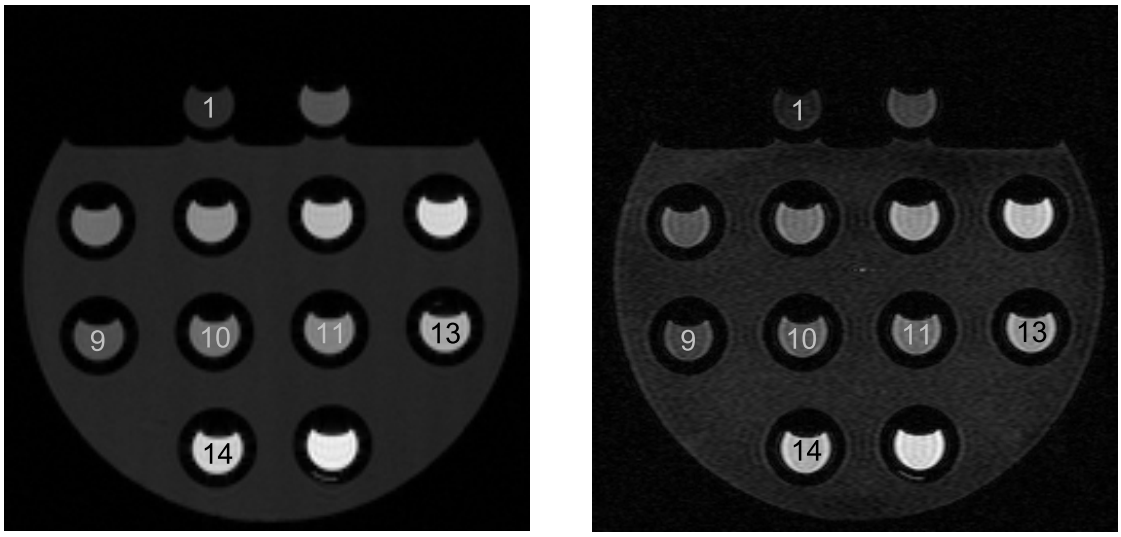
(a) Spinecho-Sequenz (b) SR-TFL-Sequenz (c) FLASH-Sequenz

Abb. 4.7: Räumliche Auflösung. Ausschnitte aus der Aufnahme des Stäbchenphantoms mit a) einer hochauflösenden Spinecho-Sequenz von Siemens ((0,4×0,4) mm^2), b) der SR-TFL-Sequenz (FoV=(320×320)mm^2, MAT=128×256) und c) der FLASH-Sequenz (FoV=(310×310)mm^2, MAT=256×256). Die obere Reihe zeigt die Auflösung in Phasenkodierrichtung und die untere die in Readoutrichtung. Pfeile zeigen die gerade noch auflösbaren Reihen, woraus die tatsächliche Auflösung abgeleitet wurde. (Der Durchmesser der Stäbchen einer Reihe ist gleich ihrem Abstand (v.o.n.u.): 13 mmm, 10 mm, 8 mm, 6 mm, 5 mm, 4 mm, 3 mm, 2,5 mm, 2 mm, 1,5 mm und 1 mm.)

der FLASH-Technik im Phantom im Mittel fünfmal höher ist als bei der SR-TFL-Technik.

4.1.2.4 Signallinearität

Nachdem in 3.5.1.4 bereits rechnerisch gezeigt wurde, daß mit der FLASH-Technik ein linearer Zusammenhang zwischen Signal und Kontrastmittelkonzentration bis 0,7 mmol/l erreicht werden kann, wurde dies experimentell im Phantomexperiment überprüft. Dazu wurden die bereits in 4.1.2.3 bestimmten Signalintensitäten der Konzentrationen C_{KM} = 0; 0,1; 0,2; 0,3; 0,5 und 0,7 mmol/l des Kontrastmittels Omniscan® auf das Signal von C_{KM} = 0 mmol/l normiert. Abb. 4.9 zeigt den dazugehörigen Graphen. Mittels linearer Regression wurde eine Ausgleichsgerade bestimmt, dessen Steigung für die FLASH-Sequenz 6,6 l/mmol und bei der SR-TFL-Sequenz 7,0 l/mmol betrug. Man erkennt in Abb. 4.9, daß die Signalkurve sowohl für die FLASH- als auch für die SR-TFL-Sequenz nicht mehr linear sondern schon deutlich exponentiell verläuft. Je stärker die Annahme $\alpha_{KM} \cdot C_{KM} \cdot TR \ll 1$



(a) FLASH-Sequenz (b) SR-TFL-Sequenz

Abb. 4.8: Signal-Rausch-Verhältnis. Das SNR wurde anhand verschiedener Konzentrationen des Kontrastmittels Omniscan® für die a) FLASH- und b) SR-TFL-Sequenz bestimmt, indem die Signalintensitäten der ROIs Nr. 1, 9, 10, 11, 13 und 14 des T_1-Phantoms (s. Tab. 3.4) durch die Standardabweichung der Rausch-ROI geteilt wurden.

Omniscan® C_{KM} [mmol/l]		0,0	0,1	0,2	0,3	0,5	0,7
ROI-Nr. des T_1-Phantoms		1	9	10	11	13	14
SNR	SR-TFL	10	20	27	33	46	55
	FLASH	54	109	150	180	233	286
$\frac{\text{SNR(FLASH)}}{\text{SNR(SR-TFL)}}$		5,4	5,5	5,5	5,5	5,1	5,2

Tab. 4.3: SNR-Werte. Signal-Rausch-Verhältnisse der in Abb. 4.8 ausgewählten ROIs. Das SNR ist für die FLASH-Sequenz im Mittel 5-mal höher als bei der SR-TFL-Sequenz.

aus Gl. 3.25 verletzt ist, desto deutlicher tritt dieser Effekt auf (s. 3.5.1.4). Da die Repetitionszeit der FLASH-Sequenz mit TR = 168 ms etwas länger ist als die entsprechende Zeit TI = 125 ms der SR-TFL-Sequenz, ist die Abweichung von der Linearität bei der FLASH-Sequenz auch etwas ausgeprägter. Da dieser Effekt bei den in-vivo auftretenden Konzentrationen von $C_{KM} \leq 0{,}5$ mmol/l [Hof95a] noch vernachlässigbar ist, kann für die FLASH-Sequenz in diesem Konzentrationsbereich eine Signallinearität zugrunde gelegt werden.

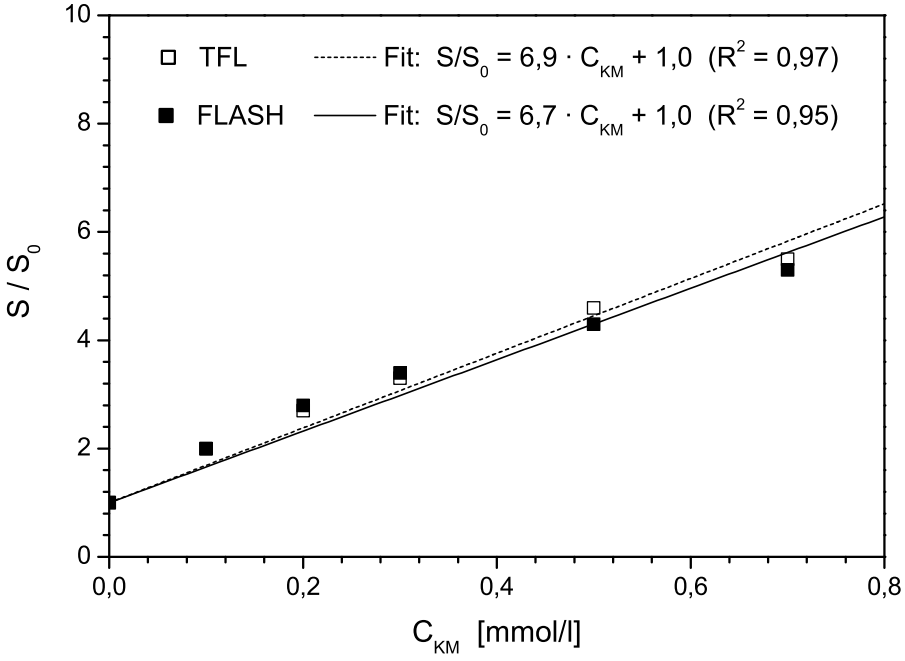


Abb. 4.9: Signallinearität. Die Signalintensitäten aus der SNR-Bestimmung (s. 4.1.2.3) wurden auf das Signal von $C_{KM} = 0$ mmol/l normiert und graphisch augetragen. Mittels linearer Regression wurde eine Ausgleichsgerade bestimmt und anhand des Bestimmtheitsmaßes R^2 die Signallinearität überprüft. (Die Standardabweichung ist kleiner als die Symbolgröße.)

4.1.2.5 Stabilität der Datenauswertung

Die Daten der dynamischen MRT werden mit einem Levenberg-Marquardt-Algorithmus an das Zweikompartimentemodell (s. 3.5.1.1) angepaßt. Die Stabilität und Genauigkeit dieser Auswertemethode hängt vom Signal-Rausch-Verhältnis und der Zeitauflösung (Δt) der Daten sowie der Anzahl der Meßpunkte (N_{data}) ab. In Simulationen wurde untersucht, ob die Zeitauflösung der FLASH-Technik, die in der MR-Mammographie $\Delta t = 43$ s beträgt, ausreichend ist, um die Modellparameter A und k_{ep} stabil zu bestimmen. Außerdem wurde die minimale Anzahl der Meßpunkte ermittelt, um die Gesamtmeßzeit so gering wie nötig zu halten.

Simulation
Zunächst wurde durch Einsetzen vorgegebener Ausgangswerte für die Parameter A, k_{ep}, k_{el} und t_{lag} in Gl. 3.21 ein Testdatensatz mit bekannten Parameterwerten erzeugt. Die resultierende Signal-Zeit-Kurve wurde 1000 mal mit zufallsverteiltem, Gaußschen Rauschen überlagert. Anschließend wurden A, k_{ep}, k_{el} und t_{lag} für die „verrauschten“ Signal-Zeit-Verläufe mit Hilfe des Levenberg-Marquardt-Algorithmus bestimmt. Die 1000 A-k_{ep}-Paare wurden zusammen mit dem Ausgangswertepaar in Form eines 2-dimensionalen sowie 3-dimensionalen Histogramms dargestellt.

Wahl der Ausgangswerte
Die Simulationen erfolgten für Parameterwerte, die typischerweise in der MR-Mammographie vorkommen. Außerdem wurden Protokollparameter sowie SNR-Werte der FLASH- und SR-TFL-Technik verwendet, um die beiden Meßtechniken bezüglich der Stabiltät der Datenauswertung vergleichen zu können.

A und $\mathbf{k_{ep}}$ Für Amplitude und Ratenkonstante wurden nach [Hof95a] folgende Ausgangswerte gewählt: A = 1,0 und k_{ep} = 2,0 min^{-1}.

$\mathbf{k_{el}}$ Bei der renalen Eliminationskonstante k_{el} wurde die Annahme gemacht, daß die Kontrastmittelkonzentration im Blut in den ersten zehn Minuten nach Kontrastmittelinfusion durch eine monoexponentiell abfallende Kurve beschrieben werden kann [Hof95b]:

$$C_{KM}(t) = C_{KM}(t = 0) \cdot \exp^{-k_{el} \cdot t}$$

Da die Halbwertszeit des verwendeten Kontrastmittels für die Zirkulation im Blutkreislauf ca. $T_{1/2}$ = 90 min beträgt, kann k_{el} wie folgt abgeschätzt werden:

$$k_{el} = \frac{\ln(2)}{T_{1/2}} = 0,008 \text{min}^{-1}$$

$\mathbf{t_{lag}}$ Die Zeitspanne bis zum Beginn des Signalanstiegs, t_{lag}, war für die SR-TFL- und FLASH-Technik unterschiedlich. Dies lag an der Tatsache, daß die Kontrastmittelinfusion bei der SR-TFL-Methode mit Beginn der 5. Messung erfolgte, wohingegen das Kontrastmittel bei der FLASH-Technik aus Zeitersparnis bereits nach der 4. Messung erfolgte. Aus ersten dynamischen MRT-Messungen mit beiden Techniken in Patientinnen ergaben sich im Mittel die folgenden Zeiten: t_{lag} = 2,8 für die SR-TFL- und t_{lag} = 1,7 für die FLASH-Technik.

$\mathbf{\Delta t}$ und $\mathbf{N_{data}}$ Für die Zeitauflösung und die Anzahl der Messungen wurden die Werte aus den Meßprotokollen übernommen. Die Zeitauflösung beträgt bei der SR-TFL-Sequenz Δt = 23 s und bei der FLASH-Sequenz Δt = 43 s. Während bei der SR-TFL-Technik N_{data} = 32 Zeitpunkte [Hof95a] gemessen wurden, mußte die optimale Anzahl an Meßpunkten für die FLASH-Technik noch mit Hilfe der Simulation bestimmt werden.

SNR Für das SNR wurde der in-vivo bestimmte Wert des Drüsengewebes zugrunde gelegt, welcher bei der SR-TFL-Technik SNR = 24,5 und bei der FLASH-Technik SNR = 81,8 betrug (s. 4.3.1).

Alle für die Simulationen verwendeten Ausgangswerte sind in Tab. 4.4 zusammengefaßt.

	SR-TFL	FLASH
A	1,0	
k_{ep} [min^{-1}]	2,0	
k_{el} [min^{-1}]	0,008	
t_{lag} [min]	1,7	2,8
Δt [s]	23	43
N_{data}	32, 40, 50	10, 15, 18
SNR	24,5	81,8
τ [s]	60	

Tab. 4.4: Ausgangswerte. Zusammenstellung aller für die Simulationen verwendeten Ausgangswerte, mit denen die Stabilität der Parameterbestimmung von SR-TFL- und FLASH-Technik verglichen wurde.

Vergleich von SR-TFL und FLASH

Für die SR-TFL-Technik ergeben sich für ein SNR = 24,5 und N_{data} = 32 folgende Mittelwerte und Standardabweichungen für die Modellparameter: A = (0,97±0,18) und k_{ep} = (2,03±0,88) min^{-1}. Die Verteilung aller bestimmten Wertepaare ist in einem 2-dimensionalen Histogramm in Abb. 4.10 (links oben) gezeigt. Eine 3-dimensionale Darstellung der gleichen Daten in Abb. 4.11 (links oben) beinhaltet noch die zusätzliche Information, daß die Parameterbestimmung einige Male fehlgeschlagen ist. Dies ist der Fall, wenn $(A/k_{ep}) = (0,0)$ ausgegeben wird. Wie die anderen zwei Histogramme auf der linken Seite zeigen, konnte dieses Problem auch nicht durch Erhöhung der Anzahl der Meßzeitpunkte auf N_{data} = 40 (Abb. 4.11, Mitte) bzw. N_{data} = 50 (Abb. 4.11, unten) behoben werden.

Betrachtet man die Simulationsergebnisse der FLASH-Technik, für die ein SNR = 81,8 zugrunde gelegt wurde, zeigt sich, daß alle Parameterpaare bestimmt werden konnten (s. Abb. 4.11, rechts). Bei Annahme von N_{data} = 18, was etwa der Gesamtmeßzeit der derzeitigen MR-Mammographie entspricht, wurden für die Modellparameter folgende Mittelwerte und Standardabweichungen bestimmt: A = (1,00±0,12) und k_{ep} = (2,01±0,30) min^{-1}. Es fällt auf, daß zum einen die Genauigkeit der Parameterbestimmung höher ist als bei der SR-TFL-Technik. Aber auch die Standardabweichungen sind geringer, so daß die FLASH-Technik eine stabilere Parameterbestimmung zuläßt. Setzt man bei der FLASH-Technik die Anzahl der Meßpunkte auf N_{data} = 15 (s. Abb. 4.11, Mitte rechts) bzw. N_{data} = 10 (s. Abb. 4.11, oben rechts) herab, so streuen die Parameter A und k_{ep} erwartungsgemäß stärker um ihre Ausgangswerte. Da die Zeitauflösung der FLASH-Technik fast doppelt so schlecht war, wie die der SR-TFL-Technik, wird die stabile Parameterbestimmung auf das höhere SNR der FLASH-Technik zurückgeführt. Alle Daten sind in Tab. 4.5 zusammengestellt.

SR-TFL			FLASH		
Zeitpunkte	A	k_{ep} [min^{-1}]	A	k_{ep} [min^{-1}]	Zeitpunkte
32	0,97 ± 0,18	2,03 ± 0,88	1,20 ± 0,40	1,83 ± 0,87	10
40	0,96 ± 0,21	2,03 ± 1,09	1,03 ± 0,17	2,00 ± 0,40	15
50	0,96 ± 0,20	2,14 ± 1,39	1,00 ± 0,12	2,01 ± 0,30	18

Tab. 4.5: Simulationsergebnisse. Mittelwert und Standardabweichung der bestimmten Parameter unter Berücksichtigung verschiedener Anzahl von Meßpunkten für die SR-TFL- und FLASH-Technik im Vergleich

4.1.2.6 Resümee

Durch die Entwicklung und Optimierung einer FLASH-Sequenz für den Einsatz in der MR-Mammographie konnte die räumliche Auflösung von zuvor (3,0×2,0×6,0) mm^3 auf (1,5×1,5×4,0) mm^3 verbessert werden. Während sich die Zeitauflösung mit der FLASH-Technik von 23 s auf 43 s verschlechterte, konnte im Phantom ein 5-facher SNR-Gewinn erreicht werden. Trotz der etwas längeren Repetitionszeit TR = 168 ms bei der FLASH-Sequenz gegenüber der Recoveryzeit T_{REC} = 125 ms der SR-TFL-Technik konnte nur eine leicht höhere Abweichung von der Signallinearität beobachtet werden. Für die im Patienten auftretenden Konzentrationen nach einer Kontrastmittelinfusion von 60 s ist diese noch tolerabel. In Simulationen wurde schließlich gezeigt, daß bei Einsatz der FLASH-Technik aufgrund des SNR-Gewinns eine stabile Auswertung der Daten mit dem Zweikompartimentemodell gewährleistet ist.

