

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Naturwissenschaftlich - Mathematischen

Gesamtfakultät

der Ruprecht - Karls - Universität

Heidelberg

vorgelegt von

Dipl.-Phys. Jessica Schulz

aus Hamburg

Tag der mündlichen Prüfung: 28. Januar 2009



**Kleintierbildgebung am 1,5 T MR-  
Tomographen: Techniken für 0,01-mm<sup>3</sup>-  
Auflösung,  $T_1$ -Bestimmung und fluss-  
kompensiertes Selfgating**

Gutachter: Prof. Dr. Peter Bachert  
Prof. Dr. Markus Oberthaler



### **Kleintierbildung am 1,5 T MR-Tomographen: Techniken für 0,01-mm<sup>3</sup>-Auflösung, T<sub>1</sub>-Bestimmung und flusskompensiertes Selfgating**

An klinischen Ganzkörper-Magnetresonanz (MR)-Tomographen ist die hochaufgelöste anatomische Bildgebung, die Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeit  $T_1$  und die Kompensation von physiologischen Bewegungen bei Kleintieren schwierig.

Darum wurde in der vorliegenden Arbeit eine klinische Spinecho-Sequenz so modifiziert, dass *post mortem* Aufnahmen einer neugeborenen Maus mit einer Voxelgröße von nur  $240 \times 210 \times 210 \mu\text{m}^3$  realisiert werden konnten.

Zur Bestimmung von  $T_1$  wurden zwei Verfahren entwickelt: Das erste Verfahren, die *Segmented Saturation Recovery turboFLASH*-Pulssequenz mit aperiodischer Sättigung (APS-SSRTFL), bietet eine schnelle und von Anregungsfeldinhomogenitäten weitgehend unabhängige Alternative zu konventionellen *Inversion Recovery*-Sequenzen. Die zweite Methode, eine Kombination des *driven-equilibrium single-pulse observation of T<sub>1</sub>* (DESPOT)-Verfahrens mit einem Gleitfenster (*sliding window, sw*), ermöglicht im Gegensatz zur APS-SSRTFL eine dynamische Messung in 3D. Während einer Kontrastmittelstudie konnte mit sw-DESPOT  $T_1$  mit einer Zeitauflösung von 10 s gemessen werden.

Die Kompensation von physiologischen Bewegungen wurde mit dem *Selfgating*-Verfahren realisiert, bei dem aus dem MR-Signal ein Trigger zur Bewegungskorrektur abgeleitet wird. Hierfür wurde eine optimierte Flusskompensation mit bipolaren Gradienten umgesetzt.

Die in dieser Arbeit entwickelten Methoden werden bereits für die vorklinische Forschung an Kleintieren an Ganzkörper-MR-Systemen eingesetzt.

### **Small animal imaging on a 1.5 T MR system: techniques for 0.01-mm<sup>3</sup> resolution, T<sub>1</sub> determination, and flow-compensated Selfgating**

Using clinical magnetic resonance (MR) systems it is difficult to perform highly resolved anatomical imaging, to determine the longitudinal relaxation rate  $T_1$ , and to compensate for physiological motion in small animals.

Therefore, in this work a clinical spin echo sequence was modified such that *post mortem* imaging of a newborn mouse with a voxel size of only  $240 \times 210 \times 210 \mu\text{m}^3$  was possible.

Two methods were developed to determine  $T_1$ . The first method, the segmented saturation recovery turboFLASH pulse sequence with aperiodic saturation (APS-SSRTFL), offers a fast alternative to conventional inversion recovery sequences that is to a large extent independent of excitation field inhomogeneities. The second method, a combination of the driven-equilibrium single-pulse observation of  $T_1$  (DESPOT)-method with a sliding window reconstruction, allows in contrast to APS-SSRTFL for a dynamic measurement of  $T_1$  in 3D. During a contrast agent study,  $T_1$  could be monitored with a temporal resolution of 10 s using sw-DESPOT.

The compensation of physiological motion was realized using the Selfgating<sup>3</sup>-technique, where a trigger for motion compensation is derived from the MR signal. Optimized flow compensation with bipolar gradients was realised.

The developed techniques are already being used in preclinical research on small animals in clinical whole-body MR systems.





3.2.1.3	Messungen.....	40
3.2.2	Sliding-window DESPOT (sw-DESPOT).....	42
3.2.2.1	Simulation der optimalen Flipwinkel.....	42
3.2.2.2	Auswertung mit modifiziertem DESPOT-Verfahren.....	43
3.2.2.3	Simulationen möglicher Fehlerquellen.....	44
3.2.2.4	Phantommessungen.....	44
3.2.2.5	Messungen an Mäusen.....	45
<b>3.3</b>	<b>Bewegungskorrektur mithilfe eines Selfgating-Signals .....</b>	<b>46</b>
3.3.1	SG-FLASH-Sequenz.....	47
3.3.2	SG-FLASH-Sequenzen mit Flusskompensation.....	47
3.3.3	Bildrekonstruktion.....	51
3.3.4	Messungen.....	53
3.3.4.1	Messungen an Menschen.....	53
3.3.4.2	Messungen an Mäusen.....	55
<b>4</b>	<b><i>ERGEBNISSE</i>.....</b>	<b>57</b>
<b>4.1</b>	<b>Hochaufgelöste anatomische Bildgebung .....</b>	<b>57</b>
4.1.1	Messungen von Anregungsprofilen.....	57
4.1.2	TSE-Sequenz zur Kleintierbildgebung.....	59
<b>4.2</b>	<b><math>T_1</math>-Bestimmung mit APS-SSRTFL.....</b>	<b>60</b>
4.2.1	Vergleich mit IR-Methode.....	60
4.2.2	Untersuchung der Effektivität von APS und Sättigung.....	61
4.2.3	Tierexperiment.....	62
<b>4.3</b>	<b>Dynamische <math>T_1</math>-Bestimmung mit sw-DESPOT.....</b>	<b>62</b>
4.3.1	Optimierung der Flipwinkel.....	62
4.3.2	Simulationen von Rauschen, $B_1$ -Feldinhomogenitäten und Gewebe-Heterogenität.....	63
4.3.3	Phantomexperimente.....	64
4.3.4	Tierversuche mit sw-DESPOT.....	65
<b>4.4</b>	<b>Selfgating-Messungen.....</b>	<b>67</b>
4.4.1	Messungen am Menschen.....	67
4.4.2	Messungen an Versuchstieren.....	70
<b>5</b>	<b><i>DISKUSSION</i>.....</b>	<b>71</b>
<b>5.1</b>	<b>Hochaufgelöste anatomische Bildgebung .....</b>	<b>71</b>
<b>5.2</b>	<b><math>T_1</math>-Bestimmung mit APS-SSRTFL.....</b>	<b>72</b>
<b>5.3</b>	<b>Dynamische <math>T_1</math>-Bestimmung mit sw-DESPOT.....</b>	<b>73</b>
<b>5.4</b>	<b>Selfgating-Messungen.....</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b><i>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</i>.....</b>	<b>79</b>
	<b><i>ANHANG A.1: Technische Daten des MAGNETOM Symphony</i>.....</b>	<b>83</b>
	<b><i>ANHANG A.2: Hochfrequenzsystem</i>.....</b>	<b>84</b>



<i>ANHANG A.3: Berechnung der Flusskompensationsgradienten für sFC .....</i>	<i>86</i>
<i>LITERATURVERZEICHNIS .....</i>	<i>89</i>
<i>DANKSAGUNG.....</i>	<i>95</i>

## Abkürzungsverzeichnis

ADC	Analog-digital-converter
APS	Aperiodische Puls-Sättigungssequenz
EKG	Elektrokardiogramm
FID	Free induction decay
FLASH	Fast low angle shot
FOV	Field of view
FT	Fouriertransformation
HASTE	Half fourier single shot turbo spin echo
HF	Hochfrequenz
IR	Inversion recovery
MR	Magnetresonanz
MRI	Magnetic resonance imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
PE	Phase encoding
RO	Readout
ROI	Region of interest
SAR	Specific absorption rate
SD	Standardabweichung
SE	Spin echo
SG	Selfgating
SNR	Signal-to-noise ratio
SR	Saturation recovery
SS	Slice selection
SW	Sliding window
<i>TA</i>	Akquisitionszeit
TBP	Time-bandwidth product
<i>TE</i>	Echozeit

TFL	TurboFLASH
<i>TI</i>	Inversionszeit
<i>TR</i>	Repetitionszeit
<i>TS</i>	Sättigungszeit
TSE	Turbo spin echo



# 1 EINLEITUNG

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist heute ein wichtiges diagnostisches Verfahren in der Medizin, weil sie Schichtbilder mit einem ausgezeichneten Weichteilkontrast in beliebiger Orientierung erzeugen kann. Im Gegensatz zu anderen bildgebenden Methoden wie der Computertomographie (CT) oder der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird keine ionisierende Strahlung verwendet.

In der MRT wird die kernmagnetische Resonanz von Atomkernen - meist von Protonen in Wassermolekülen - zur Bildgebung genutzt. Dabei regt ein Hochfrequenzpuls die Kernspinmagnetisierung an. Die Magnetisierung gibt die durch den Anregungspuls aufgenommene Energie wieder an die Umgebung ab und kehrt in den Gleichgewichtszustand zurück; dies wird als Relaxation bezeichnet. Der exzellente Weichteilkontrast der MRT rührt daher, dass unterschiedliche Gewebe sowohl unterschiedliche Protonendichten als auch unterschiedliche Relaxationseigenschaften aufweisen. Dies ermöglicht beispielsweise, Tumorgewebe von gesundem Gewebe zu unterscheiden [1]. Zur Kontrastverstärkung können spezielle Kontrastmittel verabreicht werden, welche die Relaxationszeiten des Gewebes verkürzen und so zur Signalerhöhung beitragen.

Zusätzlich zu der rein morphologischen Bildgebung von Organen und Gefäßen bietet die MRT die Möglichkeit, auch die Funktion von Organen zu quantifizieren; z.B. können mithilfe von Kontrastmitteln, die spezifisch an Blutbestandteile binden und somit im Blut verbleiben, Aussagen über die Vaskularisierung von Organen oder Tumoren gemacht werden.

Für die Entwicklung neuer Kontrastmittel sowie für die Erforschung neuer Therapieformen z.B. gegen Krebs werden Versuche an Kleintieren - vor allem an Mäusen und Ratten - durchgeführt, bevor ein Einsatz am Menschen möglich ist. Hierbei bietet sich zur Überwachung insbesondere die MRT als Alternative zu herkömmlichen, massiv invasiven Methoden (Histologie, Organwiegen, Biopsien etc.) an, bei denen die Tiere meist getötet werden. Mit der MRT kann der Krankheitsverlauf an einer einzelnen Maus *in vivo* beobachtet werden (man spricht hierbei von longitudinalen Studien), da die Tiere eine MRT-Untersuchung unbeschadet überstehen. So kann die nötige Anzahl an Versuchstieren durch den Einsatz der MRT erheblich reduziert werden: Je nach Versuch werden 50 % bis 90 % weniger Versuchstiere benötigt [2]. Die Belastung der Tiere ist geringer; sie müssen weniger leiden.

Kleintierstudien werden an speziellen Ultra-Hochfeld-MR-Tomographen für Kleintiere durchgeführt, welche eine höhere räumliche Auflösung und ein höheres Signal-zu-Rausch-Verhältnis (*signal to noise-ratio*, SNR) ermöglichen. Jedoch führt die Abhängigkeit der Relaxationseigenschaften des Gewebes von der Feldstärke dazu, dass die Ergebnisse dieser Tierstudien kaum auf Menschen übertragbar sind, die typischerweise an einem 1,5 T- oder 3 T-Ganzkörpertomographen untersucht werden. Außerdem stehen an den dedizierten Kleintiergeräten spezielle MR-Methoden wie beispielsweise die pa-

parallele Bildgebung häufig nicht zur Verfügung. Da die Software unterschiedlicher MR-Systeme zum Teil stark voneinander abweicht, ist mit der Übertragung auf ein klinisches MR-System zudem ein erheblicher technischer Aufwand verbunden. Des Weiteren bedeutet die Anschaffung eines Kleintier-Tomographen eine finanzielle Belastung für ein Forschungsinstitut. Steht, wie es häufig der Fall ist, ein klinischer Ganzkörper-tomograph zur Verfügung, ist die Durchführung der Kleintierbildgebung an diesem System die kostengünstige Alternative. Alle aufgeführten Gründe sprechen dafür, Kleintierbildgebung an einem klinischen MR-Tomographen durchzuführen.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Messesequenzen für einen klinischen MR-Tomographen zu entwickeln, die bei Kleintierstudien eingesetzt werden können. Dabei wurde sich auf drei Bereiche konzentriert: die hochaufgelöste anatomische Bildgebung, die Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeit  $T_1$  und die Kompensation von Bewegungsartefakten.