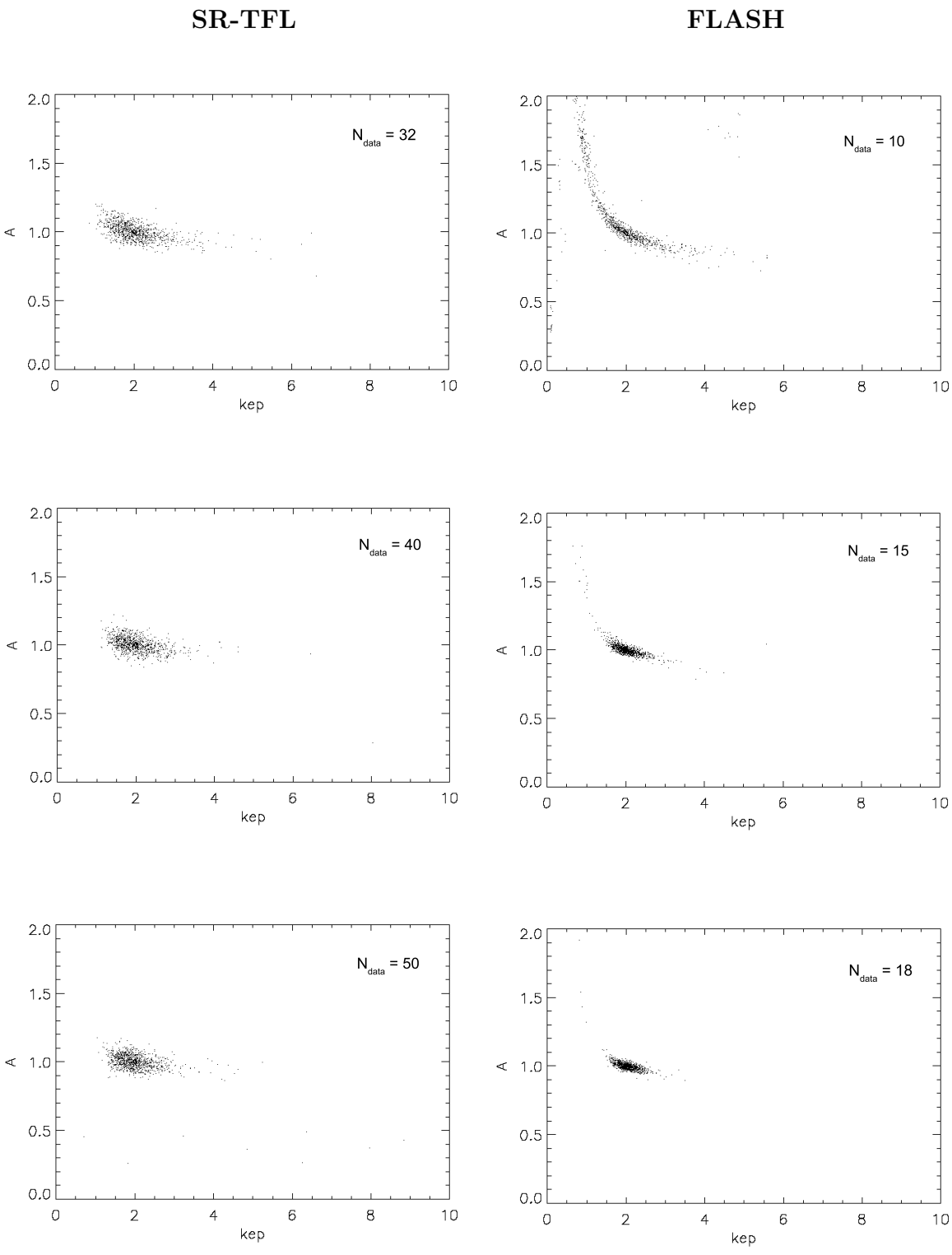


Abb. 4.10: 2D-Histogramme der A/k_{ep}-Paare. N_{data} ist die zugrunde gelegte Anzahl der Meßzeitpunkte, die übrigen Parameter sind in Tab. 4.4 angegeben.

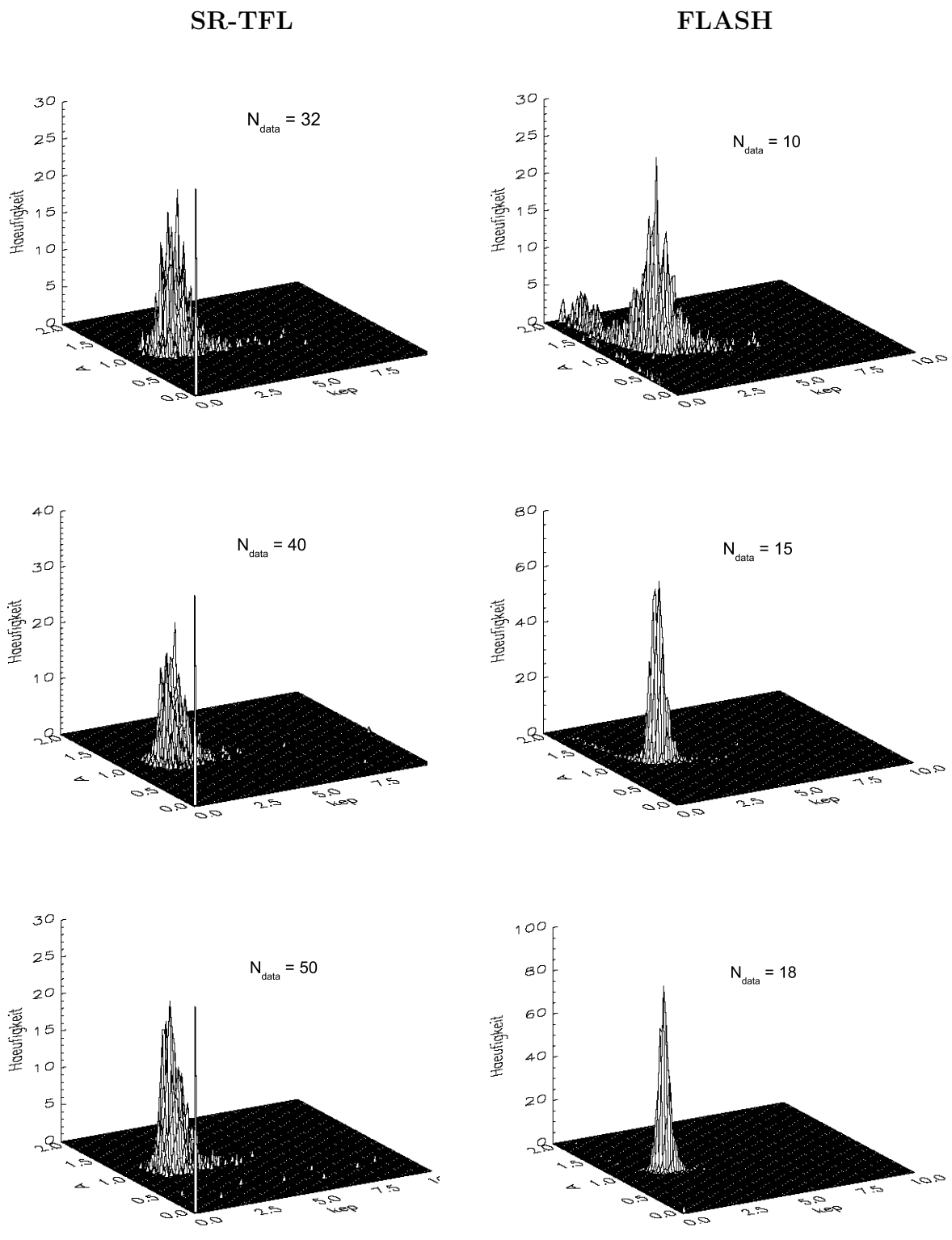


Abb. 4.11: 3D-Histogramme der A/k_{ep}-Paare. N_{data} ist die zugrunde gelegte Anzahl der Meßzeitpunkte, die übrigen Parameter sind in Tab. 4.4 angegeben. Schlägt die Parameterbestimmung fehl, wird (A,k_{ep}) = (0,0) ausgegeben. Während bei der SR-TFL-Technik etwa 3 % der Parameterbestimmungen fehlschlugen, war dies bei der FLASH-Technik nahezu nie der Fall.

4.2 Evaluation im Tiermodell

Nachdem die FLASH-Technik für die dynamische MRT in Kleintieren entwickelt und angepaßt worden war, kam sie in drei Experimenten unterschiedlicher Zielsetzung zum Einsatz. In zwei Tiermodellen wurden Parameter der Tumorvaskularisierung mit dieser nicht-invasiven Methode erfaßt. Die dynamischen Daten der ersten beiden Experimente, aufgenommen im Modell der Nacktmaus, wurden mit dem Zweikompartimentemodell ausgewertet, um den Zusammenhang zwischen den daraus erhaltenen Parametern A und k_{ep} und der histologisch bestimmten Mikrogefäßdichte (MVD) zu untersuchen. Die beiden Experimente unterschieden sich lediglich in der Art und Weise, wie dynamische MRT- und histologische Daten miteinander korreliert wurden: Im ersten Versuch lag der Schwerpunkt auf der Implementierung und Evaluation der FLASH-Sequenz, und die Korrelation erfolgte über Auswahl von ROIs (4.2.1). Im zweiten Experiment wurde die FLASH-Technik eingesetzt, um eine neue, pixelbasierte Technik zur Korrelation von MR- und Histologie-Daten zu entwickeln (4.2.2). Die dritte Anwendung erfolgte im Modell der Ratte und bestand in einer qualitativen Untersuchung der Gefäßpermeabilität von Tumoren unterschiedlichen Malignitätsgrades (4.2.3).

4.2.1 ROI-basierte Korrelation mit histologischen Daten

Zunächst wurde die FLASH-Technik zur Untersuchung von tumortragenden Nacktmäusen mittels dynamischer MRT eingesetzt. Es sollte die Fragestellung untersucht werden, ob zwischen den Modellparametern des Zweikompartimentemodells, Amplitude A und Ratenkonstante k_{ep}, und der Mikrogefäßdichte ein Zusammenhang besteht. Die Mikrogefäßdichte, welche standardmäßig mit immunhistochemischen Techniken (s. 3.4.1.3) bestimmt wird [McD03], stellt einen wichtigen Parameter in der quantitativen Erfassung von Angiogenese[2] in Tumoren dar [Car00]. Findet man einen Parameter, der mit der Mikrogefäßdichte (MVD) korreliert, kann die dynamische MRT als nicht-invasive Alternative in der Quantifizierung von Angiogenese eingesetzt werden. Dies ist besonders bei Verlaufsuntersuchungen von Tumorvaskularisierung im Rahmen anti-angiogener Therapien von großem Interesse [Pad02].

4.2.1.1 Dynamische MRT

Dynamische MRT wurde mit den in 3.4.1.2 angegebenen Protokolleinstellungen am 1,5 T MR-Tomographen unter Verwendung einer Volumenspule durchgeführt. Das Kontrastmittel Omniscan® wurde mit einer Dosis von 0,1 mmol/kg in die Schwanzvene injiziert. Insgesamt wurden fünf Nacktmäuse mit hochgradig malignen Tumoren (Ha-CaT-ras-A-5RT3) untersucht. Die dynamischen Daten wurden mit dem Zweikompartimentemodell aus 3.5.1.1 ausgewertet, indem Amplitude A und Ratenkonstante k_{ep} pixelweise für alle Schichten bestimmt und in Form von farbkodierten Parameterkarten dargestellt wurden (s. Abb. 4.12).

Für den Vergleich mit der Mikrogefäßdichte wurden außerdem in jedem Tier drei

[2] Ausbildung neuer Blutgefäße aus dem bestehenden Blutsystem

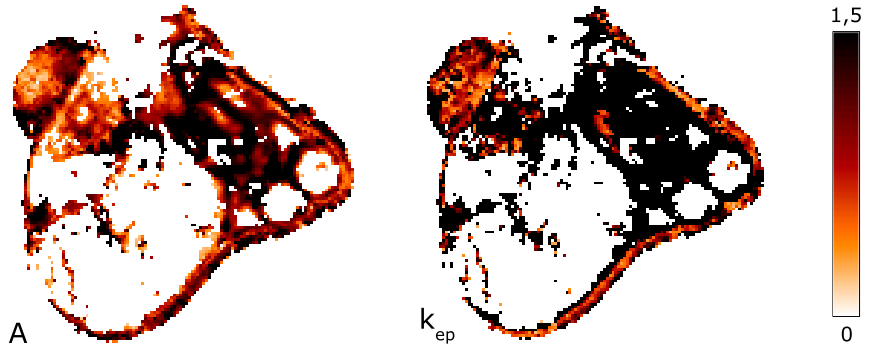


Abb. 4.12: A- und k_{ep}-Farbkarten. Parameterkarten der Amplitude A und Ratenkonstante k_{ep} mit einer 256-Farben-Skalierung. Das dazugehörige anatomische Bild ist in Abb. 4.14 gezeigt.

ROIs ausgewertet. Aus den über die ROIs gemittelten Signal-Zeit-Verläufen wurden ebenfalls A und k_{ep} berechnet. Um Schwankungen der per Hand applizierten Kontrastmitteldosen auszugleichen, wurden die Tumor-Amplituden durch die im Lendenmuskel gemessenen Amplituden, A_{muskel}, geteilt. Es wurde gezeigt, daß diese nur eine geringe inter-individuelle Streuung aufweisen ($A_{muskel} = 0{,}6 \pm 0{,}1$ [Hei02]). Eine mit der FLASH-Technik in Muskelgewebe gemessene Signal-Zeit-Kurve ist in Abb. 4.13 gezeigt.

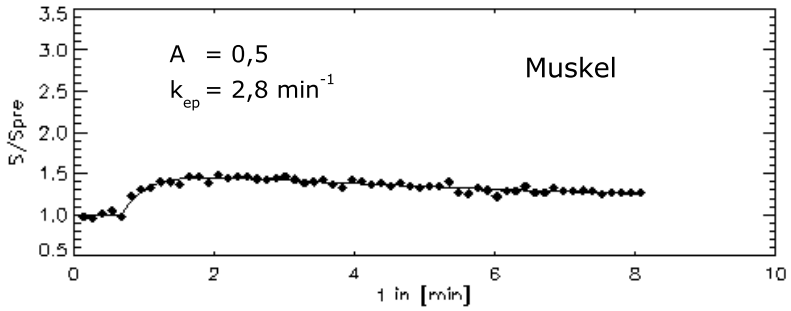


Abb. 4.13: Muskel. Im Lendenmuskel der Nacktmaus mit der FLASH-Technik gemessener Signal-Zeit-Verlauf

Anhand der zuvor berechneten Farbkarten wurden die drei ROIs nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- ROI 1: niedrige Ampliutde ($A/A_{muskel} \leq 1{,}4$)
- ROI 2: hohe Amplitude ($A/A_{muskel} > 1{,}4$)
- ROI 3: gesamter Tumor

Abb. 4.14 zeigt das MR-Bild der dynamischen MRT mit den drei ROIs. Abb. 4.15 zeigt die zugehörigen Signal-Zeit-Verläufe.

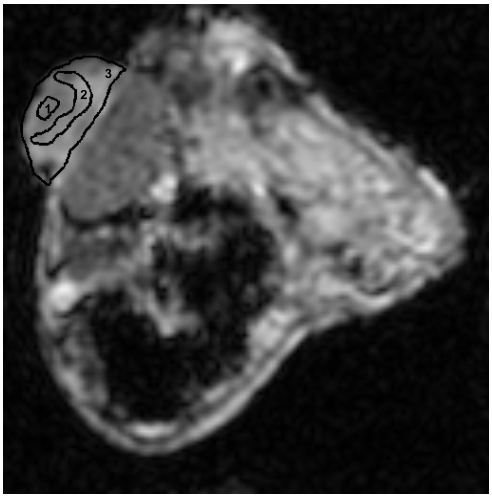


Abb. 4.14: ROI-Auswahl. Anatomisches Bild mit den ROIs 1, 2 und 3, die für den Vergleich mit der Mikrogefäßdichte anhand der Amplituden-Parameterkarte unter folgenden Kriterien ausgewählt wurden: niedrige Amplitude (1), hohe Amplitude (2) und gesamter Tumor(3).

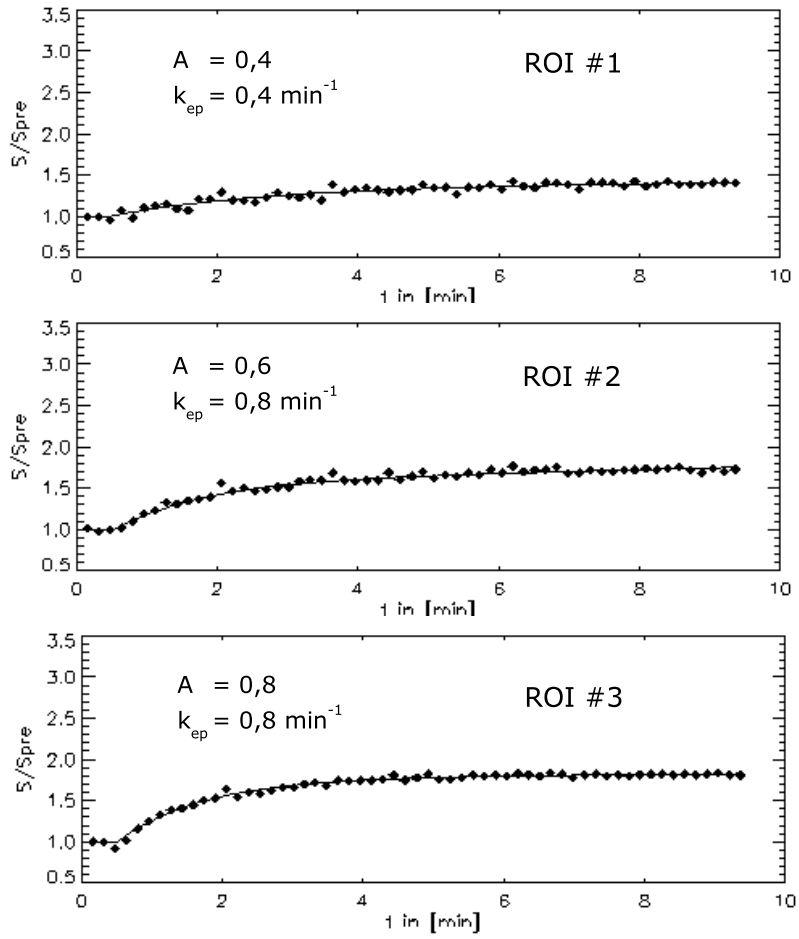


Abb. 4.15: Signal-Zeit-Verläufe. Mit der FLASH-Technik im Tumor einer Nacktmaus gemessene Signal-Zeit-Verläufe der ROIs 1, 2 und 3 aus Abb. 4.14.

4.2.1.2 Vergleich von A und k_{ep} mit der Mikrogefäßdichte

Nach Entnahme der Tumoren wurden Gewebeschnitte angefertigt, auf denen die Mikrogefäßdichte in den gleichen ROIs wie auf den MR-Bildern bestimmt wurde. Dabei konnte die Mikrogefäßdichte des gesamten Tumors nur in drei der fünf Tiere bestimmt werden, da die anderen zwei Tumoren zu groß für eine MVD-Bestimmung waren.
In Tab. 4.6 sind alle bestimmten Mikrogefäßdichten sowie die korrespondierenden Amplituden und Ratenkonstanten der fünf untersuchten Tiere aufgelistet. In den Abb. 4.16 u. 4.17 ist die Abhängigkeit von MVD und A bzw. MVD und k_{ep} graphisch dargestellt. Mittels linearer Regression wurde für Mikrogefäßdichte und Amplitude ein Korrelationskoeffizient von $R^2 = 0{,}58$ gefunden, während für Mikrogefäßdichte und Ratenkonstante in diesem Experiment keine signifikante Korrelation nachgewiesen werden konnte ($R^2 = 0{,}06$).

Maus	ROI-Typ	A/A_{muskel}	k_{ep} [min^{-1}]	MVD
1	1	0,81	0,74	2,77
	2	1,48	0,66	3,45
2	1	1,02	0,81	1,29
	2	1,47	1,25	5,09
	3	1,27	1,27	2,76
4	1	0,71	1,08	1,60
	2	1,59	1,62	6,20
6	1	1,28	1,27	1,25
	2	1,97	1,02	5,58
	3	1,40	1,04	3,41
7	1	0,76	1,34	1,01
	2	1,66	1,01	3,12

Tab. 4.6: Parametervergleich. Zusammenstellung aller bestimmten A-, k_{ep}- und MVD-Werte

4.2.1.3 Resümee

Der Einsatz der auf Kleintiere optimierten FLASH-Technik ermöglichte eine dynamische MRT im Modell der Nacktmaus. Die hohe zeitliche Auflösung von $\Delta t = 6{,}4$ s sowie ein durch Spule und Meßtechnik bedingtes hohes SNR ermöglichten außerdem eine Datenauswertung mittels des Zweikompartimentemodells. Für das verwendete Tumormodell der HaCaT-ras-A-5RT3-Zelllinie konnte in diesem Experiment eine Korrelation von Mikrogefäßdichte und Modellparameter A gefunden werden ($R^2 = 0{,}58$), während die Ratenkonstante k_{ep} nicht mit der Mikrogefäßdichte korrelierte ($R^2 = 0{,}06$). Die für den Vergleich ausgewerteten ROIs umfaßten dabei den gesamten Tumor sowie Areale unterschiedlicher Amplitudenwerte.