Um in Kleintieren wie einer Maus die gleiche relative Auflösung von anatomischen Strukturen zu erzielen wie im Menschen, muss eine etwa zehnmal höhere absolute räumliche Auflösung erreicht werden. Anhand einer herkömmlichen klinischen Sequenz wurde gezeigt, dass sich die räumliche Auflösung auch ohne den Austausch von Hardware-Komponenten des Systems wesentlich erhöhen lässt.

Für Kontrastmittelstudien ist die Bestimmung von Relaxationsraten von Bedeutung, da sie sich direkt proportional zur Konzentration des Kontrastmittels verhalten. Außerdem lassen sich mit einer genauen Kenntnis der jeweiligen Relaxationsraten die Messprotokolle optimieren. In dieser Arbeit wurden zwei unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der Relaxationszeit  $T_1$  entwickelt: Die erste Methode erlaubt eine exakte Bestimmung von  $T_1$  und ist im Gegensatz zu den etablierten Standardmethoden zeiteffizienter sowie weitgehend unempfindlich gegenüber Inhomogenitäten des Anregungsfeldes. Mit der zweiten Methode wird eine Möglichkeit zur Verfügung gestellt,  $T_1$  in einem Volumen während einer Kontrastmittelstudie mit einer hohen zeitlichen Auflösung zu bestimmen und somit die dynamische Konzentrationsverteilung des Kontrastmittels im Körper zu überwachen.

Mithilfe von MR-Daten lässt sich intrinsisch ein Triggersignal generieren, welches für die Kompensation von physiologischen Bewegungen genutzt werden kann. Bei dieser *Selfgating*-Methode hat sich gezeigt, dass besonders bei Kleintieren starke Artefakte aufgrund des Blutflusses entstehen. Zur Minimierung dieser Artefakte wurde eine Flusskompensationsmethode entwickelt, die im Vergleich zu der herkömmlichen Methode eine schnellere Messung erlaubt.

In Kapitel 2 werden zunächst die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz und der MR-Bildgebung erläutert. In Kapitel 3 folgt eine Beschreibung der neu entwickelten Sequenzen bzw. Auswertungstechniken und der mit ihnen durchgeführten Experimente. Die Ergebnisse dieser Experimente werden in Kapitel 4 präsentiert und anschließend in Kapitel 5 diskutiert. Abschließend erfolgen in Kapitel 6 eine Zusammenfassung und ein kurzer Ausblick auf zukünftige Entwicklungsmöglichkeiten.

## 2 GRUNDLAGEN

### 2.1 Kernspinresonanz

Felix Bloch und Edward Purcell entdeckten 1946 unabhängig voneinander, dass bestimmte Atomkerne in einem externen Magnetfeld in der Lage sind, hochfrequente Radiowellen zu absorbieren [3-7]. Im Jahr 1952 wurden Bloch und Purcell für die Entdeckung der Kernspinresonanz mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet.

Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz. Für eine ausführliche Darstellung seien die Standardwerke von Abragam und Slichter empfohlen [8, 9].

#### 2.1.1 Kernspin und magnetisches Moment im äußeren Magnetfeld

Alle Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Nukleonen besitzen im Grundzustand einen von Null verschiedenen Eigendrehimpuls oder Kernspin  $\vec{J}$ . Dieser wird meist dimensionslos in Einheiten des Planck'schen Wirkungsquantums  $\hbar$  als  $\vec{I} = \vec{J}/\hbar$  angegeben. Der Kernspin bewirkt ein magnetisches Moment  $\vec{\mu}$ , welches über die Proportionalitätskonstante  $\gamma$  mit dem Kernspin verknüpft ist:

$$\vec{\mu} = \gamma \hbar \vec{I}. \quad (2.1)$$

Die Proportionalitätskonstante  $\gamma$  wird als gyromagnetisches Verhältnis bezeichnet und ist für jeden Kern charakteristisch. Für Protonen beträgt das gyromagnetische Verhältnis  $\gamma/2\pi = 42,577$  MHz/T.

Ohne äußeres Magnetfeld besitzt der Kernspin  $\vec{I} = (I_x, I_y, I_z)$  keine Vorzugsrichtung und die magnetischen Momente einer Probe sind statistisch in alle Raumrichtungen verteilt. Das Anlegen eines konstanten Magnetfeldes  $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$  (ohne Beschränkung der Allgemeinheit (o. B. d. A.) liege das Magnetfeld in  $z$ -Richtung) führt zu einer Aufspaltung der Energieniveaus. Die Wechselwirkung des magnetischen Moments mit dem Magnetfeld  $B_0$  wird quantenmechanisch durch den Zeemann-Term im Hamiltonoperator

$$\hat{H}_z = -\gamma \hbar \hat{I}_z B_0 \quad (2.2)$$

beschrieben. Da  $\hat{H}_z$  mit  $\hat{I}^2$  und  $\hat{I}_z$  kommutiert, lassen sich seine Eigenfunktionen über die beiden Quantenzahlen  $m$  und  $I$  gemäß den Eigenwertgleichungen

$$\begin{aligned} \hat{I}^2 |I, m\rangle &= I(I+1) |I, m\rangle \\ \hat{I}_z |I, m\rangle &= m |I, m\rangle \end{aligned} \quad (2.3)$$

charakterisieren. Die Drehimpulsquantenzahl  $I$  ist dabei auf ganz- oder halbzahlige Werte beschränkt. Die Magnetquantenzahl  $m$  kann die Werte  $m = I, I - 1, I - 2, \dots, -I + 1, -I$  annehmen. Aus der Schrödinger-Gleichung

$$\hat{H}|I, m\rangle = E_m|I, m\rangle \quad (2.4)$$

ergeben sich damit  $2I + 1$  Energieeigenwerte

$$E_m = -\gamma\hbar m B_0 \quad (2.5)$$

eines magnetischen Moments im homogenen Magnetfeld. Die Entartung der Zustände wird durch das äußere Magnetfeld aufgehoben; dieser Effekt wird als Zeeman-Effekt bezeichnet. Die Energiedifferenz zwischen zwei Niveaus beträgt

$$\Delta E_m = \gamma\hbar B_0 = \hbar\omega_0 \quad (2.6)$$

wobei  $\omega_0$  als Larmorfrequenz des Kerns bezeichnet wird.

Aus dem Drehimpuls eines Protons ( $^1\text{H}$ )  $I = 1/2$  resultieren demnach in einem homogenen Magnetfeld zwei Energiezustände. Bei einer für die Kernspintomographie typischen Feldstärke von 1,5 T entspricht dies einer Larmorfrequenz von  $\omega_0 = 2\pi \cdot 63,8652$  MHz. Durch Einstrahlen eines zeitabhängigen elektromagnetischen Hochfrequenzfeldes mit der Kreisfrequenz  $\omega_0$  können Übergänge zwischen den Energieniveaus induziert werden.

## 2.1.2 Makroskopische Magnetisierung

Eine makroskopische Probe mit  $N$  unabhängigen Kernspins in einem Volumen  $V$  wird als kanonisches Ensemble betrachtet, also als geschlossenes System im Wärmebad mit konstanter Temperatur  $T$ , auf das sich im thermodynamischen Gleichgewicht bei Raumtemperatur ( $\Delta E_m \ll kT$ ) die Boltzmann-Statistik anwenden lässt. Im homogenen Magnetfeld  $B_0$  ist die Besetzungswahrscheinlichkeit  $p_m$  des Energieniveaus  $E_m$  gegeben durch

$$p_m = \frac{1}{Z} e^{-\frac{\gamma\hbar m B_0}{kT}} = \frac{1}{Z} e^{-\frac{E_m}{kT}} \quad (2.7)$$

mit der Boltzmann-Konstanten  $k$  und der Zustandssumme  $Z$

$$Z = \sum_{m=-I}^I e^{-\frac{E_m}{kT}}. \quad (2.8)$$

Entspricht die Besetzungszahl  $n_2$  dem energiereicheren Niveau des Protons und  $n_1$  dem energieärmeren, so ergibt sich folgendes Besetzungsverhältnis

$$\frac{n_1}{n_2} = e^{-\frac{\Delta E_m}{kT}} = e^{-\frac{\gamma\hbar B_0}{kT}}. \quad (2.9)$$



In der Hochtemperaturnäherung wird die Exponentialfunktion in einer Taylorreihe entwickelt. Für den Besetzungszahlunterschied ergibt sich somit

$$\Delta n = n_2 - n_1 = \frac{N\gamma\hbar B_0}{2kT} \quad \text{mit} \quad N = n_1 + n_2 \approx 2n_2. \quad (2.10)$$

Für Protonen bedeutet das bei Raumtemperatur ( $T = 300 \text{ K}$ ) und  $B_0 = 1,5 \text{ T}$  einen Besetzungszahlunterschied von nur etwa  $N \cdot 5,5 \cdot 10^{-6}$ . Dennoch reicht dieser geringe Unterschied für die Bildgebung in der MRT aus, da eine große Anzahl  $N$  von Protonen (ca.  $10^{19}$  Protonen pro  $\text{mm}^3$  Körpergewebe, das hauptsächlich aus Wasser und Fett besteht) zur Magnetisierung beiträgt.

Für den Betrag der makroskopischen Gleichgewichtsmagnetisierung folgt:

$$\begin{aligned} M_0 &= -\frac{N}{V} \sum_{m=-I}^I p_m \cdot \langle m | \mu_z | m \rangle = -\frac{N}{V} \sum_{m=-I}^I p_m \cdot \gamma\hbar m \\ &\approx -\frac{N}{V(2I+1)} \sum_{m=-I}^I \gamma\hbar m \left( 1 - \frac{\gamma\hbar m B_0}{kT} \right) \\ &= \frac{N\gamma^2\hbar^2 I(I+1)}{3kTV} B_0. \end{aligned} \quad (2.11)$$

Die Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  kann also beispielsweise durch eine Erhöhung des äußeren Feldes  $B_0$  vergrößert werden.

### 2.1.3 Zeitentwicklung der Magnetisierung

Unter der Annahme, dass die einzelnen Spins untereinander nur schwach wechselwirken, lässt sich die makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}$  als die Summe der Erwartungswerte der einzelnen magnetischen Momente beschreiben:

$$\vec{M} = \sum_i^N \langle \vec{\mu}_i \rangle \quad (2.12)$$

und die zeitliche Entwicklung der makroskopischen Magnetisierung kann nach den Regeln der Quantenmechanik im Heisenbergbild beschrieben werden:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = -\frac{i}{\hbar} [\vec{M}, \hat{H}]. \quad (2.13)$$

Mit den Kommutator-Regeln der Drehimpulsoperatoren ergibt sich für die Bewegungsgleichung der Magnetisierung:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \vec{M}(t) \times \gamma \vec{B}(t). \quad (2.14)$$

Wirkt nur das Feld  $B_0$  auf die Magnetisierung, beschreibt Gl. 2.14 die Präzession der Magnetisierung um die  $z$ -Achse mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$ . Gleichung 2.14 lässt sich

auch ableiten, wenn die klassische Kreisbewegung eines Magneten im äußeren Magnetfeld betrachtet wird. Diese Übereinstimmung zwischen klassischer Mechanik und Quantenmechanik beim Übergang zu makroskopischen Systemen wird als Ehrenfest-Theorem bezeichnet.

### 2.1.4 Wechselwirkungen mit Hochfrequenzfeldern

Durch die Einstrahlung von elektromagnetischen Wellen geeigneter Frequenz lassen sich Übergänge zwischen den einzelnen Energieniveaus induzieren. Diese Frequenzen liegen bei den in der klinischen MRT üblichen Feldstärken im MHz-Bereich, d.h. im Bereich der Radiowellen.

In der Magnetresonanz wird ein Hochfrequenz (HF)-Feld  $\vec{B}_1$  mit der Kreisfrequenz  $\omega_{\text{HF}}$  und der Anfangsphase  $\phi$  verwendet, das für die Dauer  $t_p$  orthogonal zum Grundfeld  $B_0$  eingestrahlt wird:

$$\vec{B}_1 = \begin{pmatrix} B_1 \cos(\omega_{\text{HF}}t + \phi) \\ B_1 \sin(\omega_{\text{HF}}t + \phi) \\ 0 \end{pmatrix}. \quad (2.15)$$

Der Zusatz zum Hamiltonoperator lautet dann  $\hat{H} = -\gamma\hbar\hat{I}(\vec{B}_0 + \vec{B}_1)$ . Mit Gl. 2.14 und der Annahme  $\phi = 0$  ergibt sich folgende Bewegungsgleichung für die Magnetisierung im Laborsystem:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \vec{M}(t) \times \gamma \begin{pmatrix} B_1 \cos(\omega_{\text{HF}}t) \\ B_1 \sin(\omega_{\text{HF}}t) \\ B_0 \end{pmatrix}. \quad (2.16)$$

Beim Übergang vom Laborsystem  $(x,y,z)$  in ein rotierendes Bezugssystem  $(x',y',z')$ , das mit der Frequenz  $\omega_{\text{HF}}$  um die  $z'=z$  Achse rotiert, verliert die Gleichung ihre explizite Zeitabhängigkeit:

$$\frac{d\vec{M}'(t)}{dt} = \vec{M}'(t) \times \gamma \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ B_0 - \frac{\omega_{\text{HF}}}{\gamma} \end{pmatrix} = \vec{M}'(t) \times \gamma \vec{B}_{\text{eff}}. \quad (2.17)$$

Im mitrotierenden Koordinatensystem  $(x',y',z)$  präzediert die Magnetisierung mit der Frequenz  $\omega_{\text{eff}} = \gamma B_{\text{eff}}$  um die Richtung eines effektiven Magnetfeldes  $\vec{B}_{\text{eff}}$  (Abb. 1). Ist die Resonanzbedingung  $\omega_{\text{HF}} = \omega_0 = \gamma B_0$  erfüllt, so verschwindet die  $z$ -Komponente des effektiven Magnetfeldes und die Magnetisierung präzediert um die  $x'$ -Achse.