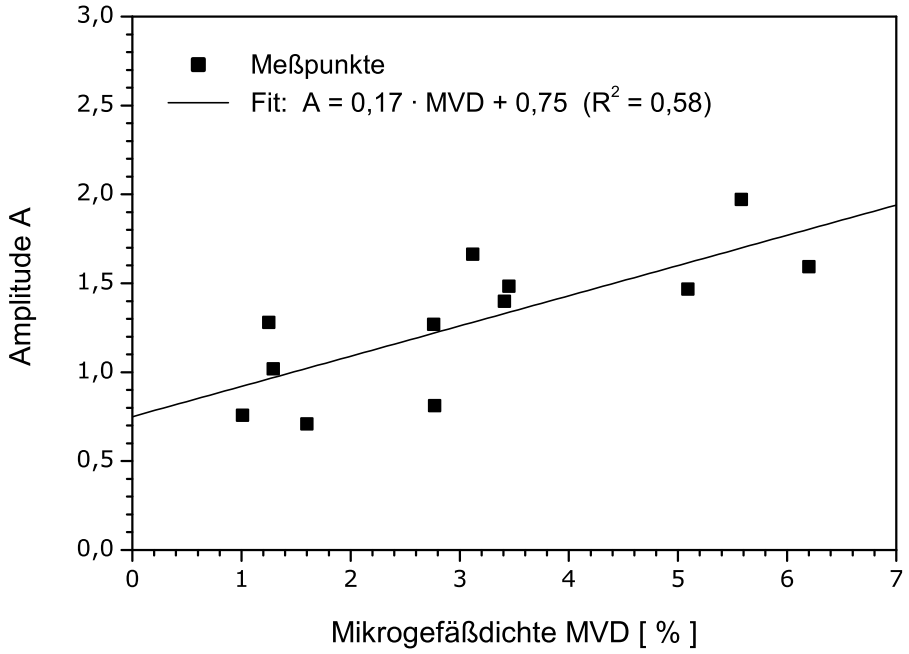


Abb. 4.16: A-MVD-Vergleich. Mittels linearer Regression wurde zwischen Mikrogefäßdichte und Modellparameter Amplitude ein Korrelationskoeffizient von $R^2 = 0{,}58$ bestimmt.

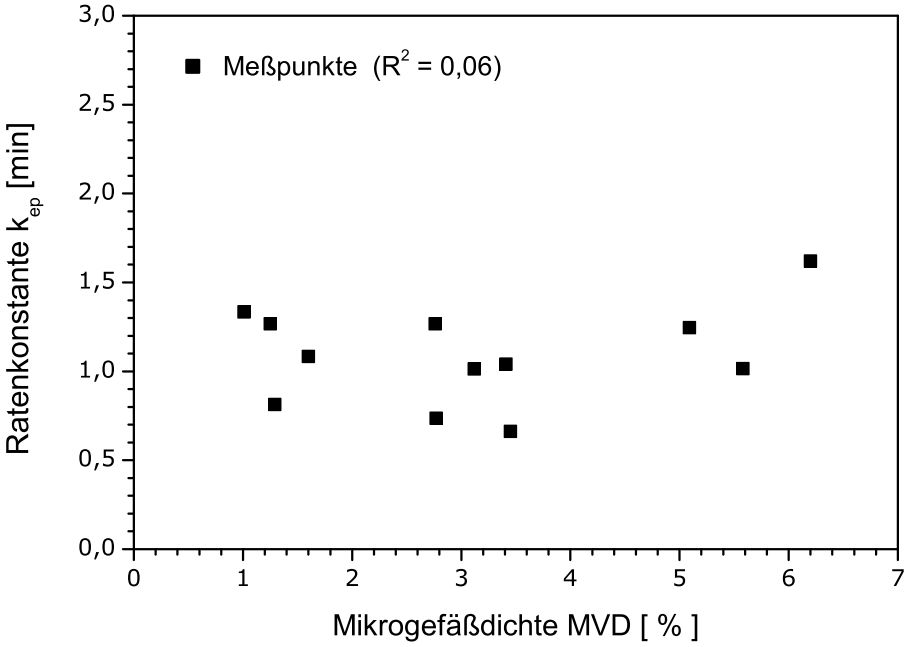


Abb. 4.17: k_{ep}-MVD-Vergleich. Mittels linearer Regression wurde zwischen Mikrogefäßdichte und Modellparameter k_{ep} ein Korrelationskoeffizient von $R^2 = 0{,}06$ bestimmt, d.h. in diesem Experiment konnte keine Korrelation von MVD und k_{ep} nachgewiesen werden.

4.2.2 Pixelbasierte Korrelation mit histologischen Daten

Zum Vergleich von Parametern dynamischer MRT mit der Mikrogefäßdichte werden Parameterwerte und Mikrogefäßdichte einer Region bestimmt und miteinander verglichen. Die Bestimmung erfolgt allerdings in unterschiedlichen Datensätzen: Während für die Parameter dynamischer MRT eine ROI im MR-Bild ausgewählt wird, erfolgt die Bestimmung der Mikrogefäßdichte auf Gewebeschnitten. Die Genauigkeit dieser Methode ist allerdings limitiert, da

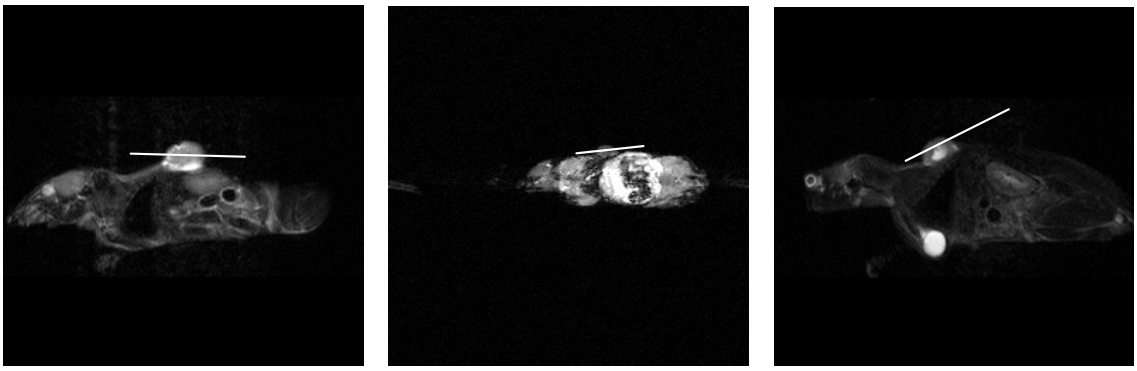
1. die Auswahl der ROIs stark benutzerabhängig ist (Subjektivität),
2. die in den MR-Bildern eingezeichneten ROIs mit denen der histologischen Schnitte übereinstimmen müssen, was im Tumor aufgrund fehlender anatomischer Anhaltspunkte schwierig sein kann (Fehlkorrelation) und
3. Parameter dynamischer MRT und Mikrogefäßdichte in Datensätzen unterschiedlicher Schichtdicke bestimmt werden (MRT: 2mm, Histologie: 6µm).

Um dennoch einen direkten Vergleich von MR- und histologischen Daten zu ermöglichen, wurde eine Technik entwickelt, mit der für Gewebeschnitte farbkodierte Parameterkarten der Mikrogefäßdichte erstellt werden können. Die Darstellung des gesamten Gewebeschnittes als Parameterkarte macht die Auswahl von ROIs überflüssig, so daß eine objektive und direkte Korrelation beider Datensätze (MR und Histologie) möglich wird, sofern die Pixelgröße beider Farbkarten vergleichbar ist. Zur Überwindung des Schichtdickenunterschiedes bietet diese Technik außerdem die Möglichkeit, über MVD-Farbkarten mehrerer Gewebeschnitte, die das Volumen der MR-Schicht abdecken, zu mitteln. Das Ergebnis ist eine voxelbasierte Korrelation von MR- und histologischen Daten.

4.2.2.1 Dynamische MRT

Zur Entwicklung der Technik wurden drei tumortragende Nacktmäuse mit dynamischer MRT untersucht. Die Messungen wurden am 1,5 T MR-Tomographen unter Verwendung einer Volumenspule durchgeführt. In jedem Tier wurde mit der FLASH-Technik eine Schicht mit den in 3.4.1.2 angegebenen Protokolleinstellungen gemessen. Abb. 4.18 zeigt die Schichtpositionierung bei den drei untersuchten Tieren. Um eine hohe Auflösung zu erhalten, wurde das kleinstmögliche FoV = (20×20) mm^2 bei einer Matrixgröße von MAT = 64×64 gewählt.

Abb. 4.19 zeigt die MR-Bilder der Zeitpunkte 1, 6, 12, 30 und 60 der dynamischen MRT von Maus 3. In Abb. 4.20 sind die dazugehörigen Farbkarten der Parameter A und k_{ep} gezeigt.



(a) Maus 1 (b) Maus 2 (c) Maus 3

Abb. 4.18: Schichtpositionierung. In der dynamischen MRT wurde eine Schicht durch den Tumor gelegt.

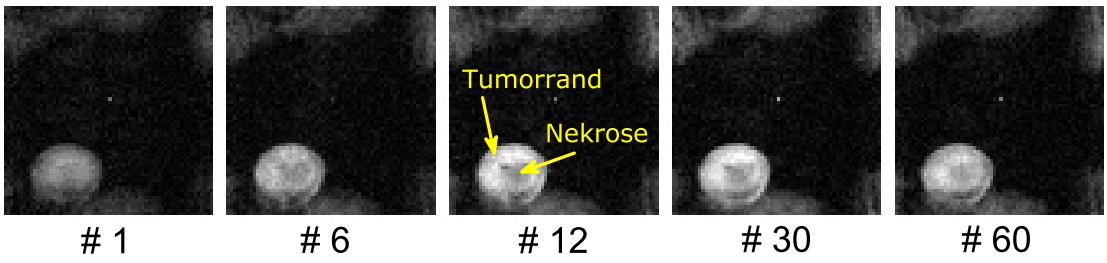


Abb. 4.19: Zeitserie. Mit der FLASH-Technik aufgenommene MR-Bilder der Zeitpunkte 1, 6, 12, 30 und 60 des Tumors von Maus 3

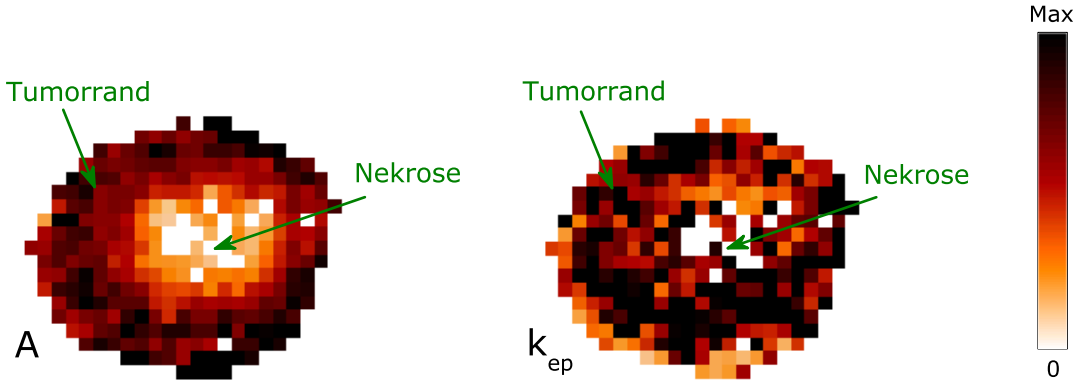


Abb. 4.20: Tumor-Parameterkarten. Nach dem Zweikompartimentemodell berechnete Amplituden- und Ratenkonstanten-Farbkarten von Maus 3. Farbskalierung: Max=1,5 (A) und Max=5,0 (k_{ep})

4.2.2.2 Parameterkarten der Mikrogefäßdichte

Nach der dynamischen MRT wurden die Tumoren entnommen, kryofixiert[3] und in 6 µm dünne Schichten geschnitten (s. 3.4.1.3). Sie hatten die gleiche Orientierung wie die zuvor gemessenen MR-Schichten. Aus jedem Tumor wurden jeweils drei Gewebeschnitte mittels eines CD31-Stainings (s. 3.4.1.3) eingefärbt, um die Mikrogefäße sichtbar zu machen. Zur Visualisierung nekrotischer Areale wurde zusätzlich für alle Gewebeschnitte eine HE-Färbungen (s. 3.4.1.3) des jeweiligen Nachbarschnittes angefertigt.
Zur Erstellung der Mikrogefäßdichte-Parameterkarten wurde der gesamte Tumorschnitt meanderförmig unter dem Fluoreszenz-Mikroskop abfotographiert. Jedes der Einzelbilder wurde in 16 gleichgroße rechteckige Regionen aufgeteilt, für die die Mikrogefäßdichte mit Hilfe der mikroskopeigenen Software „AnalySIS“ berechnet wurde (s. 3.5.2). Für jeden Gewebeschnitt wurden mit einem eigens entwickelten Auswerteprogramm MVD-Farbkarten erstellt (s. 3.5.2.2). Abb. 4.21 zeigt am Beispiel von Maus 3 das zusammengesetzte Immunfluoreszenzbild eines Gewebeschnittes sowie die daraus erstellte MVD-Farbkarte.

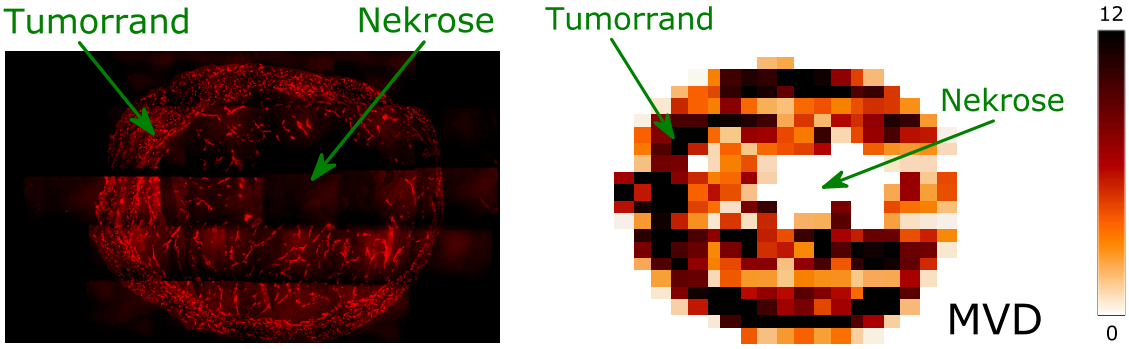


Abb. 4.21: MVD-Farbkarte. Zusammengesetztes Immunfluoreszenzbild eines Tumorschnittes (links) sowie die daraus erstellte farbkodierte Mikrogefäßdichtekarte mit einer 256-Farben-Skalierung (rechts)

4.2.2.3 Vergleich der Parameterkarten

Für die Mäuse 1 und 3 wurden farbkodierte Parameterkarten für die mittels dynamischer MRT bestimmten Modellparameter A und k_{ep} sowie für die in Gewebeschnitten gemessene Mikrogefäßdichte erstellt. Abb. 4.22 zeigt alle drei Farbkarten des Tumors von Maus 3 im direkten Vergleich.

Der Vergleich der Farbkarten zeigt, daß die Mikrogeäßdichte in diesem Tumor und bei dieser Auflösung sehr heterogen verteilt ist. Die Ratenkonstante k_{ep} zeigt ebenfalls eine inhomogene Verteilung, wenn das Muster auch ein anderes ist. Ganz im Gegensatz zu MVD und k_{ep} steigen die Werte der Amplitude im Tumor von der zentralen Nekrose ausgehend Richtung Tumorrand stetig an. Die im ersten Experiment beobachtete Korrelation von A und MVD konnte in diesem Experiment durch

[3]Technik zur Formerhaltung von Gewebeschnitte durch Einfrieren in flüssigem Stickstoff

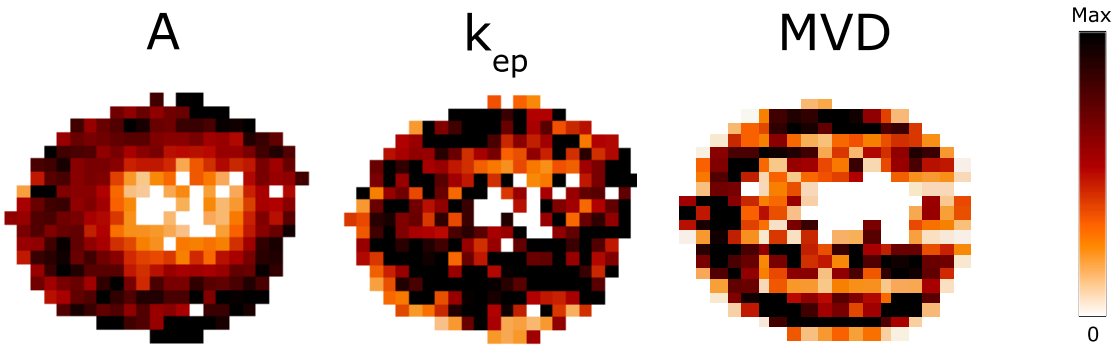


Abb. 4.22: Direkter Vergleich der Parameterkarten. Farbkodierte Amplituden- (links) und Ratenkonstantenkarten (Mitte) sowie die korrespondierende Farbkarte der Mikrogefäßdichte (rechts). Es wurde eine 256-Farben-Skalierung mit folgenden Werten für gewählt: 1,5 (A), 5,0 (k_{ep}) und 12,0 (MVD)

den visuellen Vergleich von Farbkarten gleicher Pixelgröße zunächst nicht bestätigt werden. Ein entscheidender Grund dafür könnte die unterschiedliche Voxelgröße der Parameterkarten sein. Obwohl die Pixelgrößen in Abb. 4.22 vergleichbar sind, wurden die Daten aus Schichten ganz unterschiedlicher Dicke gewonnen: 2 mm (MRT) versus 6 µm (Histologie). Im letzten Schritt muß somit eine Mittelung über mehrere Gewebeschnitte erfolgen. Diese konnte für diese Tumoren wegen der verwendeten Fixierungstechnik nicht durchgeführt werden, da sich die Gewebeschnitten beim Aufbringen auf die Objektträger aufgrund der zentralen Nekrosen verformt hatten. Zur Erstellung der MVD-Farbkarten sollte daher eine andere Fixierungstechnik verwendet werden, bei der sich die Gewebeschnitte nicht verformen. Eine Möglichkeit stellt die Verwendung von Paraffinwachs dar.

4.2.2.4 Resümee

Es wurde eine Methode entwickelt, die eine pixelbasierte Korrelation von Modellparametern dynamischer MRT und in Gewebeschnitten bestimmten Mikrogefäßdichten ermöglicht. Durch Erstellen von farbkodierten Mikrogefäßdichtekarten des gesamten Gewebeschnittes wird der Vergleich mit Parameterkarten dynamischer MRT objektiver, da keine benutzerabhängige Auswahl von ROIs mehr notwendig ist. In diesem Experiment war anhand der Farbkarten kein Zusammenhang zwischen Amplitude und Mikrogefäßdichte zu erkennen. Diese zum vorangegangenen Experiment widersprüchliche Beobachtung könnte im starken Unterschied der Schichtdicke MRT- und histologischen Daten begründet sein. Durch eine Mittelung über mehrere Gewebeschnitte können Farbkarten mit vergleichbarer Voxelgröße erstellt werden. Dies war bei den verwendeten Tumoren aufgrund zentraler Nekrosen nicht möglich, da sich die Gewebeschnitte beim Aufbringen auf die Objektträger verformten. Dieses Problem tritt nicht mehr auf, wenn anstelle der Kryofixierung eine auf Paraffinwachs basierte Fixierungstechnik eingesetzt wird. Die pixelbasierte Vergleichstechnik bietet somit die Grundlage für eine voxelbasierte, direkte und benutzerunabhängige Korrelation von MR- und histologischen Daten.

4.2.3 Qualitative Messung der Gefäßpermeabilität

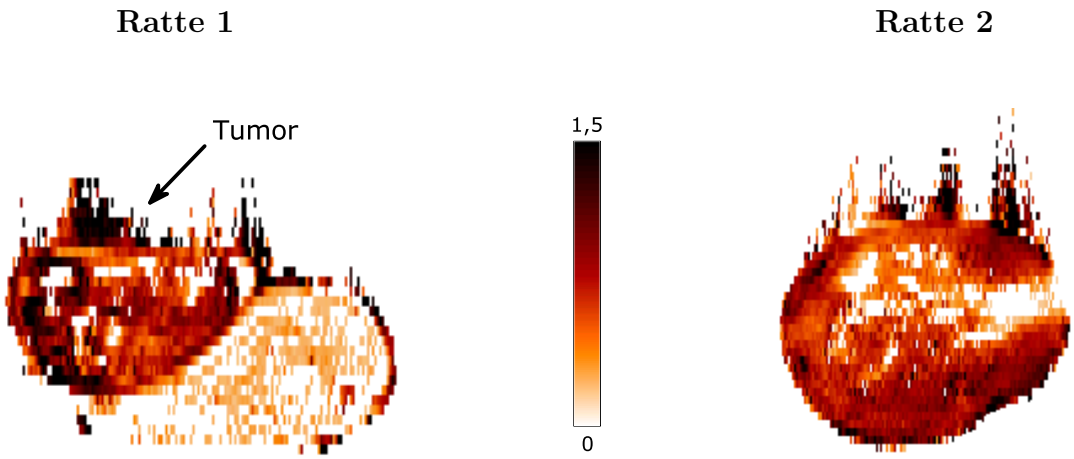
Im dritten Experiment wurde die FLASH-Technik eingesetzt, um die Permeabilität von Tumorgefäßen im Modell der Ratte qualitativ zu untersuchen. In einem Pilotexperiment wurden zwei Ratten mit Dunning-Prostata-Karzinomen (s. 3.4.1.1) unterschiedlichen Malignitätsgrades untersucht. Während Ratte 1 ein Karzinom niedrigen Malignitätsgrades hatte, war der Tumor von Ratte 2 hochgradig malige. Im Falle unterschiedlicher Permeabilität der Tumorgefäße extravasiert ein Kontrastmittel mit kleinem Molekulargewicht (Gd-DTPA-BMA) stärker als ein makromolekulares Kontrastmittel (Gadomer-17). Ein Kontrastmittel ist genau dann für die Untersuchung von Gefäßpermeabilitäten geeignet, wenn es bei beiden Tumoren ein unterschiedliches Anreicherungsverhalten zeigt.

4.2.3.1 T_1-Dynamik mit Omniscan®

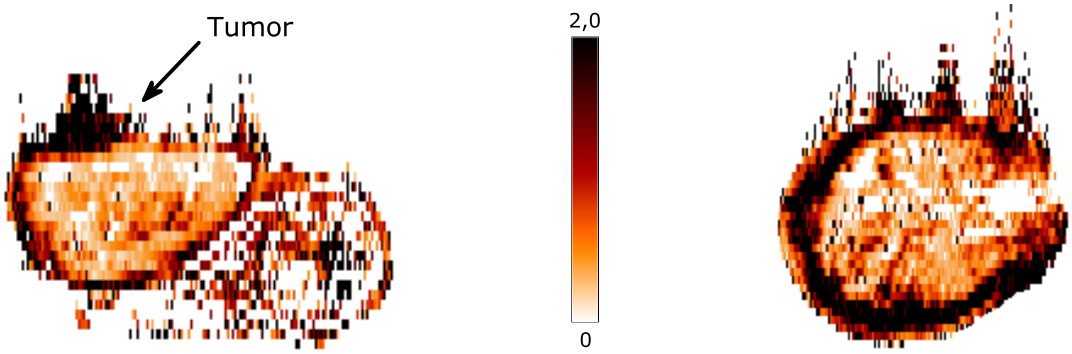
Zunächst wurden beide Ratten an einem 1,5 T Ganzkörper-MR-Tomographen unter Verwendung einer Volumenspule mit dynamischer MRT untersucht. Die FLASH-Technik wurde mit den in 3.4.1.2 angegebenen Protokolleinstellungen durchgeführt. Bei einer Zeitauflösung von $\Delta t = 6{,}4$ s wurden 60 Zeitpunkte gemessen. Das Kontrastmittel Omniscan® wurde mit einer Dosis von 0,1 mmol/kg zu Beginn der 5. Messung in die Schwanzvene der Tiere injiziert. Ausgewertet wurden die dynamischen Daten mit dem Zweikompartimentemodell. Abb. 4.23 zeigt die farbkodierten Parameterkarten von Ratte 1 und 2. Die Anreicherungsmuster beider Tumoren sind bei Verwendung des niedermolekularen Kontrastmittels sehr ähnlich. Omniscan® ist daher zur Untersuchung der Gefäßpermeabilität in diesem Tumormodell nicht geeignet.

4.2.3.2 T_1-Dynamik mit Gadomer-17

Anschließend wurden beide Ratten an einem 4,7 T Tier-MR-Tomographen mit dynamische MRT unter Gabe des Kontrastmittels Gadomer-17 untersucht. Es wurde wieder die FLASH-Technik mit den in 3.4.1.2 angegebenen Protokolleinstellungen durchgeführt. Da bei der höheren Feldstärke aufgrund der längeren T_1-Zeiten eine größere Repetitionszeit gewählt wurde, betrug die Zeitauflösung nur $\Delta t = 22$ s. Insgesamt wurden 40 Zeitpunkte gemessen. Zur Auswertung wurden Differenzbilder zu verschiedenen Zeitpunkten berechnet sowie für einige ROIs Signal-Zeit-Verläufe betrachtet. Die Ergebnisse sind für Ratte 1 in Abb. 4.24 und in Abb. 4.25 für Ratte 2 gezeigt. Eine pharmakokinetische Auswertung mit dem Zweikompartimentemodell führte zu keinem Ergebnis, da keine Region in Ratte 1 und nur zwei Areale des Tumorrands sowie drei Gefäße in Ratte 2 eine Signaländerung zeigten. Wie die Signal-Zeit-Verläufe der beiden kontrastmittelanreichernden Tumorareale von Ratte 2 zeigen (ROIs 4 u. 5 in Abb. 4.24), liegt die Änderung der Signalintensität zwischen 10 und 20 %. Außerdem ändert sich das Signal sprunghaft und nicht über mehrere Zeitpunkte, wie es für eine stabile Auswertung der Ratenkonstante notwendig wäre. Gadomer-17 zeigte in den beiden Tumoren ein unterschiedliches Anreicherungsverhalten: Während in Ratte 2 mit dem hochgradig malignen Tumor eine Kontrastmit-



(a) Parameterkarten der Amplitude A



(b) Parameterkarten der Ratenkonstante k_{ep}

Abb. 4.23: Niedermolekulares Kontrastmittel. Dynamische MRT mit der FLASH-Technik am 4,7 T Tier-MR-Tomograph unter Gabe von 0,1 mmol/kg Omniscan®. Anhand des Zweikompartimentemodells wurden farbkodierte a) Amplituden- und b) Ratenkonstanten-Parameterkarten der Tumoren von Ratte 1 (niedriggradig maligne) und Ratte 2 (hochgradig maligne) berechnet.

telextravasation (ROIs 4 u. 5) beobachtet wurde, konnte im weniger malignen Tumor der Ratte 1 innerhalb der gegebenen Auflösung kein Austritt von Kontrastmittel beobachtet werden. Für dieses Tumormodell besitzt Gadomer-17 eine geeignete Größe, um Untersuchungen zur Permeabilität von Tumorgefäßen durchzuführen.

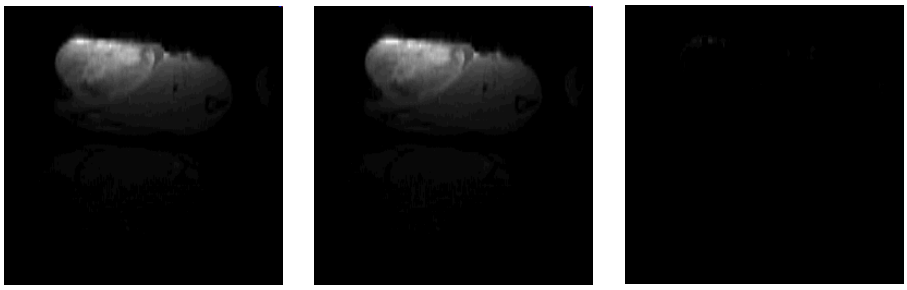


Abb. 4.24: Makromolekulares Kontrastmittel in Ratte 1. Dynamische MRT mit FLASH-Technik am 4,7 T Tierscanner unter Gabe von 0,1 mmol/kg Gadomer-17. Gezeigt ist das Präkontrastbild (links), das Bild zum Zeitpunkt 1 min 56 s (Mitte) sowie das Differenzbild der beiden (rechts). Der niedriggradigere Tumor besaß innerhalb der gegebenen Auflösung weder größere Gefäße noch wurde eine signifikante Kontrastmittelanreicherung im Tumorgewebe beobachtet.

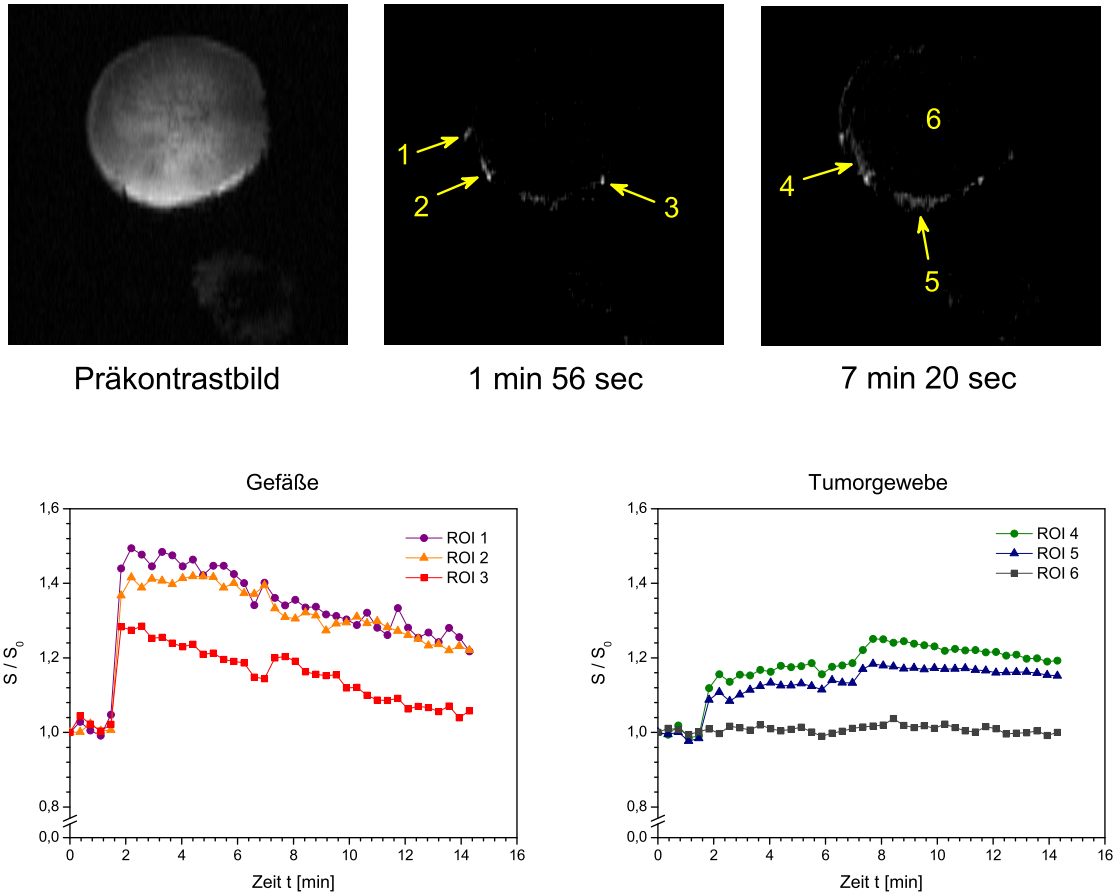


Abb. 4.25: Makromolekulares Kontrastmittel in Ratte 2. Dynamische MRT mit FLASH-Technik am 4,7 T Tierscanner unter Gabe von 0,1 mmol/kg Gadomer-17. Links oben ist das Präkontrastbild des hochgradig malignen Tumors (Pedikel) gezeigt. Für zwei Zeitpunkte wurden Differenzbilder berechnet. Nach 1 min 56 s ist im Vergleich zum Präkontrastbild eine Änderung der Signalintensität in drei sehr großen Gefäßen (ROIs 1 - 3) des Tumors zu erkennen. Die Signal-Zeitverläufe der Gefäß-ROIs sind unten links gezeigt. Im Differenzbild des Zeitpunktes 7 min 20 s erkennt man neben den drei Gefäßen noch zwei Areale am Tumorrand (ROIs 4 u. 5). Wie die Signal-Zeit-Verläufe von ROI 4 und 5 zeigen (rechts unten), kommt es im Tumorgewebe zu einer leichten Kontrastmittelanreicherung. Das Tumorzentrum (ROI 6) zeigte während des gesamten Verlaufs keine Änderung der Signalintensität, wie der dazugehörige Signal-Zeit-Verlauf zeigt.

4.3 In-vivo–Anwendung: MR-Mammographie

Nachdem Auflösung, Signal-Rausch-Verhältnis und Signallinearität der für die MR-Mammographie optimierten FLASH-Sequenz in Phantomexperimenten untersucht wurden (s. 4.1.2), kann sie nun in einer ersten Studien an Patientinnen eingesetzt werden.

4.3.1 Signal-Rausch-Verhältnis

Zuvor wurde jedoch noch in einer Probandin das Signal-Rausch-Verhältnis der FLASH-Technik im Vergleich zur SR-TFL-Technik in-vivo bestimmt. Für die beiden Meßtechniken wurden die in 3.4.2 angegebenen Protokolleinstellungen verwendet. In den MR-Bildern wurden schließlich ROIs im Drüsengewebe, Fettgewebe und in einem Silikon-Implantat ausgewertet (s. Abb. 4.26, links).

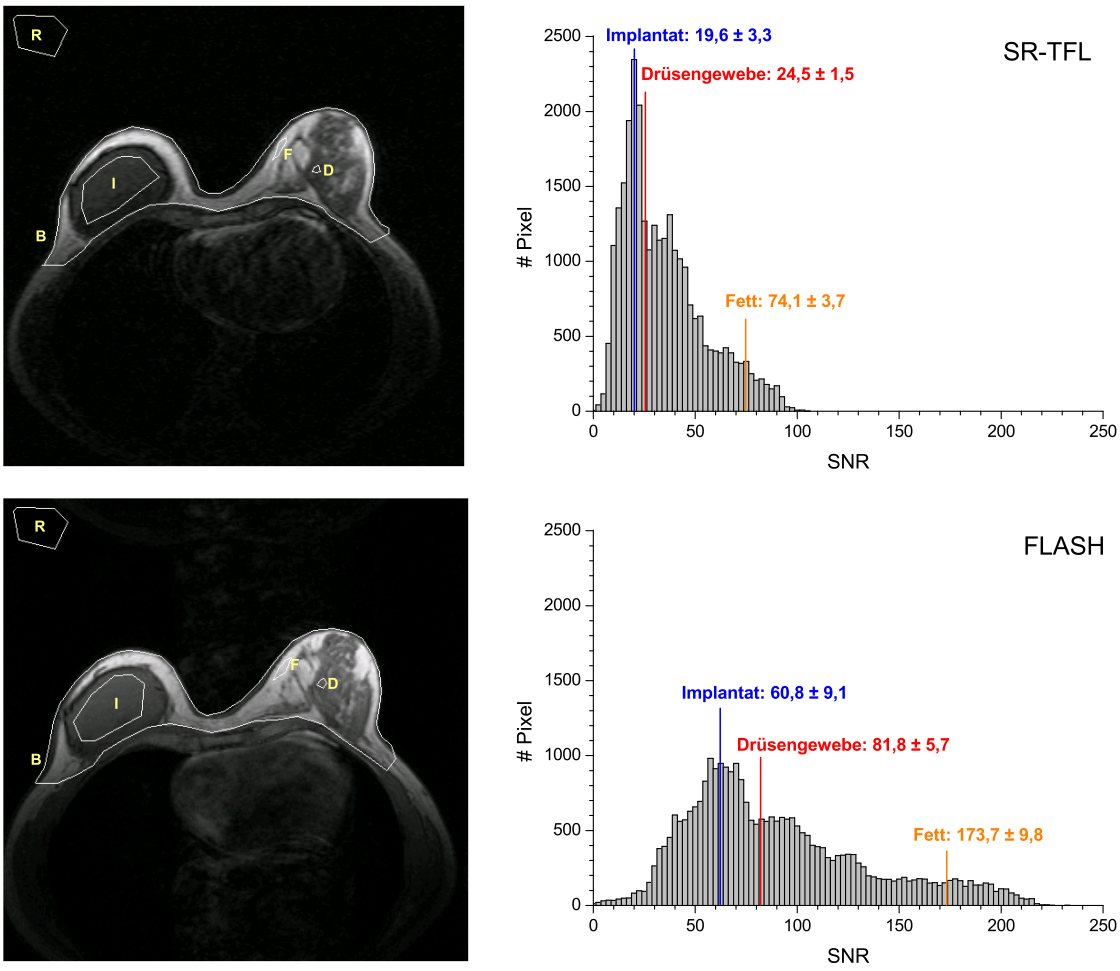


Abb. 4.26: Signal-Rausch-Verhältnis. Die Bilder wurden mit der SR-TFL- (oben) bzw. FLASH-Sequenz (unten) in einer Probandin aufgenommen.
links: MR-Bilder mit den ROIs, für die das SNR bestimmt wurde (R: Rauschen, B: Brust, I: Implantat, F: Fett, D: Drüsengewebe).
rechts: Histogramm mit den SNR-Werten der ROI über die gesamte Brust (B) sowie den Mittelwerten und Standardabweichungen der Implantat-, Drüsengewebs- und Fett-ROI

Zusätzlich wurde noch eine ROI über die gesamte Brust gelegt, um die Verteilung der SNR-Werte beider Techniken miteinander zu vergleichen. Die Histogramme in Abb. 4.26 zeigen, daß die SNR-Werte für die SR-TFL-Technik zwischen 0 und 100 liegen, während sie bei der gleichen Probandin für die FLASH-Technik zwischen 0 und 220 liegen. Die SNR-Werte von Fett-, Drüsengewebe und Implantat beider Techniken sind im Histogramm eingezeichnet und noch einmal in Tab. 4.7 zusammengestellt.

	SR-TFL	FLASH	SNR-Vervielfachung
Implantat	19,6 ± 3,3	60,8 ± 9,1	3,1
Drüsengewebe	24,5 ± 1,5	81,8 ± 5,7	3,3
Fett	74,1 ± 3,7	173,7 ± 9,8	2,3
Gesamte Brust	36,5 ± 20,0	91,1 ± 44,1	2,5

Tab. 4.7: SNR-Werte. Vergleich der SNR-Werte verschiedener Gewebetypen für die FLASH- und SR-TFL-Technik

Aufgrund seiner homogenen Struktur würde sich das Implantat als ideales Vergleichsgewebe anbieten. Jedoch liegt die dort gemessene Signalintensität am unteren Rand der Signalintensitäten-Verteilung (s. Abb.4.26). Es besitzt also bezüglich der Signalintensität keine repräsentativen Gewebeeigenschaften. Im Implantat wurde für die FLASH-Sequenz ein 3,1-fach höheres SNR als mit der SR-TFL-Sequenz gemessen. Im Drüsengewebe war der SNR-Gewinn mit 3,3 noch etwas höher. Im Fettgewebe stieg das SNR von SR-TFL zu FLASH nur um das 2,3-fache. Dies wurde als Vorteil angesehen, da Läsionen, die von Fettgewebe umgeben sind, aufgrund der hohen Signalintensität von Fett häufig überstrahlt werden und damit übersehen werden.