Der Flipwinkel  $\alpha$ , um welchen die Magnetisierung  $\vec{M}'(t)$  gedreht wird, ist

$$\alpha = \gamma B_1 t_p. \quad (2.18)$$

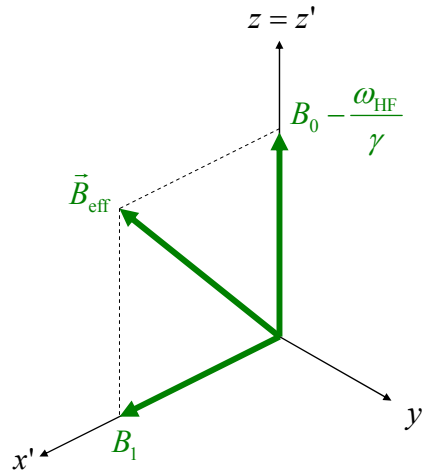


Abb. 1: Effektives Feld  $\vec{B}_{\text{eff}}$  im rotierenden Koordinatensystem  $x'y'z$ . Im Resonanzfall  $\omega_{\text{HF}} = \omega_0 = \gamma B_0$  verschwindet die  $z$ -Komponente von  $\vec{B}_{\text{eff}}$  und die Magnetisierung rotiert um die  $x'$ -Achse.

Für den allgemeinen Fall eines amplitudenmodulierten HF-Pulses  $B_1(t)$  gilt

$$\alpha = \gamma \int_{t=0}^{t_p} B_1(t) dt. \quad (2.19)$$

Wird die Magnetisierung um einen Winkel von  $90^\circ$  bzw.  $180^\circ$  ausgelenkt, so bezeichnet man dies als  $\pi/2$ - bzw.  $\pi$ -Puls. Nachdem das Zusatzfeld  $\vec{B}_1$  abgeschaltet ist, präzediert die  $xy$ -Komponente der Magnetisierung  $\vec{M}$  im Laborsystem um das  $B_0$ -Feld. Dabei induziert die Magnetisierung eine ihrem Betrag proportionale, schwache Wechselspannung in einer senkrecht zu  $B_0$  stehenden Empfangsantenne, der HF-Spule. Diese Spannung wird verstärkt und während der Datenaufnahme mit einem Analog-Digital-Konverter (ADC) digitalisiert.

Die Komponente der Magnetisierung in der  $xy$ -Ebene wird aufgrund ihrer Ausrichtung senkrecht zum Grundmagnetfeld Quer- oder Transversalmagnetisierung genannt, während  $M_z$  als Längs- oder Longitudinalmagnetisierung bezeichnet wird.

### 2.1.5 Bloch-Gleichungen

Zusätzlich zu der Wechselwirkung des magnetischen Moments mit dem statischen externen Magnetfeld  $B_0$  und dem Hochfrequenzfeld  $\vec{B}_1$  müssen die Wechselwirkungen der Spins untereinander und mit ihrer elektromagnetischen Umgebung berücksichtigt werden. Solche Wechselwirkungen führen dazu, dass nach einer resonanten Anregung die Magnetisierung nicht nach Gl. 2.14 unverändert unter dem Winkel  $\alpha$  um  $B_0$  präzediert, sondern allmählich zerfällt und nach einiger Zeit wieder in den Gleichgewichtszustand  $M_0$  zurückkehrt. Diese Prozesse werden als Relaxation bezeichnet. Man beobachtet zwei verschiedene Relaxationsprozesse:

- Die Längsmagnetisierung nähert sich exponentiell an die Gleichgewichtsmagnetisierung parallel zum Grundfeld  $B_0$  an - dies erfolgt mit der Zeitkonstanten  $T_1$ . Die Rotations- und Translationsbewegungen der in der Probe vorhandenen elektrischen und magnetischen Momente erzeugen fluktuierende Magnetfelder unterschiedlichster Frequenzen. Der zur Resonanzfrequenz der Probe isochromatische Anteil des Frequenzspektrums induziert Übergänge zwischen den Zeeman-Niveaus, was zur Wiederherstellung der Gleichgewichtsmagnetisierung führt. Bei diesem Relaxationsprozess wird Energie an die Gesamtheit der Atome und Moleküle im Umfeld des Spinsystems, dem Gitter, abgegeben. Die Relaxationszeit  $T_1$  wird daher als longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit bezeichnet.
- Die irreversible Zerstörung der Phasenkohärenz des gemeinsam präzedierenden Spin-Ensembles aufgrund von Spin-Spin-Wechselwirkungen führt zu einem exponentiellen Zerfall der Transversalmagnetisierung mit der Zeitkonstanten  $T_2$ , der transversalen oder Spin-Spin-Relaxationszeit. Die  $T_2$ -Relaxation ist ein reiner Entropieeffekt, bei dem keine Energie ausgetauscht wird.

Bloemberger, Purcell und Pound entwickelten mit der BPP-Theorie [10] 1948 eine theoretische Beschreibung dieser Relaxationsprozesse. Typische Relaxationszeiten für menschliches Gewebe liegen bei einer Feldstärke  $B_0 = 1,5$  T für  $T_1$  im Bereich von 300 ms bis 3 s, und für  $T_2$  bei 80 ms bis 1,6 s [11, 12]. Anstelle der Relaxationszeiten werden oft deren als Relaxationsraten  $R_1$  und  $R_2$  bezeichnete Kehrwert angegeben.

Ein weiterer Beitrag zu der beobachteten  $T_2$ -Relaxation, der durch die Zeitkonstante  $T_2'$  beschrieben wird, ergibt sich aufgrund von Inhomogenitäten des Grundfeldes oder Suszeptibilitätsänderungen im betrachteten Volumen. Diese verursachen eine örtlich variable Larmorfrequenz  $\omega_0$ , welche zu einer zusätzlichen Dephasierung der Transversalmagnetisierung führen kann. Die Wirkung der Inhomogenitäten auf die Relaxation der transversalen Magnetisierung wird zusammengefasst zu einer effektiven Relaxationszeit  $T_2^*$ :

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0. \quad (2.20)$$

Felix Bloch führte 1946 eine phänomenologische Erweiterung der Bewegungsgleichung der Magnetisierung (Gl. 2.17) um Relaxationsterme [3, 4] ein:

$$\begin{aligned} \frac{dM_x}{dt} &= \gamma (\vec{M} \times \vec{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma (\vec{M} \times \vec{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= \gamma (\vec{M} \times \vec{B})_z - \frac{M_z - M_0}{T_1}. \end{aligned} \quad (2.21)$$

Die Blochschen Gleichungen 2.21 beschreiben den Zerfall der Transversalmagnetisierung proportional zu ihrem Betrag und den Wiederaufbau der Longitudinalmagnetisierung

rung proportional zur Abweichung vom Gleichgewichtswert. Die Gleichungen beschreiben das Experiment gut für Flüssigkeiten und biologische Gewebe. Bei Festkörpern gibt das Kristallgitter eine Richtung vor und die Relaxation muss mithilfe von Tensoren beschrieben werden.

Die freie Relaxation ist das Verhalten der Magnetisierung ohne Einwirkung eines HF-Pulses ( $\vec{B}_1 = 0$ ). Im rotierenden Koordinatensystem entfällt der Term mit dem Kreuzprodukt, und die Zeitentwicklung der Magnetisierung ist durch

$$\begin{aligned}
 M'_{x,y}(t) &= M'_{x,y}(0) \cdot e^{-\frac{t}{T_2}} \\
 M'_z(t) &= M_0 + (M'_z(0) - M_0) \cdot e^{-\frac{t}{T_1}}
 \end{aligned}
 \tag{2.22}$$

gegeben. Die in Gl. 2.22 beschriebene Abnahme der Transversalmagnetisierung führt zu einer Abnahme des induzierten Signals in der Empfangsspule. Dies wird als freier Induktionszerfall (*free induction decay*, FID) bezeichnet.

### 2.1.6 Spin- und Gradientenechos

Erwin Hahn entdeckte 1950, dass die während des FID zerfallende Transversalmagnetisierung teilweise wieder rephasiert werden kann [13]. Die entlang der  $z$ -Achse ausgerichtete Gleichgewichtsmagnetisierung wird dazu durch einen  $90^\circ$ -HF-Puls o. B. d. A. um die  $y'$ -Achse des rotierenden Koordinatensystems in die Richtung der  $x'$ -Achse gedreht. Nach dem Ende des Pulses präzedieren die Magnetisierungskomponenten mit vom äußeren statischen Feld  $B(\vec{x})$  abhängigen Larmorfrequenzen, da das Grundfeld in der Regel nicht homogen ist. Sie akquirieren dabei zu der  $x'$ -Achse in der Zeit  $\Delta t$  den Phasenwinkel  $\Delta\phi(t) = \gamma(B(\vec{x}) - B_0)\Delta t$ . Nach der Zeit  $TE/2$  (halbe Echozeit) wird ein  $180^\circ$ -Puls eingestrahlt, der eine Spiegelung der momentanen Konfiguration an der  $y'$ -Achse bewirkt (Abb. 2). Direkt nach dem  $180^\circ$ -Puls beträgt der Phasenwinkel  $\Delta\phi_{\text{nach}}(TE/2) = -\Delta\phi_{\text{vor}}(TE/2)$ . Bis zur vollen Echozeit  $TE$  akkumulieren die Magneti-

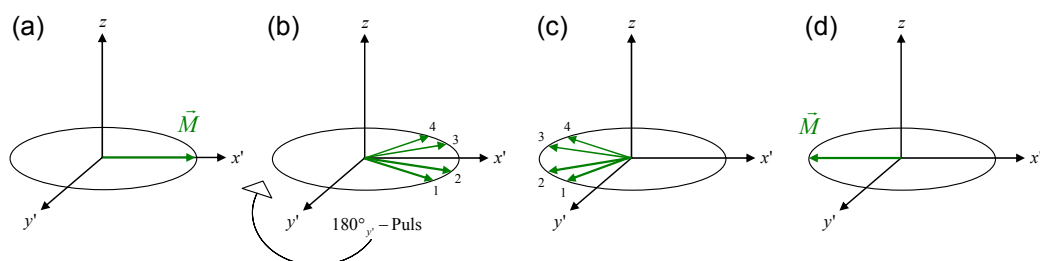


Abb. 2: Die durch einen  $90^\circ$ -Puls in die  $x'y'$ -Ebene gedrehten Magnetisierungskomponenten (a) der Transversalmagnetisierung beginnen zu dephasieren (b). Durch einen  $180^\circ$ -Puls werden die Vektoren der Magnetisierungskomponenten um die  $y'$ -Achse gedreht. Die Magnetisierungskomponenten rephasieren (c). Zum Zeitpunkt  $TE$  sind die Spins wieder in Phase und bilden das Spinecho (d).