4.3.2 Pulsationsartefakte

Beim in-vivo-Einsatz der FLASH-Sequenz wurden Pulsationsartefakte beobachtet. Sie entstehen aufgrund der k-Raum-Segmentierung der FLASH-Technik, da sich die 256 Phasenkodierschritte, bei denen mit jedem Schritt eine k-Raum-Zeile mit Rohdaten gefüllt wird, über einen Zeitraum von 43 s erstrecken. In dieser Zeit auftretende zeitlich oszillierende Bewegungen, wie z.B. der Herz- oder Pulsschlag, tauchen nach der Fouriertransformation als räumlich periodische Strukturen im MR-Bild auf. Im linken Bild von Abb. 4.27 erstreckt sich in der Oben-unten-Richtung (Phasenkodierrichtung) über das gesamte Bild auf Höhe des Herzens ein breiter Streifen. Da er Teile der Brust abdeckt, ist den Signal-Zeit-Verläufen in diesem Bereich das Störsignal des Artefakts überlagert, so daß eine Auswertung nicht möglich ist. Dreht man die Phasenkodierrichtung in die Links-rechts-Richtung, verläuft der Artefakt nicht mehr durch die Brust, so daß die Signal-Zeit-Kurven der gesamten Brust ausgewertet werden können (Abb. 4.27, rechts).

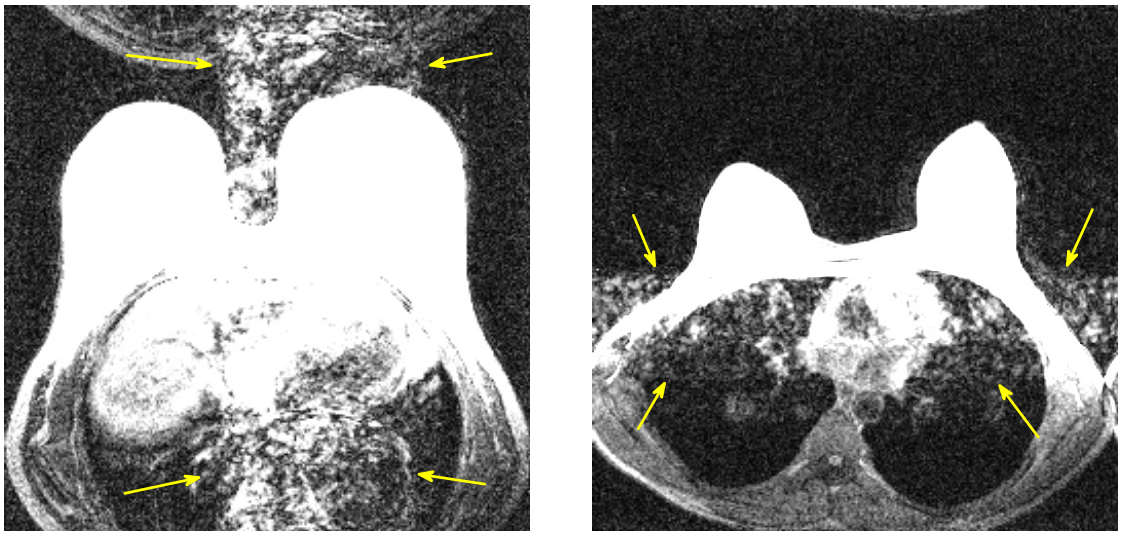


Abb. 4.27: Pulsationsartefakt. Auf Höhe des Herzens zieht sich in Phasenkodierrichtung ein streifenförmiger Artefakt über das gesamte Bild (Pfeile). Dreht man die Phasenkodierrichtung von der Oben-unten-Richtung (links) in die Links-rechts-Richtung (rechts), verläuft der Artefakt nicht mehr durch die Brust. (Die Bilder sind extrem gefenstert, um den Artefakt sichtbar zu machen).

4.3.3 Erste Patientinnenuntersuchungen

Eine MR-Mammographie mit der FLASH-Technik konnte bisher in acht Patientinnen eingesetzt werden. Von diesen zeigten jedoch nur zwei eine Kontrastmittelanreicherung in der Brust. In Abb. 4.28 ist für eine Schicht Präkontrastbild (links), Bild des letzten Zeitpunktes (Mitte) sowie Differenzbild (rechts) einer der zwei Patientinnen gezeigt. Kontrastmittelanreichernde Strukturen sind durch Pfeile gekennzeichnet. Weiterhin wurden alle Schichten pixelweise mit dem Zweikompartimentemodell aus 3.5.1.1 ausgewertet und farbkodierte Parameterkarten für Amplitude A und Ratenkonstante k_{ep} berechnet (s. Abb. 4.29).

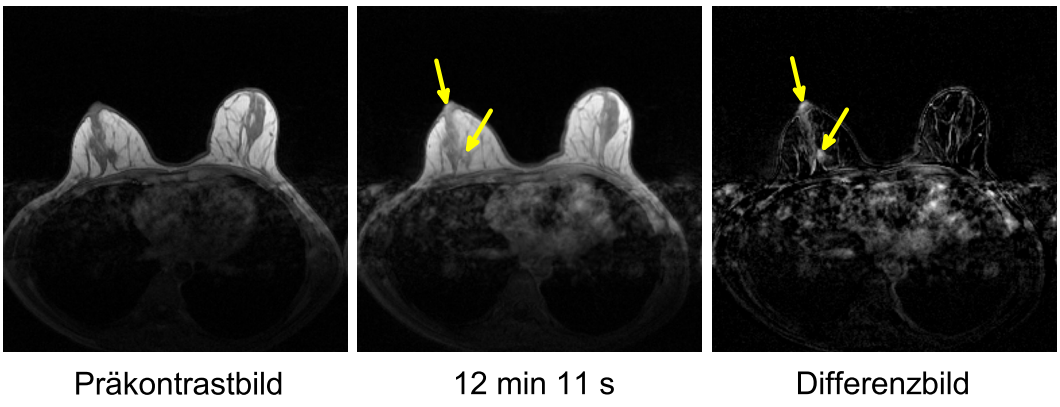


Abb. 4.28: Differenzbild. Präkontrast-Bild (links), letztes Bild der Zeitserie (Mitte) sowie das Differenzbild (rechts). Kontrastmittelanreicherungen sind mit gelben Pfeilen markiert.

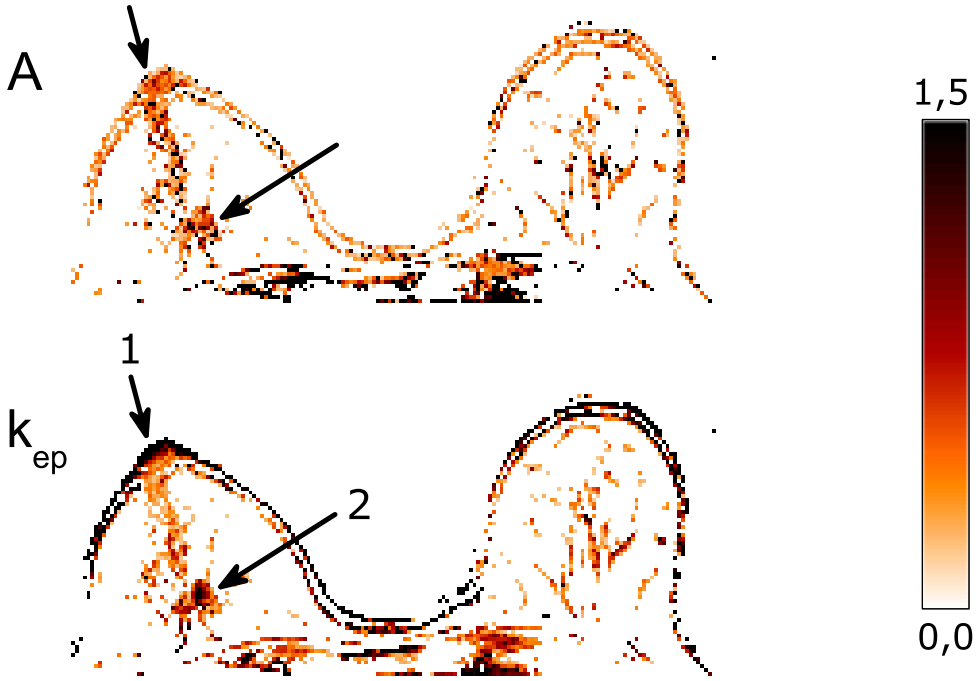


Abb. 4.29: Farbkarten. Parameterkarten von Amplitude A und Ratenkonstante k_{ep} einer Patientin

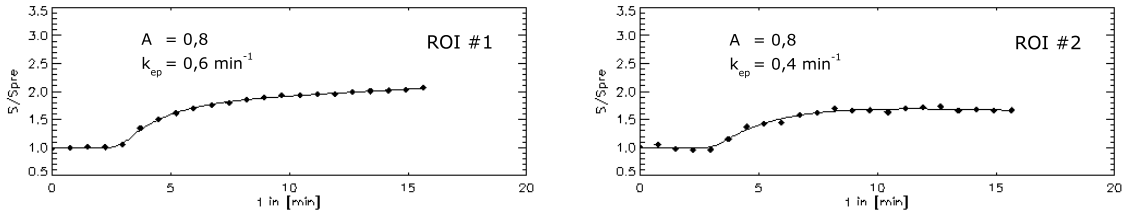


Abb. 4.30: Signal-Zeit-Verläufe. Gezeigt sind die Signal-Zeit-Verläufe der zwei Kontrastmittelanreicherungen 1 und 2 aus den farbkodierten Parameterkarten in Abb. 4.29

Auf der gezeigten Schicht dieser Patientin sind zwei Kontrastmittelanreicherungen (Pfeile) zu erkennen. In Abb. 4.30) sind die dazugehörigen Signal-Zeit-Verläufe dargestellt. Wie die Abschätzung in 3.5.1.4 zeigt, sind die Amplituden-Werte bei Verwendung der FLASH-Technik je nach T_1-Zeit des Gewebes zwischen 27 und 35% geringer als bei der der SR-TFL-Technik. Vor diesem Hintergrund zeigen Amplitudenwerte von A = 0,8, wie sie bei dieser Patientin in einer gutartigen, schwach anreichernden Gewebeveränderung gemessen wurden, daß mit der FLASH-Technik auch schwach anreichernde Strukturen deutlich erkannt werden. Da die Vielzahl der Mammakarzinome stärker vaskularisiert ist, treten dort in der Regel höhere Amplitudenwerte auf.

Das Schwierigste am Diskutieren ist nicht, den eigenen Standpunkt zu verteitigen, sondern ihn zu erkennen.

André Maurois (1885-1967)

Kapitel 5

Diskussion

Mit der dynamischen kontrast-verstärkten Magnetresonanztomographie wird nach Gabe eines paramagnetischen Kontrastmittels die zeitliche Änderung der Signalintensität gemessen. Aufgrund der kurzen Meßzeiten sowie des hohen T_1-Kontrastes werden zur Bildaufnahme Gradientenecho-Sequenzen verwendet. Die Datenauswertung erfolgt über die pixelweise Anpassung der Signal-Zeit-Verläufe an ein Zweikompartimentemodell. Das Ziel der Arbeit bestand in der Entwicklung und Optimierung einer Meßtechnik, mit der sowohl zeitlich als auch räumlich hochaufgelöste Bilder aufgenommen werden.

1. Meßtechnik

Die entwickelte Technik wurde mit einer Saturation-Recovery Turbo-FLASH (SR-TFL) Sequenz verglichen, welche aufgrund ihrer hohen Zeitauflösung von 1,5 s pro Bild in der dynamischen MRT (dMRT) eingesetzt wird [Haw98, Was03, Sch03], um die Daten mit dem Zweikompartimentemodell von Brix et al. [Bri91] auszuwerten. Der Nachteil dieser Technik ist die für diagnostische Fragestellungen geringe Ortsauflösung von (3,0×2,0) mm^2 bei einer Schichtdicke von 6 mm. Eine Reduzierung der Schichtdicke führt zu einer Verringerung des Signal-Rausch-Verhältnisses in den Bildern, so daß keine stabile Auswertung mit dem Zweikompartimentemodell mehr möglich ist. Zur Realisierung dünnerer Schichten und höherer Ortsauflösungen wurde daher eine auf der FLASH-Sequenz basierte Meßtechnik entwickelt, deren Auflösung (1,5×1,5) mm^2 bei einer Schichtdicke von 4 mm beträgt.

Räumliche und zeitliche Auflösung

Da bei der FLASH-Technik der T_1-Kontrast durch die Repetitionszeit TR erreicht wird, muß TR $\approx T_1$ gewählt werden. Die Meßzeit ergibt sich aus dem Produkt von TR und der Anzahl der Phasenkodierschritte, so daß sie durch T_1-Zeit und Matrixgröße bestimmt wird. Bei der SR-TFL-Technik wird dagegen der T_1-Kontrast durch die Recovery-Zeit T_{REC} zwischen Sättigungspuls und Single-shot-Datenauslese festgelegt. Während $T_{REC} \approx T_1$ zu wählen ist, kann TR so gering wie möglich gesetzt werden. Die Meßzeit für die SR-TFL-Technik ergibt sich aus der Dauer der Präparationsphase mit Sättigungspulsen und Recovery-Zeit T_{REC} plus dem Produkt aus

TR und Anzahl der Phasenkodierschritte. Bei Aufnahme von nur einer Schicht beträgt die Meßzeit für ein 128×256-Bild mit der SR-TFL-Technik 1,5 s, während mit der FLASH-Technik für die Aufnahme einer 256×256-Matrix 43 s benötigt werden. Bei Anwendungen, in denen hohe zeitliche Auflösungen erforderlich sind, kann bei der SR-TFL-Technik die Schichtzahl reduziert werden. Da diese Maßnahme bei der FLASH-Technik nicht zu einer Verkürzung der Meßzeit führt, ist ihr Einsatz in diesen Fällen nicht sinnvoll.
Anders sieht der Vergleich der Meßzeiten dagegen aus, wenn viele Schichten untersucht werden sollen. Für die SR-TFL-Technik ergibt sich die Gesamtmeßzeit aller Schichten aus dem Produkt der Meßzeit einer Schicht und der Anzahl der Schichten. Bei der FLASH-Technik hingegen ändert sich die Meßzeit bis zu einer bestimmten Anzahl von Schichten im Vergleich zur Aufnahme von nur einer Schicht nicht. Da bei der FLASH-Technik zur T_1-Wichtung der Bilder zwischen der Aufnahme zweier k-Raum-Zeilen einer Schicht die Repetitionszeit $TR \approx T_1$ gewählt werden muß, welche hauptsächlich Wartezeit darstellt, kann diese Zeit genutzt werden, um die k-Raum-Zeilen der anderen Schichten auszulesen (k-Raum-Segmentierung). Während mit der SR-TFL-Technik 15 Schichten à 6 mm (= 90 mm) in 23 s aufgenommen werden, können mit der FLASH-Technik 22 Schichten à 4 mm (= 88 mm) in 43 s aufgenommen werden. In Vielschichtmessungen ist die FLASH-Technik der SR-TFL-Technik bei gleicher Zeitauflösung hinsichtlich der Ortsauflösung überlegen: Die Schichtdicke konnte durch den Einsatz der FLASH-Technik um ein Drittel reduziert werden, die räumliche Auflösung innerhalb der Bilder erhöht sich um 50% in Phasenkodierrichtung und um 25% in Readoutrichtung. Die deutliche Verbesserung in Phasenkodierrichtung konnte durch die Aufnahme einer isotropen 256×256-Matrix im Vergleich zu einer 128×256-Matrix bei der SR-TFL-Technik erreicht werden. Bei letzterer ist eine Erhöhung der Phasenkodierschritte auf 256 nicht möglich, da das Signal bei Aufnahme der späten k-Raum-Zeilen aufgrund der Single-shot-Datenauslese bereits komplett zerfallen ist. Durch die doppelte Anzahl an Phasenkodierschritten beträgt die Zeitauflösung der FLASH-Technik 43 s und ist somit nur halb so gut wie der SR-TFL-Technik, bei der die Bilder im Abstand von 23 s aufgenommen werden.

k-Raum-Akquisition und Artefakte

Atem- und Organbewegungen während der Aufnahme der k-Raum-Daten verursachen Blurring-Artefakte. Da die k-Raum-Akquisition aufgrund der Segmentierung bei der FLASH-Technik mit 43 s sehr viel länger dauert als bei der SR-TFL-Technik (1,5 s), ist die FLASH-Technik viel anfälliger für Bewegungen. Im Abdomen ist sie daher wegen starker Organbewegungen ungeeignet. In diesem Fall ist eine Single-shot-Technik, wie die SR-TFL-Technik, die Methode der Wahl. In anderen Anwendungen können Bewegungen jedoch durch geeignete Patientenlagerung oder Fixierungstechniken weitgehend vermieden werden, so daß dort der Einsatz der FLASH-Technik möglich ist.
Periodische Bewegungen, wie z.B. pulsierende Gefäße, sind allerdings in jeder Untersuchungsregion zu finden und erzeugen in den mit der FLASH-Technik aufgenommenen Bildern Artefakte in Phasenkodierrichtung, während diese aufgrund der kurzen Bildaufnahmezeit in den SR-TFL-Bildern nicht auftreten. Diese Artefakte betreffen meist nur sehr wenige Bildpunkte und können oft durch eine geeignete

Wahl der Phasenkodierrichtung ganz aus der interessierenden Bildregion ausgeblendet werden.
Die kurze Meßzeit der SR-TFL-Technik bringt andererseits wegen des kleinen Flipwinkels ($\alpha = 12°$) Einschwingartefakte mit sich. Die Magnetisierung erreicht dabei erst nach einigen Anregungen einen Gleichgewichtszustand (steady-state). Die Zahl der nötigen Anregungen bis zum Erreichen dieses steady-states hängt vom Flipwinkel, der Repetitions- und der T_1-Zeit ab. Die im Rahmen der Arbeit entwickelte FLASH-Technik ist dagegen frei von Einschwingartefakten, da der steady-state bei dem gewählten Flipwinkel von $\alpha = 90°$ bereits mit der zweiten Anregung erreicht wird [Haa99].
Allerdings hat ein Flipwinkel von $\alpha = 90°$ auch ein inhomogenes, verbreitertes Schichtprofil zur Folge [Haa99]. Durch eine interleaved-Schichtanregung, bei der zuerst alle ungeraden und anschließend alle geraden Schichten aufgenommen werden, kann ein Übersprechen (cross talk), d.h. bereits vorhandene, störende Restmagnetisierung aus der Anregung der vorangegangenen Schicht, vermieden werden.
Der T_1-Kontrast ist bei der FLASH-Technik präziser definiert. Durch die Repetitionszeit TR ist dieser bei der FLASH-Technik genau festgelegt. Bei der SR-TFL-Sequenz dagegen nimmt der zeitliche Abstand zwischen Sättigungspuls und aufgenommener k-Raum-Zeile von T_{REC}, für die erste Zeile, jeweils um TR für jede weitere Zeile zu. Da nur die ersten k-Raum-Zeilen T_1-gewichtet sind, werden sie in die Mitte des k-Raums einsortiert (centric reordering). Je später eine k-Raum-Zeile aufgenommen wird, desto weiter außen liegt sie und desto weniger bestimmt sie den Kontrast des Bildes. Dieser wird daher durch eine aus den vielen Beiträgen resultierende effektive T_{REC}-Zeit bestimmt, im Gegensatz zum eindeutig durch TR bestimmten T_1-Kontrast der FLASH-Technik.

Signal-Rausch-Verhältnis

Die Signal-Zeit-Kurven können nur bei hohen SNR-Werten stabil an das Modell angepaßt werden. Durch die Wahl des Flipwinkels $\alpha = 90°$ steht bei der FLASH-Sequenz zur Signalbildung die gesamte Längsmagnetisierung zur Verfügung. Bei der Single-shot-Auslese der SR-TFL-Sequenz tragen dagegen aufgrund der Kleinwinkelanregung ($\alpha = 12°$) nur 21 % der Längsmagnetisierung ($\sin(12°) = 0{,}21$) zur Signalentstehung bei. Daher ist das SNR der SR-TFL-Sequenz deutlich geringer als das der FLASH-Sequenz.
Eine Verringerung der Schichtdicke war bei der SR-TFL-Technik aufgrund des geringen SNRs nicht möglich, da sonst die Datenauswertung instabil geworden wäre. Um die Schichtdicke zu reduzieren, wurde die Single-shot-Technik daher durch eine Meßtechnik mit höherem SNR, d.h. einer auf einer FLASH-Sequenz [Haa86] basierten Technik, ersetzt. Trotz der geringeren Schichtdicke von 4 mm, verglichen mit 6 mm bei der SR-TFL-Technik, war das SNR bei der FLASH-Technik deutlich höher. Während im Phantom verschiedener physiologisch relevanter Gd-Konzentrationen mit der FLASH-Technik ein im Mittel fünfmal höheres SNR gemessen wurde, war es in-vivo noch 3,3-fach höher. Der Einsatz der FLASH-Technik machte daher eine Verringerung der Schichtdicke erst möglich. In Simulationen zu Signal-Rausch-Verhältnis und Zeitauflösung wurde gezeigt, daß bei der FLASH-Technik eine stabile Datenauswertung mit dem Zweikompartimentemodell bei einer, verglichen mit der

SR-TFL-Technik, geringen Zeitauflösung von 43 s durch das dreimal höhere SNR ermöglicht wurde.

Andere Techniken zur schnellen MR-Bildgebung

Neben der Single-shot-Technik gibt es noch weitere Ansätze, die eine schnelle Bildaufnahme ermöglichen. Zum einem werden Meßtechniken mit nicht-kartesischer k-Raum-Abtastung verwendet. Am häufigsten erfolgt die Rohdatenaufnahme mittels radialer [Son01] oder spiralförmiger [Yen00] k-Raum-Trajektorien. Sie erfordern zur Bildrekonstruktion jedoch aufwendige Regridding-Algorithmen, um die gemessenen Signalintensitäten auf ein kartesisches Gitter zu übertragen. Diese Verfahren eignen sich zur schnellen Bildgebung, haben aber aufgrund der Art der k-Raum-Auslese einen nicht klar definierten T_1-Kontrast. Auch ändern sich die Anreicherungsmuster nach Kontrastmittelgabe im Vergleich zu kartesischen Ausleseschemata [Yen00]. Eine Möglichkeit ist ihr Einsatz zur schnellen Datenauslese nach einem Präparationspuls, der die T_1-Wichtung erzeugt.
Ein anderer Ansatz sind Half-Fourier-Techniken. Dabei wird nicht der gesamte k-Raum ausgelesen, sondern nur etwas mehr als die Hälfte. Die restlichen k-Raum-Zeilen werden aus der ersten Hälfte kopiert, was aufgrund der k-Raum-Symmetrie möglich ist [Chi91]. Allerdings wird die Symmetrie durch Bewegung, Magnetfeldinhomogenitäten und Suszeptibilitätssprünge gestört, so daß die rekonstruierten Bilder unter diesen Meßbedingungen nicht mehr den realen Zustand wiedergeben. Hinzu kommt, daß sich die Signalintensität während der Datenaufnahme aufgrund der Kontrastmittelanreicherung ständig ändert. Eine andere Art der teilweisen Auslese des k-Raums ist das Keyhole imaging [Oes00]. In diesem Fall wird einmal der gesamte k-Raum aufgenommen. In den darauffolgenden Messungen wird nur das k-Raum-Zentrum, welches hauptsächlich zum Kontrast des Bildes beiträgt, aufgenommen. Die äußeren k-Raum-Zeilen werden aus dem zuvor vollständig aufgenommenen Datensatz kopiert. Durch die kontinuierliche Signaländerung aufgrund der Kontrastmittelanreicherung wird nicht der aktuelle Zustand wiedergeben. Die Verfälschung der aktuellen Signaländerung hängt davon ab, welcher Anteil an äußeren k-Raum-Zeilen kopiert wird und in welchen Zeitabständen der komplette Datensatz aufgenommen wird. Dies kann jedoch von Anwendung zu Anwendung unterschiedlich sein und muß daher im Einzelfall erst noch bestimmt werden.

Pharmakokinetisches Modell

Signallinearität Der lineare Zusammenhang zwischen Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration ist eine notwendige Voraussetzung für die Auswertung der Signal-Zeit-Kurven mit dem Zweikompartimentemodell. Diese ist bei der SR-TFL-Technik besser erfüllt, da die Recovery-Zeit $T_{REC} = 125$ ms geringer ist als die Repetitionszeit TR = 168 ms der FLASH-Sequenz. Durch die k-Raum-Segmentierung wird bei der FLASH-Sequenz das minimale TR durch die Anzahl der Schichten festgelegt. Da mit der FLASH-Technik dünnere Schichten aufgenommen werden, mußte bei konstantem Volumen die Schichtzahl von 15 auf 22 erhöht werden. Dies ergibt eine minimale Repetitionszeit von TR = 168 ms. Eine weitere Reduzierung der Schichtdicke würde durch den damit verbundenen Anstieg der Schichtzahl die

minimale Repetitionszeit weiter verlängern. Dies wirkt sich in einer Verschlechterung der linearen Abhängigkeit von Signal und Kontrastmittelkonzentration aus. Eine Möglichkeit, TR nicht weiter zu erhöhen, besteht darin, die Schichten in zwei Blöcke aufzuteilen und nacheinander aufzunehmen. Dies führt jedoch zu einer nicht akzeptablen Halbierung der Zeitauflösung. Um eine weitere Reduzierung der Schichtdicke zu erreichen, muß die 2D-Technik durch eine 3D-Technik ersetzt werden. Die geringere effektive Repetitionszeit ermöglicht bei Wahl dünner Schichten eine bessere Signallinearität als dies mit einer 2D-Technik möglich ist. 3D-Sequenzen wurden bisher nicht eingesetzt, da die Zeitauflösung bei 1 – 2 Minuten liegt und somit für die Datenauswertung mit einem pharmakokinetischen Modell zu gering ist.

k_{ep} und t_{lag} Eine hohe zeitliche Auflösung ist besonders für die Bestimmung der Ratenkonstante k_{ep} sowie der Zeit bis zum Signalanstieg t_{lag} notwendig. Beide Parameter beschreiben zeitabhängige Phänomene: t_{lag} legt den Zeitpunkt des Signalanstiegs fest und k_{ep} ist die Geschwindigkeit, mit der das Kontrastmittel zwischen Kapillaren und Interstitium ausgetauscht wird. Zur stabilen Bestimmung dieser Werte muß der zeitliche Abstand der Meßpunkte so gewählt werden, daß die Signaländerung gut erfaßt wird. Obwohl diese Bedingung bei der SR-TFL- ($\Delta t = 23$ s) besser erfüllt ist als bei der FLASH-Technik ($\Delta t = 43$ s), zeigen die in dieser Arbeit durchgeführten Simulationen, daß die Standardabweichung der bestimmten Parameter bei der FLASH-Technik aufgrund ihres höheren SNRs deutlich geringer sind.

Amplitude Die Amplitude A, welche proportional zur maximalen Signaländerung ist, wird dagegen weniger stark durch die Zeitauflösung der Daten beeinflußt. Wird allerdings der Abstand zweier Meßpunkte zu groß, kann das Maximum der Signalintensität mit der SR-TFL-Technik verpaßt werden, da die Aufnahmezeit eines Bildes nur wenige Sekunden beträgt und Signaländerungen, die während der Aufnahme der restlichen Schichten auftreten, in diesem Bild nicht erfaßt werden können. Die Verfehlung des Maximums ist bei der FLASH-Technik durch die segmentierte k-Raum-Auslese nicht möglich, da die Datenaufnahme jeder Schicht über das gesamte Zeitintervall zwischen zwei Meßpunkten erfolgt. Es kommt durch die zeitliche Mittelung lediglich zu einer leichten Verringerung der Amplitude. Ein anderer Aspekt in der Beurteilung der Amplitude ist die Tatsache, daß A ein gewebe- und sequenzabhängiger Parameter ist. Sowohl durch den Einsatz verschiedener Meßtechniken als auch bei Untersuchungen von Geweben unterschiedlicher T_1-Zeiten können die Amplitudenwerte variieren. Daher sind Amplitudenwerte beider Meßtechniken – SR-TFL und FLASH – nicht direkt vergleichbar. Da die Recovery-Zeit der SR-TFL-Sequenz $T_{REC} = 125$ ms geringer ist als die Repetitionszeit TR = 168 ms der FLASH-Sequenz, sind die mit der FLASH-Technik bestimmten Amplitudenwerte für Gewebe mit $T_1 = 190$ ms (z.B. Fett) um 34,5 % und für Gewebe mit $T_1 = 800$ ms (z.B. Drüsengewebe der Brust) um 27,6 % gegenüber den mit der SR-TFL-Technik gemessenen reduziert.

Andere Modelle

Einen Überblick der in der dynamischen kontrast-verstärkten MRT verwendeten pharmakokinetischen Modelle findet man in [Tof97, Tof99]. Neben dem in dieser Ar-

beit verwendeten Zweikompartimentemodell von Brix et al. [Bri91] wird sehr häufig das Modell von Tofts et al. [Tof91, Tof93] zur Auswertung dynamischer MR-Daten verwendet. Allerdings müssen bei diesem Ansatz Signalintensitäten in Kontrastmittelkonzentrationen umgerechnet werden. Dies wird über eine T_1-Zeit-Messung realisiert. Brookes et al. [Bro99] zeigte für die MR-Mammographie, daß inhomogene Schichtprofile großen Einfluß auf die Genauigkeit der T_1-Bestimmung haben. Dale et al. [Dal03] fand heraus, daß sich eine ungenaue T_1-Bestimmung besonders gravierend auf die Berechnung der Ratenkonstante k_{ep} auswirkt. Eine Technik, die den Einfluß inhomogener Schichtprofile auf die T_1-Zeit-Bestimmung eliminieren soll, so daß eine genauere Umrechung von Signalintensitäten in Kontrastmittelkonzentrationen möglich ist, wurde von Cron et al. [Cro99] entwickelt.
Wie eine Studie von Mussurakis et al. [Mus97] belegt, liefern die Modelle von Brix und Tofts in der MR-Mammographie ähnliche Ergebnisse. Die Datenauswertung nach Brix hat dazu den Vorteil, daß keine Umrechnung in Kontrastmittelkonzentrationen über eine fehleranfällige T_1-Zeit-Messung notwendig ist. Auch muß keine arterielle Inputfunktion gemessen werden, was Bestandteil des neueren Ansatzes des Tofts-Modells [Tof95] ist. Eine schnelle Extravasation der derzeit klinisch verfügbaren, niedermolekularen Kontrastmittel (z.B. Gd-DTPA oder Gd-DTPA-BMA) macht die AIF-Messung jedoch ungenau. Außerdem sind für das modifizierte Tofts-Modell Zeitauflösungen von wenigen Sekunden erforderlich, da anstelle einer Infusion des Kontrastmittels über 1 – 2 Minuten, wie es beim Ansatz von Brix erfolgt, eine Bolusinjektion vorgeschlagen wird. Dies bedeutet wiederum eine starke Einschränkung in der räumlichen Auflösung der dynamischen MR-Bilder. Die mit der FLASH-Technik gemessen MR-Bilder hatten eine hohe räumliche Auflösung und konnten unter Verwendung des Brix-Modells stabil an ein pharmakokinetisches Modell angepaßt werden.

2. Tiermodell

Die Messung von Mikrozirkulation in Tumoren spielt für die Entwicklung neuer Krebstherapien sowie Diagnoseverfahren eine bedeutende Rolle. Denn maligne Tumoren unterscheiden sich von Normalgewebe durch Veränderungen in Blutfluß, Blutvolumen, Permeabilität der Mikrogefäße und extrazellulärem Volumen [Gil02]. Während Arterial-Spin-Labeling und Bolustrackingverfahren zur Perfusions- und Blutflußmessung verwendet werden [Tho00], setzt man zur Bestimmung von Gefäßpermeabilität und extrazellulärem Volumen dynamische kontrast-unterstützte Magnetresonanztomographie ein [Tay00]. Während der Signal-Zeit-Verlauf die Veränderung mehrerer Parameter beinhaltet, möchte man über pharmakokinetische Modelle, welche die zugrundeliegende Physiologie beschreiben, die genannten Parameter einzeln erfassen. Dabei ist der Parameter Ratenkonstante k_{ep} des Zweikompartimentemodells selbst noch ein Mischparameter: er hängt sowohl vom Blutfluß F als auch vom Permeabilitätsoberflächenprodukt PS ab.

SNR und T_1-Kontrast

Während das Signal-Rausch-Verhältnis bei höheren Feldstärken besser ist, sind bei 1,5 T die T_1-Zeiten kürzer und die Relaxivitäten der in dieser Arbeit verwendeten Kontrastmittel höher. Dadurch sind für Messungen bei 1,5 T geringere Repetitionszeiten notwendig, so daß eine bessere Zeitauflösung erreicht wird. Um bei der Untersuchung von Kleintieren im Ganzkörpertomographen ein ausreichend hohes SNR zu erzielen, wurde eine auf das Volumen der Tiere angepaßte Volumenspule in Kombination mit der FLASH-Technik eingesetzt [Kie03b, Kie03a, Kie03c].

Datenauswertung

Die Tumoren wurden zunächst mittels dynamischer MRT bei einer räumlichen Auflösung von (0,5×0,5×2,0) mm^3 untersucht. Mit dem Zweikompartimentemodell erfolgte eine pixelweise Auswertung aller Schichten und es wurden farbkodierte Parameterkarten für Amplitude A und Ratenkonstante k_{ep} erstellt. Nach der Tumorentnahme wurde die Mikrogefäßdichte von 6 µm dünnen Gewebeschnitten bestimmt, welche die gleiche Orientierung hatten wie die MR-Schicht.
Die Modellparameter A und k_{ep} sowie die Mikrogefäßdichte MVD wurden in korrespondierenden ROIs bestimmt. Dabei wurde die ROI-Auswahl anhand der Amplitudenkarte getroffen. Für jeden untersuchten Tumor wurden folgende drei ROIs definiert: geringe Amplitude (1), hohe Amplitude (2) und gesamter Tumor (3). Die Auswertung ergab eine Korrelation von A und MVD ($R^2 = 0{,}58$), während k_{ep} und MVD nicht korrelierten [Hei02]. Da die ROI-Auswahl sehr subjektiv getroffen wurde, liegt die Frage nahe, ob die Auswahl der ROIs Auswirkungen auf eine mögliche Korrelation der Daten hatte. Um diese Anwenderabhängigkeit zu eliminieren wurde daher eine Technik entwickelt, mit der auch die Mikrogefäßdichte als farbkodierte Parametetkarte der gesamten Schicht dargestellt werden kann [Hei03]. Eine letzte Schwachstelle bleibt die unterschiedliche Schichtdicke von dynamischer MRT (2 mm) und Histologie (6 µm). Es sollte daher immer über mehrere Gewebeschnitte gemittelt werden, die das gleiche Volumen aufspannen wie das der in der MRT untersuchten Schicht.

Permeabilität

Bei Verwendung des makromolekularen Kontrastmittels Gadomer-17 zusammen mit der FLASH-Technik wurden im hochgradig malignen Tumor zwei Arealen mit sehr geringer Signaländerung beobachtet, während der Tumor mit dem geringeren Malignitätsgrad in der gegebenen Auflösung keine Extravasation zeigte. Eine Auswertung mit dem Zweikompartimentemodell wurde aufgrund der geringen Amplituden nicht vorgenommen. Im Vergleich dazu zeigte das niedermolekulare Kontrastmittel Omniscan® dagegen in beiden Tumoren eine starke Extravasation. Die Parameterkarten von A und k_{ep} beider Tumoren waren ähnlich, so daß bei Verwendung von Omniscan® keine Aussagen über unterschiedliche Gefäßpermeabilitäten der Tumoren gemacht werden konnten. Da Gadomer-17 im hochgradig malignen Tumor extravasierte, während dies im weniger malignen nicht beobachtet wurde, erwies sich das makromolekulare Kontrastmittel im Gegensatz zu Omniscan® als spefizifisches

Kontrastmittel zur Untersuchung von Gefäßpermeabilitäten in Tumoren. Da es sich um ein Pilotexperiment gehandelt hatte, konnte dies bisher erst qualitativ gezeigt werden.

3. MR-Mammographie

Im Vergleich zur Röntgen- und Ultraschallmammographie besitzt die Untersuchung der Brust mittels Magnetresonanztomographie eine deutlich höhere Sensitivität [Kuh00b]. Die Spezifität, d.h. die Fähigkeit gut- und bösartige Gewebeveränderungen zu unterscheiden, ist jedoch vergleichbar mit den beiden anderen Bildgebungstechniken. Durch zusätzliche Informationen der zugrundeliegenden Physiologie könnte sie jedoch erhöht werden. Es besteht daher die einhellige Meinung, daß eine Kombination aus morphologischen und physiologischen Informationen für den klinischen Einsatz der MR-Mammographie unabdingbar ist [Mue97, Kuh00a, Del01, FH01, Nun02, Vom02]. Zur Zeit werden zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt: Räumlich hochaufgelöste MRT (statische Methode) und zeitlich hochaufgelöste MRT (dynamische Methode). Während die statische Methode hauptsächlich in den USA verbreitet ist, findet man die Anhänger der dynamischen Methode meist im europäischen Raum [Kuh00a]. Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Gradientenecho-Technik vereint beide Ansätze, indem räumlich hochaufgelöste Bilder mit einer Zeitauflösung aufgenommen werden, die eine Datenauswertung mit einem pharmakokinetischen Kompartimentemodell ermöglicht.