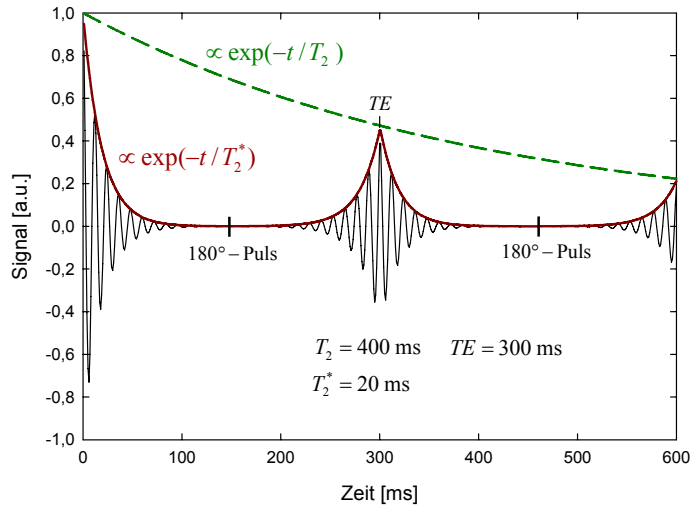


Abb. 3: Signalverlauf der Spinechosequenz. Der Zerfall des Signals (FID) nach dem  $90^\circ$ -Puls wird von der Zeitkonstanten  $T_2^*$  bestimmt. Bei  $t = TE$  werden die Beiträge der Feldinhomogenitäten kompensiert und es tritt das Spinecho auf, das nur noch von  $T_2$  abhängig ist.

sierungsvektoren wieder den gleichen Phasenwinkel  $\Delta\phi(TE/2)$ , so dass sie zur Echozeit  $TE$  in Richtung der  $x'$ -Achse zeigen und konstruktiv interferieren ( $\Delta\phi(TE) = 0$ ). Dieses Spinecho unterliegt jedoch weiterhin der  $T_2$ -Relaxation, denn es werden lediglich die durch die  $T_2'$ -Zeit erfassten Dephasierungen kompensiert. Mit nachfolgenden  $180^\circ$ -Pulsen können noch weitere Spinechos erzeugt werden. Der Signalverlauf eines Spinechos ist in Abb. 3 dargestellt.

Es ist auch möglich, mithilfe eines ortsabhängigen Magnetfeldgradienten

$$\vec{G}(t) = \left( \frac{\partial B_z}{\partial x}(t), \frac{\partial B_z}{\partial y}(t), \frac{\partial B_z}{\partial z}(t) \right) \quad (2.23)$$

ein Echo zu erzeugen (Abb. 4). Die Überlagerung des homogenen Grundfeldes  $B_0$  mit diesem Zusatzfeld führt zu einer ortsabhängigen Phase analog zur oben beschriebenen Phase  $\Delta\phi$ . Verschwindet zur Echozeit  $TE$  die erzeugte Phase  $\Delta\phi$  durch eine geeignete Wahl des Gradienten-Zeit-Verlaufs  $\vec{G}(t)$

$$\Delta\phi = \gamma \int_0^{TE} \vec{G}(t) \vec{x} dt = \gamma \vec{x} \int_0^{TE} \vec{G}(t) dt = 0, \quad (2.24)$$

so bildet sich ein so genanntes Gradientenecho aus. Die Fläche unter der Gradienten-Zeit-Kurve, welche auch als nulltes Gradientenmoment bezeichnet wird, muss zu diesem Zeitpunkt verschwinden. Bei Gradientenechosequenzen sind gegenüber Spinechosequenzen aufgrund des fehlenden Refokussierungspulses kürzere Echozeiten möglich. Grundfeldinhomogenitäten werden im Gradientenecho nicht kompensiert, und die Amplitude des Echos ist proportional zu  $e^{TE/T_2^*}$ .

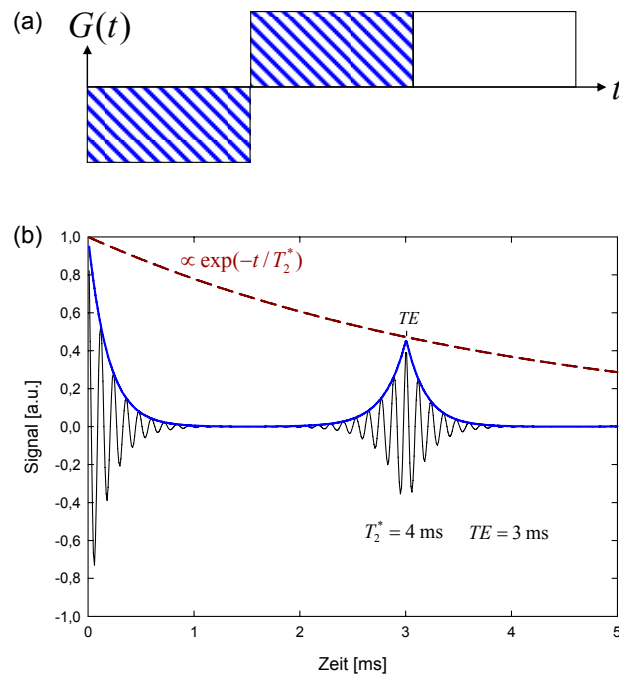


Abb. 4: Zeitverlauf von (a) Gradient und (b) Signal eines Gradientenechos. Ein erster Gradient führt zur beschleunigten Dephasierung der Spins. Durch Invertierung der Richtung des Gradientenfeldes wird zum Zeitpunkt  $t = TE$  ein Gradientenecho erzeugt.

## 2.2 Magnetresonanz-Bildgebung

Paul C. Lauterbur und Peter Mansfield waren 1973 die ersten Wissenschaftler, die Magnetfeldgradienten benutzten, um orts aufgelöst MR-Signale von Objekten zu messen [14, 15]. Im Jahr 2003 erhielten sie für ihre Arbeiten den Nobelpreis für Medizin. Heute ist die Magnetresonanztomographie (MRT) oder MR-Bildgebung (engl.: *Magnetic Resonance Imaging* (MRI)) ein Standardverfahren der medizinischen Bildgebung. Meist wird für die Bildgebung wie in der vorliegenden Arbeit die Kernresonanz von Protonen ausgenutzt.

Im folgenden Abschnitt wird das Prinzip der MR-Bildgebung kurz erläutert. Für eine ausführliche Beschreibung seien die Bücher von Bernstein [16], Vlaardingerbroek [17] und Haacke [18] empfohlen.

### 2.2.1 Grundlagen der 2D-Bildgebung

Die Abfolge von HF- und Magnetfeldgradienten-Pulsen zur Erzeugung eines MR-Bildes wird als Sequenz bezeichnet. Sie besteht aus drei Abschnitten: Während der Schichtanwahl regt ein HF-Puls selektiv Magnetisierung in einem Bereich eines Objek-

tes an, d.h. erzeugt nur in diesem Bereich transversale Magnetisierung. Danach erfolgen eine Ortskodierung mithilfe von Gradientenfeldern und die Datenauslese.

### 2.2.1.1 Schichtanwahl

Mit einem HF-Puls wird die Longitudinalmagnetisierung, wie in Abschnitt 2.1.4 beschrieben, um den Flipwinkel  $\alpha$  in die Transversalebene gedreht. Um nur eine Schicht und nicht das ganze Volumen anzuregen, wird zusammen mit dem HF-Puls ein Schichtselektionsgradient  $G_{SS}$  senkrecht zur Schichtebene geschaltet. Durch den Schichtselektionsgradienten  $G_{SS}$  wird die Larmorfrequenz  $\omega_0$  von der Position der Magnetisierungs-komponenten in  $z$ -Richtung abhängig:

$$\omega_0(z) = \gamma(B_0 + zG_{SS}). \quad (2.25)$$

Soll eine Schicht der Dicke  $\Delta z$  angeregt werden, ergibt sich mit der Gradientenstärke  $G_{SS}$  für die Bandbreite des Pulses

$$\Delta\omega = \gamma G_{SS} \cdot \Delta z. \quad (2.26)$$

Berücksichtigt man in den Bloch-Gleichungen 2.21 den Einfluss eines linearen Feldgradienten  $G_{SS}$  und eines Hochfrequenzpulses mit der Einhüllenden  $B_1(t)$  und vernachlässigt Relaxationseffekte, so ergibt sich im rotierenden Bezugssystem

$$\begin{aligned} \frac{dM_{x'}}{dt} &= \gamma M_{y'} z G_{SS} \\ \frac{dM_{y'}}{dt} &= -\gamma M_{x'} z G_{SS} + \gamma M_z B_1(t) \\ \frac{dM_z}{dt} &= -\gamma M_{y'} B_1(t). \end{aligned} \quad (2.27)$$

Eine analytische Lösung dieser Gleichungen ist nur in Spezialfällen möglich. Fasst man die Transversalmagnetisierung zu  $M_{\perp} = M_x + iM_y$  zusammen, lässt sich deren Änderung in der Kleinwinkelnäherung aber als

$$dM_{\perp} = M_0 \gamma B_1(t) dt \cdot \exp(-i\gamma z G_{SS} t) \quad (2.28)$$

schreiben. Der Exponentialterm beschreibt dabei eine Drehung um die  $z$ -Achse, der vordere Term eine infinitesimale Drehung um die  $x$ -Achse. Zur Herleitung wurde dabei vorausgesetzt, dass beide Rotationen vertauschen, was im Allgemeinen nicht der Fall ist, für kleine Flipwinkel jedoch näherungsweise gilt. Eine Integration von Gl. 2.28 liefert

$$M_{\perp}(z, t) = M_0 \gamma \int_0^t B_1(\tau) \cdot \exp(-i\gamma z G_{SS} \tau) d\tau. \quad (2.29)$$

Für kleine Flipwinkel wird das Anregungsprofil eines HF-Pulses also durch die Fouriertransformierte der Einhüllenden der Hochfrequenzanregung vorgegeben.



In den meisten Fällen wird angestrebt, über die Schicht eine möglichst homogene Anregung zu erreichen, also ein Rechteckprofil im Ortsraum anzuregen. In der Kleinwinkelnäherung erzeugt ein HF-Puls mit einer Einhüllenden der Form  $\text{sinc}(\omega t) = \sin(\omega t) / \omega t$  im rotierenden Koordinatensystem ein Rechteckprofil im Ortsraum.

Durch den Schichtselektionsgradienten  $G_{\text{SS}}$  wird die Magnetisierung über die angeregte Schicht dephasiert. Um diese Dephasierung wieder rückgängig zu machen, wird nach  $G_{\text{SS}}$  ein Schichtrefokussierungsgradient  $G'_{\text{SS}}$  mit umgekehrter Polarität geschaltet, der das nullte Moment des ganzen Gradientenzuges  $G_{\text{SS}} + G'_{\text{SS}}$

$$m_0(t) = \int_0^t (G_{\text{SS}}(\tau) + G'_{\text{SS}}(\tau)) d\tau' \quad (2.30)$$

verschwinden lässt.

### 2.2.1.2 Ortskodierung

Um eine Ortsauflösung der Signale innerhalb der angeregten Schicht zu erreichen, wird in einer Richtung (z.B. der  $x$ -Achse) während der Datenauslese der Dauer  $T_{\text{acq}}$  ein Gradient  $G_{\text{RO}}$  geschaltet. Hierdurch präzedieren die Magnetisierungskomponenten mit unterschiedlichen Larmorfrequenzen und akquirieren eine Phase  $\phi_R(x) = \gamma x G_{\text{RO}} T_{\text{acq}} = k_x x$ . Diese Art der Kodierung wird als Frequenzkodierung bezeichnet; die Kodierungsrichtung als Auslese (Readout)-Richtung.

In der  $y$ -Richtung wird für eine Zeit  $t_{\text{PE}}$  ein Phasenkodierungsgradient  $G_{\text{PE}}$  geschaltet, der zu einer Phasenverschiebung  $\phi_P(y) = \gamma y G_{\text{PE}} t_{\text{PE}} = k_y y$  führt. Dieser als Phasenkodierung bezeichnete Prozess, der im Gegensatz zur Frequenzkodierung schon vor der Datenauslese stattfindet, muss mit unterschiedlichem  $G_{\text{PE}}$  wiederholt werden, bis ein vollständiger Datensatz vorliegt.

Zur Beschreibung der Ortskodierung in der Schichtebene wird der zweidimensionale Vektor  $\vec{k} = (k_x, k_y)$  eingeführt. Er wird als Ortsfrequenz- oder Wellenzahlvektor bezeichnet und spannt den zum Ortsraum reziproken Fourier-Raum, den  $k$ -Raum, auf. Durch geeignete Gradientenschaltung wird bei der Datenakquisition das Signal im  $k$ -Raum abgetastet, um dann mit einer Fouriertransformation das MR-Bild aus diesen Daten zu rekonstruieren. Die hier beschriebene kartesische  $k$ -Raum-Auslese ist das Standardverfahren der MR-Bildgebung; es ist aber auch möglich, den  $k$ -Raum entlang anderer Trajektorien (z.B. radial) abzutasten.

Das von den Empfangsspulen detektierte komplexe Signal ist die Summe aller angeregten Kernsignale:

$$S(k_x, k_y) = c \iint_{\text{Schicht}} |M_{\perp}(x, y)| e^{i(k_x x + k_y y)} dx dy. \quad (2.31)$$

Die Konstante  $c$  beinhaltet alle von der Spule und der Empfangselektronik vorgegebenen Faktoren. Im Folgenden wird  $c = 1$  gesetzt. Das Gesamtsignal  $S(k_x, k_y)$  ist propor-

tional zur Fouriertransformierten der räumlichen Verteilung der Transversalmagnetisierung.

Die Gesamtintensität des gemessenen Signals und der Kontrast werden hauptsächlich von der Mitte des  $k$ -Raums bestimmt, während hohe  $k$ -Raum-Frequenzen die Detailinformation des Bildes im Ortsraum beinhalten.

### 2.2.1.3 Datendekodierung

Die räumliche Verteilung der Transversalmagnetisierung lässt sich nach Gl. 2.31 aus einem vollständigen Rohdatensatz mit einer Rücktransformation eindeutig berechnen:

$$M_{\perp}(x, y) = (2\pi)^{-1} \iint S(k_x, k_y) \cdot e^{-i(k_x x + k_y y)} dk_x dk_y. \quad (2.32)$$

Bei 3D-Sequenzen wird analog zur Phasenkodierung auch in Schichtselektionsrichtung ( $z$ -Richtung) der Magnetisierung mit einem Schichtkodiergradienten eine Phase aufgeprägt. Der  $k$ -Raum ist dann dreidimensional und wird von  $\vec{k} = (k_x, k_y, k_z)$  aufgespannt. In diesem Fall muss auch die Rücktransformation in allen drei Kodierungsrichtungen erfolgen.

### 2.2.1.4 Datenaufnahme

In einem realen MR-Experiment erfolgt die Kodierung der Daten in diskreten Schritten. Unter der Annahme einer konstanten Gradientenamplitude  $G_{RO}$  während der Datenaufnahme ist die Schrittweite  $\Delta k_x$  gegeben durch

$$\Delta k_x = \gamma G_{RO} \Delta t \quad (2.33)$$

mit der *dwell time*  $\Delta t$ . Um bei der diskreten Abtastung eines auf die Dauer  $T_{acq} = N_x \cdot \Delta t$  beschränkten Signals  $S(t)$  die maximale Frequenz  $\nu_{max}$  detektieren zu können, muss die Abtastrate nach dem Nyquist-Theorem  $\Delta t = 1/2\nu_{max}$  sein [19].

Die spektrale Auflösung  $\Delta \nu$  des Signals bzw. die Ortsauflösung in  $x$ -Richtung  $\Delta x$  hängen vom Kehrwert der Akquisitionszeit  $T_{acq}$  ab. Es gilt

$$\begin{aligned} \Delta \omega = \gamma G_{RO} \Delta x = 2\pi \Delta \nu = \frac{2\pi}{T_{acq}} \quad \text{und} \\ \Delta x = \frac{2\pi}{\gamma G_{RO} T_{acq}} = \frac{2\pi}{N_x \cdot \Delta k_x} = \frac{FOV_x}{N_x} \end{aligned} \quad (2.34)$$

mit dem Gesichtsfeld (*field of view*)  $FOV_x = N_x \cdot \Delta x$  und einer Anzahl der Inkremente  $N_x$  in  $x$ -Richtung.

Somit gelten folgende Relationen für den  $k$ -Raum:

$$\begin{aligned} \text{FOV}_x &= \frac{2\pi}{\Delta k_x} \quad \text{und} \\ \Delta x &= \frac{2\pi}{N_x \cdot \Delta k_x} = \frac{2\pi}{2 \cdot k_{\max}}. \end{aligned} \quad (2.35)$$

Das  $\text{FOV}_x$  wird durch die Schrittweite  $\Delta k_x$  der Abtastung im  $k$ -Raum bestimmt und die räumliche Auflösung  $\Delta x$  durch die Breite  $2 \cdot k_{\max}$  des abgetasteten  $k$ -Raumes.

In Phasenkodierrichtung wird die Amplitude des Phasenkodiergradienten  $G_{\text{PE}}$  in  $N_y$  äquidistanten Schritten inkrementiert. Hierzu wird  $G_{\text{PE}}$  meist in Inkrementen  $\Delta G_{\text{PE}}$  von  $G_{\text{PE, max}}$  bis zu  $-G_{\text{PE, max}}$  variiert, bis genügend Rohdaten zur Rekonstruktion eines Bildes vorhanden sind. Die Zeit zwischen zwei Datenauslesen wird Repetitionszeit  $TR$  genannt. Sie bestimmt zusammen mit der Anzahl der Phasenkodierschritte  $N_y$  die Gesamtmessdauer:  $TA = TR \cdot N_y$ .

Gleichung 2.32 nimmt somit eine diskrete Form an. Die Fouriertransformierte kann mithilfe des FFT-Algorithmus (*Fast Fourier Transform*) [20] besonders effizient berechnet werden, wenn  $N_x$  und  $N_y$  von der Form  $2^m$ ,  $m \in \mathbb{N}$  sind.

## 2.2.2 Sequenzen

Im Folgenden werden zwei Sequenztypen vorgestellt, die in dieser Arbeit zur Anwendung kommen: die Spinecho (SE)-Sequenz und die *Fast low angle shot* (FLASH)-Sequenz.

In einem realen MR-Experiment können Gradienten nicht in infinitesimal kurzer Zeit ein- und ausgeschaltet werden. Beim Ein- und Ausschalten eines Gradienten wird nach der Lenzschen Regel im Gradientensystem ein Gegenfeld induziert, das der Stromänderung entgegenwirkt. Daher benötigt der Gradient eine endliche Zeit, um seinen Plateauwert  $G_0$  zu erreichen. Diese Rampenzeiten  $\Delta R$  werden im Folgenden berücksichtigt. Die Gradientenanstiegsrate  $s = G_0/\Delta R$  wird als *slew rate* bezeichnet.

### 2.2.2.1 SE-Sequenz

Die SE-Sequenz basiert auf der Erzeugung von Spinechos (Abschnitt 2.1.6). Da das Spinecho den reversiblen Anteil des Zerfalls der transversalen Magnetisierung refokussiert, ist die SE-Sequenz unempfindlich gegenüber Inhomogenitäten des statischen Magnetfeldes  $B_0$ . Man kann demnach mithilfe der SE-Sequenz die Relaxationszeit  $T_2$  ermitteln.

Die Pulsfolge der SE-Sequenz (Abb. 5) [ $90^\circ - TE/2 - 180^\circ - TE/2 - T_{\text{acq}} - TD$ ] besteht aus einem  $90^\circ$ -Anregungspuls, auf den nach der Zeit  $TE/2$  ein  $180^\circ$ -Refokussierungspuls folgt. Zum Echozeitpunkt  $TE$  werden die Daten während der Akquisitionszeit  $T_{\text{acq}}$  ausgelesen. Anschließend wird eine Zeit  $TD$  gewartet, bis eine erneute Anregung erfolgt. Bei SE-Sequenzen liegen typische Werte für die Repetitionszeit

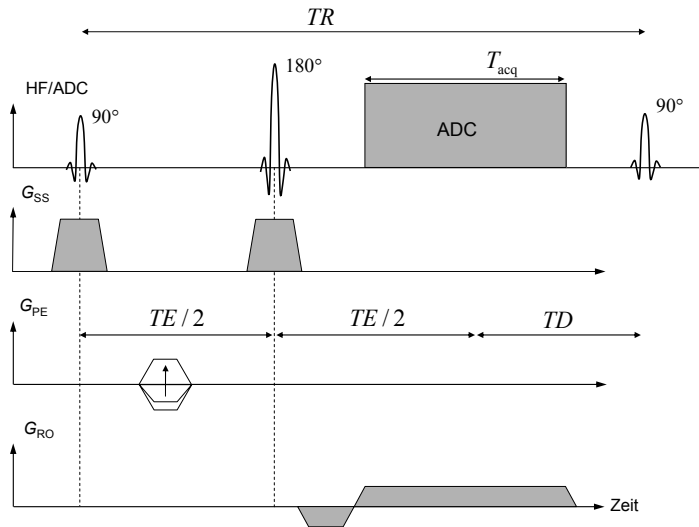


Abb. 5: Sequenzschema einer Spinecho-Sequenz. Die Gradienten in Schichtselektions- ( $G_{SS}$ ), Phasenkodier- ( $G_{PE}$ ) und Ausleserichtung ( $G_{RO}$ ) sowie die HF-Pulsfolge und die Datenauslese (HF/ADC) sind gegen die Zeit aufgetragen.

ten im Bereich von  $TR = 600 \dots 4000$  ms und für die Echozeiten im Bereich  $TE = 10 \dots 200$  ms.

Nach der HF-Anregung, durch welche die gesamte Magnetisierung in die Transversalebene geklappt wird, relaxiert die Magnetisierung während der Zeit  $TR$  mit der Zeitkonstanten  $T_1$  wieder in den Gleichgewichtszustand. Beim nächsten  $90^\circ$ -Puls wird nur der Bruchteil der Longitudinalmagnetisierung ausgelenkt, der sich bis dahin wieder aufgebaut hat. Die Signalintensität hängt demnach neben  $T_2$  und  $TE$  auch von  $T_1$  und von  $TR$  ab [21]:

$$S_{SE} = M_0 (1 - 2e^{-(TR-TE/2)/T_1} + e^{-TR/T_1}) e^{-TE/T_2}. \quad (2.36)$$

Der  $180^\circ$ -Echopuls invertiert auch die in der Zeit  $TE/2$  bereits wieder aufgebaute Längsmagnetisierung. Unter der Annahme, dass  $TE \ll TR$  gilt, vereinfacht sich Gl. 2.36 zu

$$S_{SE} = M_0 (1 - e^{-TR/T_1}) e^{-TE/T_2}. \quad (2.37)$$

Der Einfluss der  $T_2$ -Zeit auf die Signalintensität kann durch Variation von  $TE$  verändert werden, während die  $T_1$ -Abhängigkeit über den Parameter  $TR$  beeinflusst wird (Abb. 6). Für eine  $T_1$ -Wichtung sollte  $TR$  in der Größenordnung der  $T_1$ -Werte der Probe und  $TE$  viel kleiner als  $T_2$  gewählt werden; für eine  $T_2$ -Wichtung  $TR$  deutlich länger als die längste  $T_1$ -Komponente der Probe und  $TE$  in der Größenordnung der  $T_2$ -Zeiten der Probe. Ein Spindichte ( $\rho$ )-gewichtete Bild erhält man für  $TR \gg T_1$  und  $TE \ll T_2$ .

Die transversale Magnetisierung kann durch aufeinanderfolgende  $180^\circ$ -HF-Pulse wiederholt refokussiert werden. Wird jedes Echo mit einer anderen Phasenkodierung aufgenommen, kann so die Bildakquisition beschleunigt werden [22, 23]. *Turbo Spin Echo*

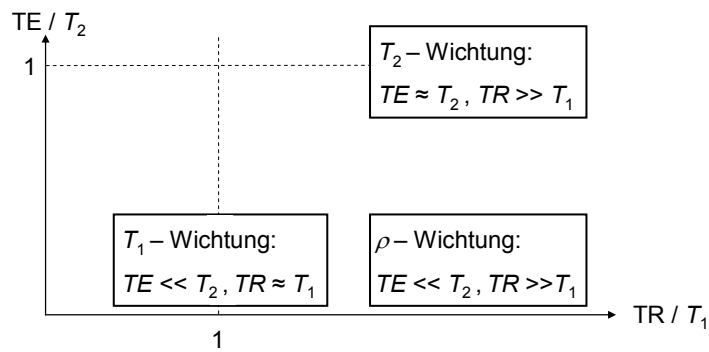


Abb. 6: Über die Wahl der Parameter  $TE$  und  $TR$  können in der Spinechosequenz verschiedene Wichtungen des MR-Bildes erzeugt werden.

(TSE) ist eine für die Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) spezifische Bezeichnung für eine solche Sequenz.

Wenn alle Echos die gleiche Phasenkodierung besitzen und die Aufnahme für jede  $k$ -Raum-Zeile wiederholt wird, entsteht für jede der Echozeiten ein vollständiges MR-Bild. Eine solche Sequenz wird daher als Multi-Echo-Sequenz bezeichnet. Eine spezielle Multi-Echo-Sequenz ist die Carr Purcell Meiboom Gill (CPMG)-Sequenz [24, 25]. Sie wird genutzt, um aus der Variation der Signalintensität mit der Echozeit  $TE$  die Relaxationszeit  $T_2$  zu berechnen (Abschnitt 2.2.7).

### 2.2.2.2 FLASH-Sequenz

Die FLASH-Technik basiert auf der Erzeugung von Gradientenechos (Abschnitt 2.1.6). Der wesentliche Vorteil ist dabei eine erhebliche Verringerung der Akquisitionszeit gegenüber der SE-Technik. Bei der FLASH-Technik [26, 27] wird das Prinzip der Kleinwinkelanregung mit einem Anregungswinkel  $\alpha < 90^\circ$  verwendet. Direkt nach der Datenauslese steht dadurch noch ausreichend Longitudinalmagnetisierung für eine erneute Anregung zur Verfügung, und  $TR$  kann sehr kurz gehalten werden.