Räumliche und zeitliche Auflösung

Trotz immer schnellerer Gradiententechnik beträgt die Zeitauflösung bei räumlich hochaufgelösten Bildern der gesamten Brust, aufgenommen mit einer Auflösung von weniger als 1 mm und einer Schichtdicke von 3 mm und weniger, noch etwa eine Minute [Ore01]. Dagegen erreichen zeitlich hochaufgelöste Sequenzen, wie die von Hoffmann et al. [Hof95b] eingesetzte Saturation-Recovery Turbo-FLASH-Sequenz, eine Zeitauflösung von 23 s bei einer vergleichsweise niedrigen Ortsauflösung von $(3{,}0\times2{,}0\times6{,}0)$ mm^3. Das Ziel der zeitlich hochaufgelösten Techniken ist die Auswertung der dynamischen Daten mit einem pharmakokinetischen Zweikompartimentemodell [Bri91]. Da der Schwerpunkt dieser Technik auf der Untersuchung kinetischer Parameter während der ersten zehn Minuten nach Kontrastmittelgabe liegt, muß zur Erfassung der Morphologie zusätzlich eine Prä- und Postkontrastaufnahme mit einer hochaufgelösten 3D-Sequenz gemacht werden. Dies ist jedoch keine optimale Lösung, da der beste Kontrast zwischen Läsion und umliegendem Gewebe in der frühen Phase nach Kontrastmittelgabe auftritt [Kuh00a]. Die Postkontrastaufnahme wird bei diesem Ansatz jedoch erst in der späten Phase gemacht.
Die in der Arbeit entwickelte Technik basiert auf einer FLASH-Sequenz [Haa86], welche auf die MR-Mammographie optimiert wurde, so daß eine Ortsauflösung von $(1{,}5\times1{,}5\times4{,}0)$ mm^3 realisiert werden konnte. Dies stellt eine Verbesserung der räumlichen Auflösung um das zweifache in Phasenkodier- und um den Faktor 1,3 in Readoutrichtung im Vergleich zur SR-TFL-Technik dar. Die geringere Zeitauflösung von 43 s gegenüber 23 s bei der SR-TFL-Technik reicht aus, um die Daten stabil an das

Zweikompartimentemodell von Brix et al. [Bri91] anzupassen.
Durch den Einsatz paralleler Bildgebung, wie z.B. sensitivity-encoding (SENSE) [Pru99], kann die zeitliche bzw. räumliche Auflösung der FLASH-Technik noch weiter verbessert werden. Hajnal et al. [Lar01] haben bisher bei 0,5 T gezeigt, daß der Einsatz von SENSE in der MR-Mammographie einen Gewinn an zeitlicher Auflösung bringt und Artefakte durch geeignete Wahl der Rekonstruktionsparameter vermieden werden können. Parallele Bildgebung ist jedoch erst seit kurzem auf klinischen MR-Tomographen verfügbar. Sie kann nun auf die entwickelte FLASH-Technik angewendet werden und damit die räumliche oder die zeitliche Auflösung weiter erhöhen.

Signal-Rausch-Verhältnis

Der Einsatz von paralleler Bildgebung erfordert allerdings ein hohes SNR, da die Erhöhung von Zeit- bzw. Ortsauflösung mit einer Verringerung des Signal-Rausch-Verhältnisses einhergeht [Pru99]. Da das SNR bei der FLASH-Technik deutlich höher ist als bei der SR-TFL-Technik, macht der Einsatz paralleler Bildgebung nur bei der FLASH-Technik Sinn. Denn mit dieser wurde im Drüsengewebe einer Probandin ein 3,3-fach höheres SNR als mit der SR-TFL-Technik gemessen. In Simulationen konnte zudem gezeigt werden, daß das höhere SNR der FLASH-Technik der Grund für die stabile Auswertung ist; schließlich ist die zeitliche Auflösung deutlich geringer als bei der SR-TFL-Technik.

Meßzeitdauer und Artefakte

Eine Konsequenz aus der Verbesserung des SNRs bei der FLASH-Technik ist die längere Akquisitionszeit eines Bildes. Sie beträgt 43 s, während bei der SR-TFL-Technik pro Bild nur 1,5 s benötigt werden. Allerdings werden bei der FLASH-Technik aufgrund der Segmentierung des k-Raums in dieser Zeit alle 22 Schichten aufgenommen, so daß sich bei Aufnahme mehrerer Schichten (Multislice-Technik) kein großer Unterschied in der Zeitauflösung ergibt. Bei Aufnahme nur weniger Schichten und für Anwendungen, bei denen eine Kontrastmittelanreicherung innerhalb weniger Sekunden erfolgt, ist die SR-TFL- der FLASH-Technik überlegen.
Ein aus der deutlich längeren Meßzeit resultierender Nachteil der FLASH-Technik ist das Auftreten von Pulsationsartefakten. Durch die k-Raum-Segmentierung erzeugt die periodische Bewegung des Herzens, welches bei der MRT der gesamten Brust meist innerhalb der untersuchten Schichten liegt, einen bandartigen Artefakt in Phasenkodierrichtung. Durch Wahl der Phasenkodierrichtung in die Links-rechts-Richtung ist eine artefaktfreie Auswertung der gesamten Brust möglich. Allerdings verläuft der Pulsationsartefakt dann in machen Fällen auf Höhe der Achseln, so daß eventuell vorhandene befallene Lymphknoten nicht sicher diagnostiziert werden könnten.
Obwohl Atembewegungen aufgrund einer optimierten Patientinnenlagerung keine Bildartefakte hervorrufen, bereitet das langsame Entspannen der Brust während der gesamten Untersuchungsdauer von 12 Minuten Probleme. Durch diese parallel zur Schicht auftretende langsam fortschreitende Vergrößerung der Brust können die zu verschiedenen Zeitpunkten aufgenommenen Bilder einer Schicht nicht mehr ganz genau zur Deckung gebracht werden. Mit zunehmender Ortsauflösung in den

MR-Bildern kann die Bewegung nicht mehr vernachlässigt werden. Damit die Daten trotzdem pixelweise ausgewertet werden können, wird eine nachträgliche Bewegungskorrektur durchgeführt [Luc00, Bru00].

Datenauswertung

Die allgemeinen Kriterien für die Unterscheidung von malignen und benignen Gewebeveränderungen der Mamma sind einerseits Informationen über die Morphologie, wie z.B. die Abgrenzung der Läsion zu umgebendem Gewebe, Aussagen zur Homogenität und strahlförmige Ausläufer, und andererseits kinetische Parameter, die die zugrundeliegende Physiologie beschreiben, wie z.B. eine rasche Signalzunahme nach Kontrastmittelgabe [Ike01].
Eine aktuelle Studie ergab, daß die beiden wichtigsten Kriterien zur Diagnostik von Brusttumoren der kinetische Parameter Time-to-Peak sowie die Morphologie der Ränder sei [Sza03]. Dies stützt auch die Ergebnisse einer Studie von Müller-Schimple et al. [Mue97]. Diese besagt, daß die Datenauswertung mit dem Zweikompartimentemodell von Brix et al. [Bri91], welches in dieser Arbeit verwendet wurde, im Vergleich zur Signaländerung während der ersten Minute nach Kontrastmittelgabe, welche ein rein mathematischer Parameter ist, keinen signifikanten Zugewinn an diagnostischen Informationen bringt. Daß durch die Bestimmung nur eines mathematischen Parameters nicht die gesamte kinetische Information genutzt und dadurch auch nicht die höchstmögliche Sensitivität der MR-Mammographie erreicht wird, zeigen sowohl Kuhl et al. [Kuh99] als auch Degani et al. [FH01]. Es wurde weiter nachgewiesen, daß die Form der Signal-Zeit-Kurve ein wichtiges Kriterium für die Differenzierung von benignen und malignen kontrastmittelanreichernden Läsionen darstellt [Kuh99]. Bei Einteilung der Signal-Zeit-Verläufe in drei Kategorien – I: stetiger Anstieg, II: Plateau, III: Signalabnahme (washout-Effekt) – erwiesen sich Kurven der Kategorie III als starkes Indiz für eine Malignität.
Das auf der gleichen Einteilung der Signal-Zeit-Kurven basierende Modell von Degani et al. zeigt in einer neueren Studie sogar, daß die von ihnen vorgeschlagene Drei-Zeitpunkte-Methode, bei der nur ein Prä- und zwei Postkontrastbilder, diese jedoch mit sehr hoher räumlicher Auflösung aufgenommen werden [FH01], sensitiver wird, wenn weitere Zeitpunkte hinzugefügt werden und empfehlen dies auch für den klinischen Einsatz [Kel02]. Diese Studien zeigen, daß eine hohe räumliche Auflösung alleine nicht ausreicht, um das bestmögliche Ergebnis zu erzielen. Nur durch eine gleichzeitig hohe zeitliche Auflösung bei der Datenaufnahme können die diagnostischen Möglichkeiten der MR-Mammographie voll ausgeschöpft werden. Dieses Ziel erfüllt die in dieser Arbeit entwickelte FLASH-Technik, indem räumlich hochaufgelöste Daten mit einem pharmakokinetischen Modell ausgewertet werden und somit zusätzliche Informationen über die Physiologie liefern.
Eine weitere Form der Datenauswertung, bei der neuronale Netze zur Klassifizierung der Kurvenformen eingesetzt werden [Fis99, Luc01, Luc02, Tza03], hat sich bisher nicht gegen die Verwendung pharmakokinetischer Modelle durchsetzen können. Ein Nachteil dürfte wohl sein, daß neuronale Netze zunächst mit Hilfe eines Testdatensatzes erlernen müssen, welche Kurvenformen in die Klasse „maligne“ bzw. „benigne“ fällt. Während es beim Zweikompartimentemodell zu einem Überlapp der Parameterwerte beider Gruppen kommt [Mue97], hängt die Fähigkeit eines neuro-

nalen Netzwerks stark von der Auswahl des Lerndatensatzes ab.
Alle vorgestellten Ansätze zur Datenauswertung versuchen die Änderung der Signalintensität, die durch die Kontrastmittelanreicherung zustande kommt, zu erfassen. Diese hängt jedoch von der Vaskularisierung der Läsion ab. Ist diese hoch, kann nicht unbedingt auf einen malignen Tumor geschlossen werden [Kuh00a]. Denn auch gutartige Fibroadenome sind stark vaskularisiert. Dagegen weisen intra-duktale Karzinome nur eine geringe Kontrastmittelanreicherung auf, da sie zu Beginn häufig keine eigenen Gefäße enthalten [Del01]. In diesen Fällen hilft meist die Hinzunahme morphologischer Informationen, so daß auch in unklaren Fällen eine Diagnose möglich ist. Genau diese Anforderung erfüllt die in dieser Arbeit entwickelte räumlich und zeitlich hochaufgelöste FLASH-Technik.

Am Ende sieht's ein Tor,
ein Klüg'rer in der Mitte,
Und nur der Weise sieht das Ziel,
beim ersten Schritte.

Friedrich Rückert (1788-1866)

Kapitel 6

Zusammenfassung und Ausblick

Für die dynamische MRT wurde eine räumlich hochaufgelöste Meßtechnik mit dem Ziel entwickelt, Ortsauflösung, Schichtdicke und Signal-Rausch-Verhältnis der zeitlich hochaufgelösten SR-TFL-Technik zu verbessern. Eine pixelbasierte Auswertung der dynamischen Daten mit einem pharmakokinetischen Modell, welche die Aufnahme zeitlich hochaufgelöster Daten erfordert, sollte auch mit der neuen Technik möglich sein.
Basierend auf einer FLASH-Sequenz wurde die neue Technik hinsichtlich der kürzest möglichen Meßzeit optimiert. Für die Aufnahme T_1-gewichteter Bilder der Ortsauflösung (1,5×1,5×4,0) mm^3 benötigt die FLASH-Sequenz 43 s, während die SR-TFL-Technik bei einer Zeitauflösung von 23 s nur eine räumliche Auflösung von (3,0×2,0×6) mm^3 erreicht. Dabei war zur Verringerung der Schichtdicke die Ersetzung der Single-shot-Technik durch eine FLASH-Sequenz entscheidend. Trotz der geringeren Schichtdicke weist die FLASH-Technik ein höheres SNR auf als die SR-TFL-Technik. Während das SNR im Phantom 5-fach höher war als in den mit der SR-TFL-Technik aufgenommenen Bildern, lag es in-vivo, bestimmt im Drüsengewebe der weiblichen Brust, noch 3,3-fach über den SR-TFL-Werten. Durch die Erhöhung des SNRs war es möglich, auch die mit der geringeren Zeitauflösung aufgenommenen Daten der FLASH-Technik stabil an das Zweikompartimentemodell anzupassen. Dies zeigen Simulationen, die zur Stabilität der Modellparameterbestimmung in Abhängigkeit von Zeitauflösung, SNR und Anzahl der Datenpunkte durchgeführt wurden. Hinsichtlich der linearen Abhängigkeit von Signalintensität und Kontrastmittelkonzentration war die SR-TFL-Sequenz der FLASH-Technik leicht überlegen. Die Signallinearität war im physiologisch relevanten Konzentrationsbereich noch für beide Methoden gegeben. Organbewegungen und Pulsationen in Gefäßen führen bei der FLASH-Sequenz aufgrund der k-Raum-Segmentierung und der damit verbundenen langen Bildaufnahmezeit zu Blurring- und Bandartefakten in den Bildern. Diese mit der SR-TFL-Technik nicht beobachteten Artefakte können außerhalb des Abdomens meist durch eine geeignete Patientenpositionierung oder durch geschickte Wahl der Phasenkodierrichtung vermieden werden. Dagegen besitzen die SR-TFL-Bilder aufgrund der mit der mittleren k-Raum-Zeile beginnenden Single-shot-Datenaufnahme keinen klar definierten T_1-Kontrast. Bei der FLASH-Technik ist dieser durch die Repetitionszeit genau festgelegt. Auch erreicht die Magnetisierung bei der SR-TFL-Sequenz wegen der Kleinwinkelanregung ($\alpha = 12°$) erst nach einer Einschwingphase den steady-state. Diese entfällt bei der FLASH-Technik durch die

Flipwinkelwahl $\alpha = 90°$.
Im Tiermodell konnten mit der FLASH-Technik Untersuchungen zur Tumorvaskularisierung bei einer Ortsauflösung von (0,5×0,5×2,0) mm^3 und einer zeitlichen Auflösung von 1,6 – 6,4 s, je nach Schichtzahl, durchgeführt werden. Die Auswertung der im Modell der Nacktmaus gewonnen Daten mit dem Zweikompartimentemodell ergab eine Korrelation von Amplitude A und histologisch bestimmter Mikrogefäßdichte, während die Ratenkonstante in diesem Experiment nicht mit MVD korrelierte. Der Vergleich von Modellparametern der dynamischen MRT mit der Mikrogefäßdichte war durch die Auswahl von ROIs sehr subjektiv. Daher wurde eine Technik entwickelt, mit der auch für die Mikrogefäßdichte eine Farbkarte des gesamten Gewebeschnitts erstellt und mit denen der MR-Parameter pixelweise verglichen werden kann. In einem Pilotexperiment im Modell der Ratte konnte mit der FLASH-Technik weiter gezeigt werden, daß das makromolekulare Kontrastmittel Gadomer-17 zur Permeabilitätsmessung von Tumorgefäßen geeignet ist, während sich das niedermolekulare Kontrastmittel Omniscan® nur unspezifisch im Tumor anreicherte. Neue anti-angiogene Medikamente in der Krebstherapie werden derzeit in Tierexperimenten hinsichtlich ihrer Wirksamkeit und Nebenwirkungen überprüft. Da sie das Wachstum bereits vorhandener sowie die Ausbildung neuer Blutgefäße verhindern, ist die kontrastmittel-unterstützte MRT eine geeignete nicht-invasive Technik, um einen möglichen Therapieeffekt im zeitlichen Verlauf zu untersuchen.
Erste Patientinnenuntersuchungen zeigen, daß durch die FLASH-Technik sowohl Ortsauflösung als auch Signal-Rausch-Verhältnis der dynamischen MR-Mammographie verbessert werden konnten. Das schlagende Herz verursachte bandartige Pulsationsartefakte, die jedoch durch geeignete Wahl der Phasenkodierrichtung außerhalb der Brust lagen. Ob und inwieweit sich die diagnostische Aussagekraft der Parameter des Zweikompartimentemodells, Amplitude A und Ratenkonstante k_{ep}, durch den Einsatz der FLASH-Technik verändert hat, ist in einer noch ausstehenden Vergleichsstudie mit der SR-TFL-Technik zu prüfen.

Neuerdings stehen auch parallele Bildgebungstechniken zur Verfügung, die in Kombination mit Phased-Array-Spulen zur Verbesserung entweder der zeitlichen oder der räumlichen Auflösung eingesetzt werden können. Diese Verfahren können mit jeder Bildgebungstechnik kombiniert werden, allerdings bringt der Gewinn an Orts- bzw. Zeitauflösung eine Verringerung des Signal-Rausch-Verhältnisses mit sich. Da das SNR bei der FLASH-Technik deutlich höher ist als bei der SR-TFL-Technik, kann die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Meßtechnik gut mit paralleler Bildgebung kombiniert werden, während dies bei der SR-TFL-Technik wegen des geringen SNRs nicht möglich ist. Dieser Aspekt ist besonders wichtig, da die neue Generation der MR-Tomographen ganz auf parallele Bildgebung setzt und durch neu entwickelte Hardwarekomponenten eine gleichzeitige Ansteuerung vieler Spulen ermöglicht. Für die FLASH-Technik bedeutet dies eine weitere Verbesserung von räumlicher und zeitlicher Auflösung. Wenn bisher nur 2D-Sequenzen zur zeitlich hochaufgelösten dynamischen MRT eingesetzt werden konnten, so sind dann auch für räumlich hochaufgelöste 3D-Sequenzen Meßzeiten unter einer Minute möglich. Zusammen mit den in dieser Promotion herausgearbeiteten Ergebnissen, daß dynamische Daten unter der Voraussetzung eines ausreichend hohen SNRs auch bei

Zeitauflösungen um die 40 s stabil an ein pharmakokinetisches Modell angepaßt werden können, werden bald auch räumlich hochaufgelöste 3D-Sequenzen zur räumlich und zeitlich hochaufgelösten dynamischen MRT eingesetzt werden können.

Literaturverzeichnis

[Abr61] A. Abragam, *Principles of nuclear magnetism*, Oxford University Press London New York, 1961.

[Blu94] S. Blueml, *In-vivo Charakterisierung und Differenzierung von Gewebe mit Hilfe von Gradientenecho-Techniken in der Kernspintomographie*, Dissertation, Naturwissenschaftlich-Mathematische Gesamtfakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 1994.

[Bri91] G. Brix, W. Semmler, R. Port, L.R. Schad, G. Layer, W.J. Lorenz, *Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhanced MR imaging*, J. Comput. Assist. Tomogr. **15** (1991), 621–628.

[Bri93] G. Brix, *Quantitative MR-Tomographie: Methodische Entwicklung und biomedizinische Anwendungen*, Habilitationsschrift, Medizinische Fakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 1993.

[Bro99] J. A. Brookes, T. W. Redpath, F. J. Gilbert, A. D. Murray, R. T. Staff, *Accuracy of T_1 measurement in dynamic contrast-enhanced breast MRI using two- and three-dimensional variable flip angle fast low-angle shot*, J. Magn. Reson. Imaging **9** (1999), 163–171.

[Bru00] T. Bruckner, R. Lucht, G. Brix, *Comparison of rigid and elastic matching of dynamic magnetic resonance mammographic images by mutual information*, Med. Phys. **27** (2000), 2456–2461.

[Car99] P. Caravan, J. J. Ellison, T. J. McMurry, R. B. Lauffer, *Gadolinium(III) chelates as MRI contrast agents: Structure, dynamics, and applications*, Chem. Rev. **99** (1999), 2293–2352.

[Car00] P. Carmeliet, R. K. Jain, *Angiogenesis in cancer and other diseases*, Nature **407** (2000), 249–257.

[Chi91] D. Chien, R. R. Edelman, *Ultrafast imaging using gradient echoes*, Magn. Reson. Q. **7** (1991), 31–56.

[Cro99] G. O. Cron, G. Santyr, F. Kelcz, *Accurate and rapid quantitative dynamic contrast-enhanced breast MR imaging using spoiled gradient-recalled echoes and bookend* T_1 *measurements*, Magn. Reson. Med. **42** (1999), 746–753.

[Dal03] B. M. Dale, J. A. Jesberger, J. S. Lewin, C. M. Hillenbrand, J. L. Duerk, *Determining and optimizing the precision of quantitative measurements of perfusion from dynamic contrast enhanced MRI*, J. Magn. Reson. Imaging **18** (2003), 575–584.

[Del01] S. Delorme, *Mammasonographie und Magnetresonanz-Mammographie als ergänzende Methoden im Mammographiescreening*, Radiologe **41** (2001), 371–378.

[dG98] R. A. de Graaf, *In vivo NMR spectroscopy*, John Wiley & Sons Chichester New York, 1998.