Zwei gegenläufige Prozesse bestimmen die Größe der Longitudinalmagnetisierung während des Sequenzablaufes. Auf der einen Seite wird durch die Hochfrequenzanregung ein Teil der Longitudinalmagnetisierung in die Transversalebene geklappt, und der verbleibende Rest ist um einen Faktor  $\cos \alpha$  reduziert. Auf der anderen Seite steigt die Längsmagnetisierung aufgrund der  $T_1$ -Relaxation während der Zeit zwischen den Hochfrequenzpulsen an. Nach wiederholter Hochfrequenzanregung stellt sich ein dynamischer Gleichgewichtszustand (*steady state*) ein (Abb. 7). Nimmt man an, dass die Transversalmagnetisierung zwischen zwei HF-Pulsen vollständig zerfällt, so lässt sich die Längsmagnetisierung in diesem Gleichgewichtszustand berechnen. Hierzu wird die Longitudinalmagnetisierung vor dem  $i$ -ten HF-Puls  $M_i^-$  als Funktion der Magnetisierung vor dem  $(i-1)$ -ten Puls  $M_{i-1}^-$  (Gl. 2.22) ausgedrückt:

$$M_i^- = M_0 + (M_{i-1}^+ - M_0) \cdot e^{-TR/T_1} = M_0 + (M_{i-1}^- \cos \alpha - M_0) \cdot e^{-TR/T_1} \quad (2.38)$$

$M_{i-1}^+$  ist dabei die Longitudinalmagnetisierung unmittelbar nach dem  $(i-1)$ -ten Puls. Durch wiederholtes Einsetzen von Gl. 2.38 in sich selbst erhält man:

$$\begin{aligned} M_i^- &= a \cdot M_0 + b \cdot M_{i-1}^- = a \cdot M_0 + ab \cdot M_0 + b^i \cdot M_{i-2}^- \\ &\dots \\ &= a \cdot \left( \sum_{k=0}^{i-1} b^k \right) \cdot M_0 + b^i \cdot M_0 = \left( a \cdot \frac{1-b^i}{1-b} + b^i \right) \cdot M_0 \quad (2.39) \\ \text{mit } a &= 1 - e^{-TR/T_1}, b = \cos \alpha \cdot e^{-TR/T_1}. \end{aligned}$$

Hier wurde angenommen, dass die Längsmagnetisierung zu Beginn vollständig in  $z$ -Richtung ausgerichtet ist. Die Terme mit  $b^i$  werden wegen  $b < 1$  mit zunehmendem  $i$  beliebig klein. Für  $i \rightarrow \infty$  gilt

$$M_\infty = M_0 \frac{a}{1-b} = M_0 \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - \cos \alpha \cdot e^{-TR/T_1}} \quad (2.40)$$

In diesem dynamischen Gleichgewichtszustand nimmt die Magnetisierung durch die  $T_1$ -Relaxation zwischen zwei HF-Pulsen gerade um soviel zu, wie sie durch die Hochfrequenzanregung verringert wurde. Da nur der Anteil  $\sin \alpha$  der  $z$ -Magnetisierung in die Transversalebene gedreht wird und das Signal während der Echozeit  $TE$  dem  $T_2^*$ -Zerfall unterliegt, ist das gemessene Signal zum Echozeitpunkt

$$S_{\text{FLASH}} = M_0 \cdot \sin \alpha \cdot \frac{(1 - e^{-TR/T_1})}{1 - \cos \alpha \cdot e^{-TR/T_1}} \cdot e^{-TE/T_2^*} \quad (2.41)$$

Der Flipwinkel, bei dem das gemessene Signal maximal ist, wird Ernst-Winkel  $\alpha_E$  genannt. Er ergibt sich aus Gl. 2.41 zu

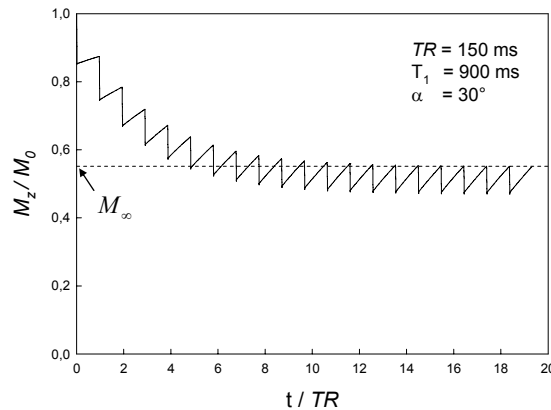


Abb. 7: Die Abbildung zeigt den Übergang der Longitudinalmagnetisierung  $M_z$  in den dynamischen Gleichgewichtszustand  $M_\infty$  nach wiederholter Hochfrequenzanregung für die angegebenen Parameter.

$$\frac{\partial S_{\text{FLASH}}}{\partial \alpha} = 0 \Rightarrow \alpha_E = \arccos(e^{-TR/T_1}). \quad (2.42)$$

Bei der Herleitung der FLASH-Signalgleichung 2.41 wurde vorausgesetzt, dass die Transversalmagnetisierung zwischen zwei Hochfrequenzanregungen völlig zerfällt. Dies wird durch so genanntes Spoiling erreicht. Man unterscheidet hierbei zwischen HF- und Gradienten-Spoiling: Beim HF-Spoiling wird die Phase des HF-Pulses zwischen zwei Anregungen willkürlich variiert, so dass die Quermagnetisierung im Mittel über viele HF-Anregungen nicht zum FLASH-Signal beiträgt. Dieses Verfahren wird technisch realisiert, indem die Phase des Hochfrequenzsenders (d.h. die Lage der Drehachse in der Transversalebene) nach einem Quasizufallsprinzip verändert wird. Beim Gradienten-Spoiling werden nach der Datenauslese Spoiler-Gradienten mit einer hohen Amplitude geschaltet, welche die verbleibende Quermagnetisierung dephasieren.

In Abb. 8 ist die HF-Puls- und Gradientenfolge einer 2D-FLASH-Sequenz schematisch dargestellt. Nach einer schichtselektiven Anregung erfolgen Phasenkodierung und Signalauslese. Nach der Datenauslese wird die Transversalmagnetisierung durch Spoiler-Gradienten zerstört.

Damit erst im dynamischen Gleichgewicht Daten aufgenommen werden, wird vor der eigentlichen Messung die Puls- und Gradientenfolge der FLASH-Sequenz einige Male ohne Datenaufnahmen appliziert, bis die Magnetisierung das dynamische Gleichgewicht erreicht hat.

TurboFLASH ist eine für die Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) spezifische Bezeichnung einer Sequenz, bei der die Magnetisierung vor einer FLASH-Auslese mit

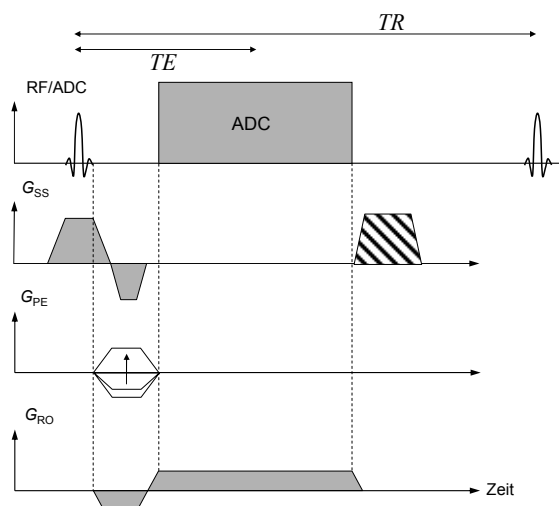


Abb. 8: Schematische Darstellung der FLASH-Sequenz. Nach einer schichtselektiven Anregung mit dem Flipwinkel  $\alpha$  wird ein Gradientenecho aufgenommen. Nach der Datenaufnahme wird die Transversalmagnetisierung durch starke Gradienten zerstört (Spoiling).

einer Präparationspulsfolge manipuliert wird. Durch die Präparation werden die Bilddaten nicht im Gleichgewichtszustand aufgenommen, sondern mit einem abweichenden Kontrast. Dies wird z.B. zur Unterdrückung des Signals bestimmter Gewebe [28] oder zur Bestimmung der Relaxationszeit  $T_1$  (Abschnitt 2.2.7) ausgenutzt. Um den in der Präparationsphase erzeugten Kontrast für alle  $k$ -Raum-Zeilen beizubehalten, dürfte jeweils nur eine Zeile nach einer Präparation ausgelesen werden. Bei der Auslese mehrerer  $k$ -Raum-Zeilen geht die Magnetisierung vom präparierten Kontrast zum Gleichgewichtszustand über, was zu einer „Verschmierung“ des MR-Bildes in Phasenkodierrichtung führt. Wird zudem das kontrastbestimmende  $k$ -Raum-Zentrum nicht direkt nach der Präparation ausgelesen, geht der präparierte Kontrast im MR-Bild verloren.

### 2.2.3 Flusskompensation

Die Tatsache, dass die Phase von Spins in einem Gradientenfeld von deren Geschwindigkeit abhängt, kann in MR-Bildern zu Artefakten, z.B. zu Signalverlusten, führen. Bei flusskompensierten Sequenzen wird die Geschwindigkeitsabhängigkeit der Phase durch eine spezielle Gradientenschaltung vermieden.

Die Phase  $\phi(t)$ , die ein Spin entlang einer Trajektorie  $\vec{x}(t)$  in einem Gradientenfeld  $\vec{G}(t)$  während der Zeit  $t$  akkumuliert, ist

$$\phi(t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(t') \cdot \vec{x}(t') dt'. \quad (2.43)$$

Der Nullpunkt der Zeitentwicklung wird in die Mitte des HF-Pulses gelegt, weil in guter Näherung zu diesem Zeitpunkt die Transversalmagnetisierung entsteht. Das Skalarprodukt im Integral kann für jede Raumrichtung einzeln betrachtet werden. Die Entwicklung des Ortes des Spins in eine Taylorreihe ergibt:

$$\begin{aligned} \phi(t) &= \gamma \int_0^t \vec{G}(t') \cdot \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{n!} \left. \frac{d^n \vec{x}}{dt'^n} \right|_{t'=0} t'^n dt' \\ &= \gamma x_0 \int_0^t \vec{G}(t') dt' + \gamma v_0 \int_0^t \vec{G}(t') t' dt' + \gamma \frac{a_0}{2} \int_0^t \vec{G}(t') \cdot t'^2 dt' + \dots \quad (2.44) \\ &= \gamma x_0 m_0 + \gamma v_0 m_1 + \gamma \frac{a_0}{2} m_2 + \dots \end{aligned}$$

Die Faktoren  $x_0$ ,  $v_0$  und  $a_0$  sind Ort, Geschwindigkeit und Beschleunigung des Spins zum Zeitpunkt  $t = 0$ . Die jeweiligen Integrale  $m_i$  in Gl. 2.44 werden als die Momente des Gradienten bezeichnet. Wird der Gradient in einer oder mehreren Raumrichtungen so geschaltet, dass das erste Moment verschwindet ( $m_1 = 0$ ), ist die Phase des Spins unabhängig von seiner Geschwindigkeit, und nur durch das nullte Moment (und gegebenenfalls höhere Momente) gegeben. In dieser Raumrichtung wird die entsprechende Sequenz dann als geschwindigkeitskompensiert bezeichnet [29-31]. Die Flusskompen-



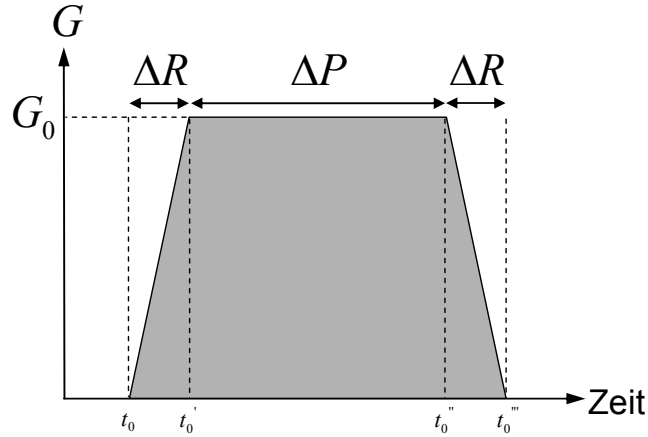


Abb. 9: Ein trapezförmiger Gradient mit den Rampenlängen  $\Delta R$ , der Plateauzeit  $\Delta P$  und der Amplitude  $G_0$ .

sation reduziert sowohl Signalverluste und Geisterartefakte in Phasenkodierrichtung, die durch pulsierenden Fluss und periodische Bewegungen entstehen, als auch Phasendispersionen innerhalb eines Voxels, in dem unterschiedliche Flussgeschwindigkeiten auftreten [32].

Die Echozeit  $TE$  und die Repetitionszeit  $TR$  verlängern sich im Allgemeinen bei flusskompensierten Sequenzen. Mit zunehmender Echozeit  $TE$  wachsen aber die Gradientenmomente höherer Ordnung und die Pulssequenz wird sensitiv gegenüber Beschleunigungen und den Termen höherer Ordnung. Aus diesem Grund werden höhere Gradientenmomente normalerweise nicht kompensiert.

Hier soll das nullte und erste Moment eines trapezförmigen Gradienten mit einer Länge  $\Delta R$  der auf- und absteigenden Rampen, der Amplitude  $G_0$  und einer Plateauzeit  $\Delta P$  berechnet werden (Abb. 9).

Das nullte Moment, also die Fläche unter der Gradienten-Zeit Kurve, beträgt

$$m_0(G_0, \Delta P, \Delta R) = \int_{t_0}^{t_0 + \Delta R + \Delta P} G(t) dt = G_0 \cdot (\Delta P + \Delta R). \quad (2.45)$$

Die ersten Momente der jeweiligen Rampen und des Plateaus des Gradienten betragen

$$\begin{aligned} m_1^{\text{aufsteigende Rampe}}(G_0, \Delta R, t_0) &= \int_{t_0}^{t_0 + \Delta R} G_0 \cdot \frac{t - t_0}{\Delta R} t dt = G_0 \cdot \Delta R \cdot \left( \frac{t_0}{2} + \frac{\Delta R}{3} \right) \\ m_1^{\text{Plateau}}(G_0, \Delta P, t_0') &= \int_{t_0'}^{t_0' + \Delta P} G_0 \cdot t dt = G_0 \cdot \Delta P \cdot \left( t_0' + \frac{\Delta P}{2} \right) \\ m_1^{\text{absteigende Rampe}}(G_0, \Delta R, t_0'') &= \int_{t_0''}^{t_0'' + \Delta R} G_0 \cdot \left( 1 - \frac{t - t_0''}{\Delta R} \right) t dt = G_0 \cdot \Delta R \cdot \left( \frac{t_0''}{2} + \frac{\Delta R}{6} \right). \end{aligned} \quad (2.46)$$

Insgesamt ergibt sich mit  $t_0'' = t_0' + \Delta P = t_0 + \Delta R + \Delta P$ :

$$m_1(G_0, \Delta P, \Delta R, t_0) = \frac{G_0}{2} \cdot (\Delta P + \Delta R) \cdot (2t_0 + 2\Delta R + \Delta P). \quad (2.47)$$

Das erste Moment ist also von der Startzeit  $t_0$  abhängig. Verschiebt man einen Gradienten der Länge  $\Delta T = 2 \cdot \Delta R + \Delta P$  um die Zeitspanne  $\tau$ , so ist allgemein das erste Moment

$$m_1(\tau) = \int_{\tau}^{\tau+\Delta T} G(t-\tau)t dt = \int_0^{\Delta T} G(t)(t+\tau) dt = \tau m_0(0) + m_1(0). \quad (2.48)$$

Verschwindet das nullte Moment eines Gradientenzuges (z.B. zum Zeitpunkt des Gradientenechos), so ist das erste Moment unabhängig von der Wahl des Zeitursprungs.

## 2.2.4 EKG-Triggerung

Die Dauer  $TA$  der MR-Datenaufnahme ist oft länger als die Zeitskala physiologischer Bewegungen. Dies bewirkt, dass MR-Aufnahmen von bewegten Strukturen wie dem Herzen Bewegungsartefakte aufweisen. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich insbesondere mit der Kompensation der Herzbewegung bei der Kleintierbildgebung. In Abb. 10 ist die Anatomie des Herzens eines Säugetieres schematisch dargestellt.

Um artefaktfreie MR-Bilder des Herzens zu erzeugen, ist es notwendig, entweder prospektiv die Datenakquisition mit der Herzbewegung zu synchronisieren oder die aufgenommenen Bilddaten retrospektiv nach den Phasen des Herzzyklus zu sortieren. In beiden Fällen muss die Herzbewegung während der Messung aufgenommen werden. Normalerweise wird dazu über drei Elektroden auf der Haut ein Elektrokardiogramm (EKG)-Signal abgeleitet. Beim EKG wird ausgenutzt, dass der Kontraktion des Herzmuskels im Normalfall eine vom Sinusknoten erzeugte elektrische Erregung voraus-

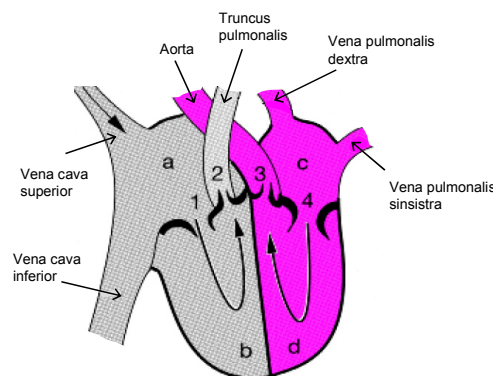


Abb. 10: Vereinfachtes Schema des Herzens. Rot sauerstoffreiches Blut; grau sauerstoffarmes Blut. a rechter Vorhof; b rechte Kammer; c linker Vorhof; d linke Kammer. 1 rechte Atrioventrikularklappe (Trikuspidalklappe); 2 Pulmonalklappe; 3 Aortenklappe; 4 linke Atrioventrikularklappe (Mitral- oder Bikuspidalklappe) (aus [33]).

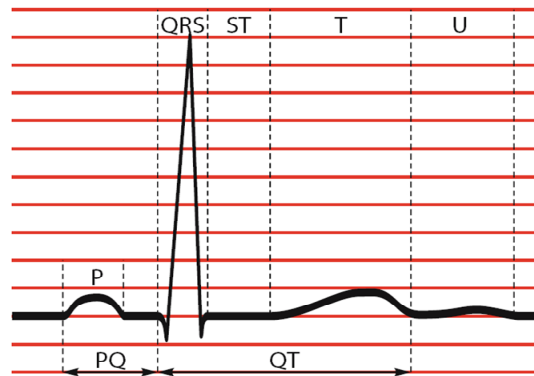


Abb. 11: Ein typisches EKG-Signal ist schematisch mit den entsprechenden Bezeichnungen dargestellt (aus [34]).

geht, die über das herzeigene Erregungsleitungssystem zu den Herzmuskelzellen läuft. Diese elektrische Potenzialänderung wird mit den Elektroden an der Körperoberfläche abgeleitet und gegen die Zeit aufgetragen. In Abb. 11 ist ein typisches EKG-Signal schematisch mit den entsprechenden Bezeichnungen dargestellt. Die Dauer zwischen zwei aufeinanderfolgenden R-Zacken, also dem jeweils ersten positiven Ausschlag des QRS-Komplexes, beträgt bei einem Menschen in Ruhe etwa 600-1000 ms, bei einer Maus etwa 100-200 ms.

Die Ableitung des EKG-Signals während der Magnetresonanzbildgebung ist aus mehreren Gründen schwierig:

- Magnetisch induzierte Spannungen können das EKG-Signal verfälschen. Diese Spannungen können ihre Ursache im magnetohydrodynamischen Effekt haben - dieser Effekt beruht auf der Tatsache, dass sich im Blut bewegende Ionen durch das äußere Magnetfeld infolge der auf sie wirkenden Lorentzkraft abgelenkt werden [35-37] - oder durch das Schalten der Gradienten oder der HF-Pulse entstehen [38-42]. Diese Effekte verstärken sich mit zunehmender Magnetfeld- bzw. Gradientenstärke.
- Eine Arrhythmie oder stärkere Variationen in der Herzrate während der Bildaufnahme können zu einer fehlerhaften Detektion einer R-Welle führen [43].
- In Kleintieren ist eine gute Ableitung des EKG-Signals besonders schwierig, weil die Potentialdifferenzen sehr klein sind und das Fell das Anlegen der Elektroden erschwert.
- Bei klinischen MR-Systemen sind in den EKG-Triggereinheiten digitale Filter integriert, die der Reduzierung von Rauschen und anderen Störsignalen dienen. Wenn die Zeitkonstanten dieser Filter sich nicht auf die unterschiedlichen RR-Intervalle adaptieren lassen, kann dieselbe Einheit nicht sowohl für Experimente an Menschen als auch an Tieren verwendet werden.
- In langen Kabeln des EKG-Systems können durch eine Kopplung mit den elektrischen Komponenten des HF-Feldes hohe Spannungen induziert werden, die zu loka-

len Erwärmungen und Funkenüberschlägen führen. Letztendlich kann so sogar eine offene Flamme an der Position der Elektrode entstehen [44].

- Die Positionierung der EKG-Elektroden verlängert die Vorbereitungszeit.

Die genannten Gründe machen die Nutzung eines EKG-Systems bei einer MR-Untersuchung schwierig und sprechen dafür, alternative Methoden zu verwenden.

### 2.2.5 Intrinsisches Gating

Eine alternative Methode zur Ableitung eines kardialen Triggersignals verwendet das MR-Signal selbst. Hierzu wird bei jeder Akquisition ein nicht gradientenkodiertes Signal, d.h.  $k_x = k_y = 0$ , aufgenommen. Nach Gl. 2.31 entspricht dieses Signal dem Integral über die gesamte Transversalmagnetisierung, die sich in der Schicht befindet.

Wenn das Herz innerhalb der Schicht liegt, zeigt dieses so genannte *Selfgating* (SG)-Signal eine Variation über die Zeit, die mit dem Herz- und dem Atemzyklus korreliert [45, 46]. Diese Variationen rühren bei einer Bewegung senkrecht zur angeregten Schicht vor allem daher, dass sich Spins, die zuvor noch nicht angeregt wurden und sich demnach nicht im dynamischen Gleichgewichtszustand befinden, in die angeregte Schicht hinein bewegen. Außerdem bewirkt eine Verschiebung der Schicht in eine Region mit einer anderen Spindichte eine Änderung des Gesamtsignals. Auf eine Bewegung parallel zur Schichtorientierung reagiert das mit lokalisierten Oberflächenspulen gemessene SG-Signal, wenn sich die Spindichte in der Empfindlichkeitsregion der Spule ändert.

Zur Ableitung eines Triggersignals aus den Änderungen im SG-Signal werden oft Scheitelpunktbestimmungsalgorithmen angewendet. Um die Genauigkeit der Triggerdetektion zu verbessern, benutzen Nijm et al. [47] einen Algorithmus, der auf der Kreuzkorrelation des gemessenen SG-Signals mit einem Template beruht. Als Template wurde das gemittelte SG-Signal über mehrere Herzzyklen verwendet. Die Triggerpositionen wurden als die Maxima der Kreuzkorrelationsfunktion definiert.

*Selfgating* kann besonders vorteilhaft mit einer radialen  $k$ -Raum-Auslese kombiniert werden, da hier das  $k$ -Raum-Zentrum automatisch bei jeder Projektion mit aufgenommen wird [48]. Bei einer konventionellen kartesischen  $k$ -Raum-Auslese hingegen sind zwei getrennte Akquisitionen für die SG- und die Bilddaten nötig, was die Gesamtakquisitionszeit verlängert. Allerdings hat der Vergleich von radialen und kartesischen SG-Techniken an Kleintieren in Hochfeld-MR-Systemen gezeigt, dass kartesisches Abtasten des  $k$ -Raums das stabilere SG-Signal liefert [49].

### 2.2.6 Kontrastmittel

Ende der 80er Jahre entwickelte die Firma Schering (Berlin) das erste MRT-Kontrastmittel Gadopentetat-Dimeglumin (Labornamen: Gd-DTPA, Produktname: Magnevist®) [50]. Mithilfe von Kontrastmitteln können Gefäße, Organe und Tumore besser sichtbar

gemacht werden. Vor dem Einsatz am Menschen sind bei der Entwicklung neuer Kontrastmittel Tierstudien unabdingbar, um die Ungefährlichkeit für den menschlichen Organismus zu gewährleisten.

Kontrastmittel enthalten einen paramagnetischen Kern (meist Gadolinium (Gd)), dessen Gegenwart die Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  der umliegenden Protonen verkürzt. Bei der in Kontrastmittelstudien häufig eingesetzten FLASH-Sequenz bewirkt die Verkürzung von  $T_1$  eine Zunahme des MR-Signals, während die Verkürzung von  $T_2$  das Signal verringert (Gl. 2.41). Dies führt dazu, dass bei geringen Kontrastmittelkonzentrationen zuerst aufgrund des  $T_1$ -Effekts das Signal mit der Konzentration zunimmt. Nachdem die optimale Konzentration überschritten wurde, bewirkt eine weitere Erhöhung eine Abnahme des Signals ( $S_{\text{FLASH}} \propto e^{-TE/T_2^*}$ ).

MR-Kontrastmittel, bei denen die Signalerhöhung aufgrund des  $T_1$ -Effekts ausgenutzt wird, werden als positive Kontrastmittel bezeichnet. Hierzu zählen alle gadoliniumhaltigen Kontrastmittel. Im Gegensatz dazu nutzen negative Kontrastmittel den Signalverlust aufgrund der Verkürzung von  $T_2$  und  $T_2^*$ . Zu den negativen Kontrastmitteln zählen superparamagnetische Eisenoxide.