[FH01] E. Furman-Haran, D. Grobgeld, F. Kelcz, H. Degani, *Critical role of spatial resolution in dynamic contrast-enhanced breast MRI*, J. Magn. Reson. Imaging **13** (2001), 862–867.

[Fis99] H. Fischer, J. Hennig, *Neural network-based analysis of MR time series*, Magn. Reson. Med. **41** (1999), 124–131.

[Gil02] R. J. Gillies, N. Raghunand, G. S. Karczmar, Z. M. Bhujwalla, *MRI of the tumor microenvironment*, J. Magn. Reson. Imaging **16** (2002), 430–450.

[Haa86] A. Haase, J. Frahm, D. Matthaei, W. Hänicke, K.-D. Merboldt, *FLASH imaging: rapid NMR imaging using low flip angle pulses*, J. Magn. Reson. **67** (1986), 258–266.

[Haa99] E. M. Haacke, R. W. Brown, M. R. Thompson, R. Venkatesan, *Magnetic Resonance Imaging*, John Wiley & Sons New York, 1999.

[Hah93] E. W. Hahn, P. Peschke, R. P. Mason, E. E. Babcock, P. P. Antich, *Isolated tumor growth in a surgically formed skin pedicle in the rat: a new tumor model for NMR studies*, Magn. Reson. Imaging **11** (1993), 1007–1017.

[Haw98] H. Hawighorst, M. V. Knopp, J. Debus, U. Hoffmann, M. Grandy, J. Griebel, I. Zuna, M. Essig, S. O. Schoenberg, A. DeVries, G. Brix, G. van Kaick, *Pharmacokinetic MRI for assessment of malignant glioma response to stereotactic radiotherapy: initial results*, J. Magn. Reson. Imaging **8** (1998), 783–788.

[Hei02] M. Heilmann, F. Kiessling, S. Vosseler, N. Fusenig, L. R. Schad, *Assessment of tumor microvessel-density in small animals by dynamic contrast-enhanced MRI at 1,5 T*, MAGMA **15** (2002), 49.

[Hei03] M. Heilmann, F. Kiessling, S. Vosseler, N. Fusenig, L. Schad, *Technique of pixelwise comparison of microvessel-density and model parameters of dynamic MRI*, MAGMA **in press** (2003).

[HJW84] H.-J-Weinmann, M. Laniado, W. Mützel, *Pharmacokinetics of GdDT-PA/Dimeglumine after intravenous injection into healthy volonteers*, Physiol. Chem. Phys. Med. NMR **16** (1984), 167–172.

[Hof95a] U. Hoffmann, *Entwicklung einer Bildgebungstechnik für die dynamische Magnet-Resonanz-Tomographie*, Dissertation, Naturwissenschaftlich-Mathematische Gesamtfakultät, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, 1995.

[Hof95b] U. Hoffmann, G. Brix, M.V. Knopp, T. Heß, W.J. Lorenz, *Pharmacokinetic mapping of the breast: a new methdod for dynamic MR mammography*, Magn. Reson. Med. **33** (1995), 506–514.

[Ike01] D. M. Ikeda, N. M. Hylton, K. Kinkel, M. G. Hochman, C. K. Kuhl, W. A. Kaiser, J. C. Weinreb, S. F. Smazal, H. Degani, P. Viehweg, J. Barclay, M. D. Schnall, *Development, standardization, and testing of a lexicon for reporting contrast-enhanced breast magnetic resonance imaging studies*, J. Magn. Reson. Imaging **13** (2001), 889–895.

[Kel02] F. Kelcz, E. Furman-Haran, D. Grobgeld, H. Degani, *Clinical testing of high-spatial-resolution parametric contrast-enhanced MR imaging of the breast*, Am. J. Roentgenol. **179** (2002), 1485–1492.

[Kie03a] F. Kiessling, M. Heilmann, S. Vosseler, M. Lichy, M. Krix, C. Fink, I. Kiessling, H. Steinbauer, L. Schad, N. E. Fusenig, S. Delorme, *Dynamic T_1-weighted monitoring of vascularization in human carcinoma heterotransplants by magnetic resonance imaging*, Int. J. Cancer **104** (2003), 113–20.

[Kie03b] F. Kiessling, M. Krix, M. Heilmann, S. Vosseler, M. Lichy, C. Fink, N. Farhan, K. Kleinschmidt, L. Schad, N. E. Fusenig, S. Delorme, *Comparing dynamic parameters of tumor vascularization in nude mice revealed by magnetic resonance imaging and contrast-enhanced intermittent power Doppler sonography*, Invest. Radiol. **38** (2003), 516–524.

[Kie03c] F. Kiessling, M. Lichy, R. Grobholz, M. Heilmann, P. E. Huber, J. Meding, P. Peschke, H.-U. Kauczor, H. P. Schlemmer, *Hämodynamische und metabolische Charakterisierung orthotoper Prostatakarzinome der Ratte mittels dynamischer MRT und Protonen-MR-Spektroskopie*, Radiologe **43** (2003), 489–494.

[Kuh99] C. K. Kuhl, P. Mielcareck, S. Klaschik, C. Leutner, E. Wardelmann, J. Gieseke, H. H. Schild, *Dynamic breast MR imaging: Are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions?*, Radiology **211** (1999), 101–110.

[Kuh00a] C. K. Kuhl, H. H. Schild, *Dynamic image interpretation of MRI of the breast*, J. Magn. Reson. Imaging **12** (2000), 965–974.

[Kuh00b] C. K. Kuhl, R. K. Schmutzler, C. C. Leutner, A. Kempe, E. Wardelmann, A. Hocke, M. Maringa, U. Pfeifer, D. Krebs, H. H. Schild, *Breast MR imaging screening in 192 women proved or suspected to be carriers of a breast cancer susceptibility gene: preliminary results*, Radiology **215** (2000), 267–279.

[Lar01] D. J. Larkman, N. M. de Souza, M. Bydder, J. V. Hajnal, *An investigation into the use of sensitivity-encoded techniques to increase temporal resolution in dynamic contrast-enhanced breast imaging*, J. Magn. Reson. Imaging **14** (2001), 329–335.

[Luc00] R. Lucht, M. V. Knopp, G. Brix, *Elastic matching of dynamic MR mammographic images*, Magn. Reson. Med. **43** (2000), 9–16.

[Luc01] R. E. A. Lucht, M. V. Knopp, G. Brix, *Classification of signal-time curves from dynamic MR mammography by neural networks*, Magn. Reson. Imaging **19** (2001), 51–57.

[Luc02] R. Lucht, S. Delorme, G. Brix, *Neural network-based segmentation of dynamic MR mammographic images*, Magn. Reson. Imaging **20** (2002), 147–154.

[McD03] D. M. McDonald,P. L. Choyke, *Imaging of angiogenesis: from microscope to clinic*, Nat. Med. **9** (2003), 713–725.

[Mer01] A. E. Merbach, E. Toth (Edt.), *The chemistry of contrast agents in medical magnetic resonance imaging*, John Wiley & Sons Chichester New York, 2001.

[Mis01] B. Misselwith, H. Schmitt-Willich, W. Ebert, T. Frenzel, H.-J. Weinmann, *Pharmacokinetics of Gadomer-17, a new dendritic magnetic resonance contrast agent*, MAGMA **12** (2001), 128–134.

[Mue97] M. Mueller-Schimpfle, K. Ohmenhäuser, J. Sand, P. Stoll, C. D. Claussen, *Dynamic 3D-MR mammography: is there a benefit of sophisticated evaluation of enhancement curves for clinical routine?*, J. Magn. Reson. Imaging **7** (1997), 236–240.

[Mus97] S. Mussurakis, D. L. Buckley, P. J. Drew, J. N. Fox, P. J. Carleton, L. W. Turnbull, A. Horsman, *Dynamic MR imaging of the breast combined with analysis of contrast agent kinetics in the differentiation of primary breast tumours*, Clin. Radiol. **52** (1997), 516–526.

[Nun02] L. White Nunes, S. A. Englander, R. Charafeddine, M. D. Schnall, *Optimal post-contrast timing of breast MR image acquisition for architectural feature analysis*, J. Magn. Reson. Imaging **16** (2002), 42–50.

[Oes00] C. Oesterle, R. Strohschein, M. Köhler, M. Schnell, J. Hennig, *Benefits and pitfalls of keyhole imaging, especially in first-pass perfusion studies*, J. Magn. Reson. Imaging **11** (2000), 312–323.

[Ore01] S. G. Orel, M. D. Schnall, *MR imaging of the breast for the detection, diagnosis, and staging of breast cancer*, Radiology **220** (2001), 13–30.

[Pad02] A. R. Padhani, *Functional MRI for anticancer therapy assessment*, Eur. J. Cancer **38** (2002), 2116–2127.

[Pru99] K. P. Pruessmann, M. Weiger, M. B. Scheidegger, P. Boesiger, *SENSE: Sensitivity Encoding for fast MRI*, Magn. Reson. Med. **42** (1999), 952–962.

[Rei02] M. Reiser, W. Semmler (Hrsg.), *Magnetresonanztomographie*, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 2002.

[Sch03] H. P. Schlemmer, J. Merkle, R. Grobholz, T. Jaeger, M. S. Michel, A. Werner, J. Rabe, G. Van Kaick, *Can pre-operative contrast-enhanced dynamic MR imaging for prostate cancer predict microvessel density in prostatectomy specimens?*, Eur. Radiol. **in press** (2003).

[Sli89] C. P. Slichter, *Principles of magnetic resonance*, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1989.

[Son01] H. K. Song, L. Dougherty, M. D. Schnall, *Simultaneous acquisition of multiple resolution images for dynamic contrast enhanced imaging of the breast*, Magn. Reson. Med. **46** (2001), 503–509.

[Str91] L. Stryer, *Biochemie*, Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg, 1991.

[Sza03] B. K. Szabo, P. Aspelin, M. Kristoffersen Wiberg, B. Bone, *Dynamic MR imaging of the breast: Analysis of kinetic and morphologic diagnostic criteria*, Acta Radiol. **44** (2003), 379–386.

[Tay00] J. S. Taylor, W. E. Reddick, *Evolution from empirical dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging to pharmacokinetic MRI*, Adv. Drug Deliv. Rev. **41** (2000), 91–110.

[Tho00] D. L. Thomas, M. F. Lythgoe, G. S. Pell, F. Calamante, R. J. Ordidge, *The measurement of diffusion and perfusion in biological systems using magnetic resonance imaging*, Phys. Med. Biol. **45** (2000), R97–R138.

[Tof91] P.S. Tofts, A. G. Kermode, *Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts*, Magn. Reson. Med. **17** (1991), 357–367.

[Tof93] P.S. Tofts, B. A. Berkowitz, *Rapid measurement of capillary permeability using the early part of the dynamic Gd-DTPA MRI enhancement curve*, J. Magn. Reson. B **102** (1993), 129–136.

[Tof95] P.S. Tofts, B. Berkowitz, M. D. Schnall, *Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model*, Magn. Reson. Med. **33** (1995), 564–568.

[Tof97] P.S. Tofts, *Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging*, J. Magn. Reson. Imaging **7** (1997), 91–101.

[Tof99] P. S. Tofts, G. Brix, D. L. Buckley, J. L. Evelhoch, E. Henderson, M. V. Knopp, H. B. W. Larsson, T.-Y. Lee, N. A. Mayr, G. J. M. Parker, R. E. Port, J. Taylor, R. M. Weisskoff, *Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced* T_1*-weighted MRI of a diffusable tracer:*

standardized quantities and symbols, J. Magn. Reson. Imaging **10** (1999), 223–232.

[Tza03] A. A. Tzacheva, K. Najarian, J. P. Brockway, *Breast cancer detection in gadolinium-enhanced MR images by static region descriptors and neural networks*, J. Magn. Reson. Imaging **17** (2003), 337–342.

[Vla96] M. T. Vlaardingerbroek, J. A. den Boer, *Magnetic resonance imaging - theory and practice*, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1996.

[Vom02] T. W. Vomweg, A. Teifke, W. G. Schreiber, M. Schmidt, M. Thelen, *Eine Kombination niedrig und hochauflösender dynamischer* T_1*-gewichteter Sequenzen zur besseren Beurteilung der Morphologie Kontrastmittel aufnehmender Läsionen in der MRT der weiblichen Brust*, Rofo Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neuen Bildgeb. Verfahr. **174** (2002), 1445–1449.

[Was03] K. Wasser, S. K. Klein, C. Fink, H. Junkermann, H. P. Sinn, I. Zuna, M. V. Knopp, S. Delorme, *Evaluation of neoadjuvant chemotherapeutic response of breast cancer using dynamic MRI with high temporal resolution*, Eur. Radiol. **13** (2003), 80–87.

[Wei84] H.-J. Weinmann, R. C. Brasch, W.-R. Press, G. E. Wesbey, *Characteristics of Gadolinium-DTPA complex: A potential NMR contrast agent*, Am. J. Roentgenol. **142** (1984), 619–624.

[Yen00] Y.-F. Yen, K. F. Han, B. L. Daniel, S. Heiss, R. L. Birdwell, R. J. Herfkens, A. M. Sawyer-Glover, G. H. Glover, *Dynamic breast MRI with spiral trajectories: 3D versus 2D*, J. Magn. Reson. Imaging **11** (2000), 351–359.

In jede hohe Freude mischt sich eine Empfindung der Dankbarkeit

Marie von Ebner-Eschenbach (1830-1916)

Danksagung

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei allen, die mich während meiner Promotion unterstützt haben:

Prof. Dr. Josef Bille danke ich für die Betreuung der Arbeit gegenüber der Fakultät für Physik und Astronomie und die Unterstützung meiner Weiterbildung auf dem Gebiet der Medizinphysik. Zusammen mit Prof. Dr. Wolfgang Schlegel, dem an dieser Stelle auch herzlich gedankt sei, förderte er mich durch die Aufnahme in das Graduiertenkolleg *Tumordiagnostik und -Therapie unter Einsatz radiologischer und lasermedizinischer Verfahren.*

Prof. Dr. Lothar Schad danke ich für die Betreuung dieser Arbeit am Deutschen Krebsforschungszentrum. Neben regelmäßigen Diskussionen bot er mir viel Freiraum und ermöglichte damit eine erfolgreiche Zusammenarbeit mit Medizin und Biologie.

Bei Prof. Dr. Dr. Wolfhard Semmler möchte ich mich besonders für seine Unterstützung und sein entgegengebrachtes Interesse an meiner Arbeit bedanken.

Ganz besonders möchte ich mich bei Dr. Fabian Kießling für die sehr gute und erfolgreiche Zusammenarbeit sowie seine Begeisterungsfähigkeit für die Forschung bedanken.

Für die angenehme und freundliche Atmosphäre während meiner Zeit am DKFZ danke ich ganz besonders den Kollegen meiner Arbeitsgruppe *Funktionelle und Physiologische Bildgebung mit der MR*: Karaneh Razavi, Alexander Kroll, Peter Siegler, André Bongers, Sonja Nielles-Vallespin, Dr. Renate Jerečić, Dr. Roland Krug, Thomas Sobkowiak, Frank Risse, Dr. Achim Bankamp, Dr. Guido Rademaker, Jurek Maßner, Falko Lohberger, Dr. Michael Amann, Dr. Jan Böse, Dr. Matthias Günther, Dr. Stefan Thesen und Dr. Klaus Baudendistel.

Ich möchte mich ebenfalls bei den Kollegen der Arbeitsgruppen *Metabolische und Physiologische Charakterisierung von Tumoren mit Magnetresonanz-Spektroskopie* und *Interventionelle Verfahren* für die gute Diskussion während der MR-Sitzungen und die angenehme Arbeitsatmossphäre bedanken: Dr. Peter Bachert und Dr. Michael Bock sowie Leif Schröder, Ulrich Felzmann, Marion Lang, Christian Schuster, Michael Wormit, Stefan Kirsch, Dr. Steffen Sammet, Dr. Thomas Wilhelm, Barbara Dillenberger, Sven Zühlsdorff, Hendrik Zimmermann, Jana Sikora, Steffen Volz und Sven Müller.

Die in dieser Arbeit durchgeführten Tierexperimente waren nur durch die Unter-

stützung und Mithilfe von Kollegen möglich. Dafür danke ich ganz herzlich Dr. Fabian Kießling, Martin Le-Huu, Nabeel Farhan, Dr. Matthias Lichy und Dr. Peter Peschke. Der Einsatz der Tierspule wurde möglich gemacht durch Hans-Joachim Zabel und Reiner Umerthum. Daher auch an sie ein großes Dankeschön. Schließlich möchte ich mich noch ganz herzlich bei Dr. Silvia Vosseler für die immunhistochemische Färbung der in dieser Arbeit gezeigten Gewebeschnitte bedanken.

Daß meine Arbeit Anwendung in der Medizin und Biologie fand, verdanke ich dem interdisziplinären Charakter des Deutschen Krebsforschungszentrums. Dabei habe ich das umfangreiche Weiterbildungsangebot in Form von Seminaren und Kursen sehr geschätzt. Die Zusammenarbeit von Physik, Medizin und Biologie wirklich möglich gemacht haben Dr. Stefan Delorme und Prof. Dr. Hans-Ulrich Kauczor der Abteilung *Onkologische Diagnostik und Therapie* sowie Dr. Silvia Vosseler und Prof. Dr. Norbert Fusenig der Abteilung *Differenzierung und Carcinogenese in vitro*. Mein Dank gilt auch den übrigen Kollegen dieser Abteilungen und besonders Dr. Martin Krix, Dr. Christian Fink, Dr. Conny Rehm, Dr. Jutta Debus, Dr. Christian Plathow, Dr. Bram Stieltjes, Dr. Klaus Wasser, Silvia Nosas und Katharina Kleinschmidt für die gute und sehr faire Zusammenarbeit. An dieser Stelle möchte ich mich außerdem bei allen MTAs für die Durchführung der Patientinnenuntersuchungen bedanken, ganz besonders danke ich Jürgen Heiß, Susanne Wetzel, Peter Bontzol, Barbara Rimmler, Kathleen Knauer, Heike Streib-Retzbach und Marie Zuna für ihre Hilfsbereitschaft.

Für die Möglichkeit, Tiermessungen an einem Hochfeldgerät bei der Firma Bruker in Ettlingen durchführen zu können, danke ich sehr herzlich Dr. Claudia Diekmann, Dr. Nicole Radzwill und Dr. Martin Ilg.

Dr. Jörg Meding danke ich für die Bereitstellung des Kontrastmittels Gadomer-17 der Firma Schering in Berlin.

Herrn Rühle und seinen Kollegen der mechanischen Werkstatt des DKFZs danke ich für die zuverlässige und schnelle Herstellung von Phantomflaschen.

Danken möchte ich auch Dr. Gunnar Brix für eine hilfreiche und gute Diskussion über die dynamische MRT während eines Treffens in München.

Vielen Dank auch an die Sekretärinnen Nina Thormann, Sabine Fritz und Susanne Schmitt für die gute und zuverlässige Organisation.

Tobias Kuhn sei an dieser Stelle dafür gedankt, daß er mir seinen alten, aber sehr zuverlässigen Computer zur Verfügung stellte. So konnte ich auch zu Hause manche Nacht durchschreiben.

Prof. Dr. Peter David von der Universität Bonn danke ich ganz besonders, daß er mir mit Rat zur Seite stand, als ich meine Entscheidung traf, aufgrund des guten Angebots an Medizinischer Physik nach Heidelberg zu wechseln. Daß ich meine Promotion schließlich auf dem Gebiet der Magnetresonanztomographie geschrieben

habe, verdanke ich auch seiner begeisterten Darstellung dieser Technik während einer Vorlesung über bildgebende Systeme.

Abschließend möchte ich mich ganz herzlich bei meinen lieben Eltern Benno und Elisabeth und Geschwistern Simone, Julia, Sarah und Benjamin bedanken.