Paramagnetische Metallionen der seltenen Erden haben viele ungepaarte Elektronen in der f-Schale (Gd: 7) und sind daher in freier Form aufgrund ihrer hohen Bindungsaffinität stark toxisch. Um sie als Kontrastmittel für die MR-Bildgebung verwenden zu können, werden sie in stabile Ionenkomplexe (bei Magnevist® Gd-DTPA) eingebaut. Das Verhältnis der Konzentration der Ionenkomplexe zu dem Produkt der Konzentrationen der freien Ionen (Gd) und der Liganden (DTPA) liegt im chemischen Gleichgewicht bei  $10^{17} - 10^{26}$  [51]. Die Kontrastmittel werden meist über die Niere mit einer mittleren Halbwertszeit von 90 Minuten ausgeschieden. Nebenwirkungen von MR-Kontrastmitteln sind sehr selten und in den meisten Fällen harmlos. Seit einigen Jahren werden gadoliniumhaltige Kontrastmittel aber in Zusammenhang mit dem Auftreten von nephrogener systemischer Fibrose (NSF) bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz gebracht [52]. Die nephrogene systemische Fibrose kann schlimmstenfalls sogar zum Tod des Patienten führen.

Herkömmliche Kontrastmittel wie Gd-DTPA sind unspezifisch und verteilen sich in der extrazellulären Flüssigkeit. In den letzten Jahren wurde versucht, die Liganden der Ionenkomplexe chemisch so zu verändern, dass sie selektiv an Zielmoleküle binden. Die Nutzung solcher Kontrastmittel bei der Bildgebung wird als *molecular imaging* bezeichnet. Beispielsweise wurden intravasale Kontrastmittel zur Darstellung der Blutgefäße entwickelt, die an Bestandteile des Blutes wie dem Serumalbumin binden und nicht aus dem intravasalen Raum ins Interstitium übertreten [53].

In dieser Arbeit wird für die Bildgebung an Mäusen ein experimentelles intravasales Kontrastmittel genutzt (B-22956, BRACCO S.p.A., Milano, Italy [54]). Dieses Kontrastmittel besitzt ein niedriges Molekulargewicht und hat im Vergleich zu ähnlichen Kontrastmitteln eine sehr hohe Affinität zu Serumalbumin [55], dem im Blutplasma von Säugetieren häufigsten Protein. In den MR-Aufnahmen führt dies zu einem hohen Kon-

trast zwischen Blutgefäßen und Muskeln. Die in [56] gemessene Halbwertszeit der Abnahme der Kontrastmittelkonzentration im Blutplasma von Ratten betrug  $t_{1/2} = 19 \dots 29$  min.

### 2.2.7 Relaxometrie

Unter Relaxometrie versteht man die Messung der Relaxationszeiten  $T_1$ ,  $T_2$  und  $T_2^*$ . Anhand der Relaxationszeiten bzw. -raten, d.h. den mit  $R_1$ ,  $R_2$  und  $R_2^*$  bezeichneten Kehrwerten der Relaxationszeiten, lässt sich krankes von gesundem Gewebe unterscheiden [57]. Außerdem erlaubt die genaue Kenntnis der Relaxationsparameter die Optimierung des Bildkontrastes. Beispielsweise ist es möglich, Signal von Gewebe mit einem bestimmten  $T_1$  zu unterdrücken [28]. Wird ein Kontrastmittel injiziert, kann die Konzentrationsverteilung über  $R_1$  errechnet werden [17]:

$$R_1(c) = R_1(c=0) + r_1 \cdot c. \quad (2.49)$$

Die Proportionalitätskonstante  $r_1$  wird dabei als Relaxivität bezeichnet;  $c$  ist die Konzentration des Kontrastmittels. Diese Information kann z.B. zur Messung der Organperfusion oder der Gefäßgrößen genutzt werden [58].

Die Standardmethode zur Bestimmung von  $T_1$  ist die *Inversion Recovery* (IR)-Technik. Dabei wird die Magnetisierung mit einem  $180^\circ$ -Puls in die negative  $z$ -Richtung invertiert. Die Bilddaten werden dann nach einer Zeit  $TI$  ausgelesen; dies wird für unterschiedliche Werte von  $TI$  wiederholt. Aus der Relaxationskurve, also der gegen  $TI$  aufgetragenen Signalintensität, lässt sich mit Gl. 2.22  $T_1$  berechnen. Zwischen den Messungen muss der Magnetisierung genügend Zeit zur vollständigen Relaxation gelassen werden. Nach Gl. 2.22 ist die Längsmagnetisierung nach der Inversion nach einer Zeitspanne von  $t = 5 \cdot T_1$  wieder zu etwa 99% relaxiert.

Eine wesentlich schnellere Methode benutzt eine Sättigungspräparation mit einem  $90^\circ$ -Puls und einer anschließenden FLASH-Auslese nach einer zu variierenden Zeit  $TS$ . Im Gegensatz zur IR-Technik muss bei dieser *Saturation Recovery* (SR)-Technik nicht gewartet werden, bis die Magnetisierung wieder relaxiert ist, da das Ziel der Präparation die Zerstörung der Längsmagnetisierung ist. Die Messungen können also direkt aufeinander folgen. Um den  $T_1$ -Kontrast bei IR- und SR-Techniken zu maximieren, sollte der  $k$ -Raum zentrisch ausgelesen werden, also von den kleinen zu großen  $k$ -Werten [12].

Alternativ ist es auch möglich,  $T_1$  aus mehreren FLASH-Aufnahmen mit unterschiedlichem Flipwinkel  $\alpha_i$  zu berechnen. Zum ersten Mal wurde diese Methode schon 1974 von Christensen et al. [59] vorgeschlagen und seitdem weiter untersucht [60-64]. Der Vorteil gegenüber einer  $T_1$ -Bestimmung mit SR- oder IR-Methoden ist die wesentlich kürzere Akquisitionszeit. Zudem lässt sich die FLASH-Gleichung 2.41 linearisieren, wenn nur der Flipwinkel  $\alpha_i$  variiert und die Sequenzparameter  $TE$  und  $TR$  unverändert bleiben:

$$\frac{S_i}{\sin \alpha_i} = e^{-\frac{TR}{T_1}} \cdot \frac{S_i}{\tan \alpha_i} + e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \cdot M_0 \cdot (1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}) \quad (2.50)$$

$$y = m \cdot x + b.$$

Trägt man  $y = S_i/\sin \alpha_i$  gegen  $x = S_i/\tan \alpha_i$  auf, so ergibt sich die  $T_1$ -Zeit aus der Steigung  $m$  zu  $T_1 = -TR/\ln(m)$ . Da diese Methode im Gegensatz zu IR und SR keine Präparationspulsfolge verlangt, sondern die  $T_1$ -Abhängigkeit des dynamischen Gleichgewichts der FLASH-Sequenz ausnutzt, wurde von Homer et al. [62] die Bezeichnung *driven-equilibrium single-pulse observation of  $T_1$*  (DESPOT) eingeführt. Es wurde gezeigt, dass bei nur zwei verschiedenen Flipwinkeln die Präzision der DESPOT-Messung dann am höchsten ist, wenn die Flipwinkel gewählt werden, deren Signale je 71 % des Ernst-Winkel-Signals (Gl. 2.42) entsprechen. Um eine uniforme Präzision über einen größeren  $T_1$ -Bereich sicherzustellen, sollten mehr als zwei verschiedene Flipwinkel gemessen werden [65]. Da in einer 2D FLASH-Sequenz das angeregte Schichtprofil sehr stark von der idealen Rechteckform abweicht, ist DESPOT nur für 3D FLASH-Sequenzen geeignet. Wenn eine 2D FLASH-Sequenz verwendet wird, muss eine Korrektur des Schichtprofils durchgeführt werden [66].

Zur Bestimmung der transversalen Relaxationszeiten  $T_2$  und  $T_2^*$  werden mehrere MR-Bilder genutzt, bei denen das Spinecho ( $T_2$ ) bzw. das Gradientenecho ( $T_2^*$ ) zu unterschiedlichen Echozeiten refokussiert wurde. Aus der Variation der Signalintensität mit der Echozeit  $TE$  kann aus den Daten die Relaxationszeit  $T_2$  bzw.  $T_2^*$  berechnet werden. Zur Messung der Relaxationszeit  $T_2$  wird routinemäßig die Carr Purcell Meiboom Gill (CPMG)-Sequenz [24, 25] genutzt. In dieser Sequenz wird nach einer Anregung ein Echozug aufgenommen, in dem alle Echos die gleiche Phasenkodierung besitzen. Die Aufnahme wird für jede  $k$ -Raum-Zeile wiederholt. Um kumulative Effekte durch Flipwinkelfehler in den Refokussierungspulsen zu vermeiden, besitzen die  $180^\circ$ -Pulse in dieser Sequenzvariante eine Phasenverschiebung von  $90^\circ$  gegenüber dem Anregungspuls.

## 2.2.8 Kleintierbildgebung am Ganzkörper-MR-Tomographen

In der medizinischen Forschung sind heute Studien an Kleintieren wie Ratten und Mäusen unabdingbar. Neben klassischen histologischen Verfahren werden hierzu vermehrt auch bildgebende Techniken wie MRT eingesetzt. Der Vorteil der MRT gegenüber bisherigen Methoden ist nicht nur, dass über die morphologische Bildgebung mit exzellentem Weichteilkontrast hinaus funktionelle Bildgebung möglich ist, sondern auch, dass eine Untersuchung wiederholt am selben Tier in so genannte longitudinale Studien durchgeführt werden kann. Im Vergleich zur MR-Bildgebung an einem speziellen Kleintiersystem bietet die Bildgebung an einem klinischen MR-Tomographen eine leichtere Übertragbarkeit der Ergebnisse vom Tier auf den Menschen.

Bei der Durchführung von Kleintiermessungen am klinischen Tomographen muss beachtet werden, dass eine Anästhesie der Tiere notwendig ist und dass geeignete Spulen

zur Verfügung stehen müssen. Als Anästhetikum wird meist gasförmiges Isofluran eingesetzt, das der Atemluft der Tiere in einer Konzentration von 1,5 % zugesetzt wird. Isofluran hat gegenüber anderen Anästhetika (z.B. Ketamin/Xylazin) den Vorteil, dass die Funktion des Herzens erhalten bleibt [67]. Um bei der Messung ein optimales Signal-zu-Rausch-Verhältnis (*signal to noise ratio*, SNR) zu erzielen, sollte die Kleintierbildung am klinischen MR-Tomographen mit speziellen, an die Anatomie des Tieres angepassten Kleintierspulen (Abb. A.2 in Anhang A.2) durchgeführt werden [68, 69]. Zudem kann eine Unterkühlung des Kleintieres während der Messung durch eine in die Spule integrierte Heizung verhindert werden [70].

Für die Bildung von anatomischen Strukturen in Mäusen wird im Vergleich zum Menschen (1 mm) eine etwa zehnmal höhere räumliche Auflösung benötigt (0,1 mm), um anatomische Strukturen mit der gleichen relativen Auflösung sichtbar zu machen (Abb. 12). Die räumliche Auflösung an einem MR-System wird über Gl. 2.26 bzw. Gl. 2.34 durch die Gradientenstärke  $G$  und die Bandbreite  $\Delta\omega$  des HF-Pulses bzw. des Empfängers bestimmt (Abb. 13). Typische maximale Gradientenamplituden an klinischen Systemen betragen zwischen  $G_{\max} = 30$  und  $40$  mT/m. Ist die maximale Gradientenstärke ausgeschöpft, kann eine Erhöhung der räumlichen Auflösung innerhalb einer Schicht nur noch über eine Verringerung der Auslesebandbreite erreicht werden. Eine niedrige Bandbreite des Empfängers verursacht jedoch *chemical shift*-Artefakte, also eine Verschiebung der Position von Fett- und Wassersignal gegeneinander.

Die Gradientenamplituden von klinischen MR Systemen werden oft durch die Steuerungssoftware beschränkt, damit sichergestellt ist, dass die Schichten in alle Orientierungen gekippt werden können [72, 73]. Man unterscheidet das durch die Messschicht vorgegebene Koordinatensystem ( $xyz$ ) und das physikalische Koordinatensystem ( $XYZ$ ), dessen Achsen ortsfest zum Tomographen liegen. Die Gradientenspulen erzeugen Felder entlang der physikalischen Achsen. Wenn das Schicht-Koordinatensystem gegenüber dem physikalischen verkippt ist, muss über eine Rotation die jeweilige Gradientenstärke im physikalischen Koordinatensystem berechnet werden. Die Durchmischung der Achsen kann dazu führen, dass auf den ( $XYZ$ )-Achsen höhere Gradientenamplituden verlangt werden als im  $xyz$ -Koordinatensystem. Um mit Sicherheit für alle Orientierungen

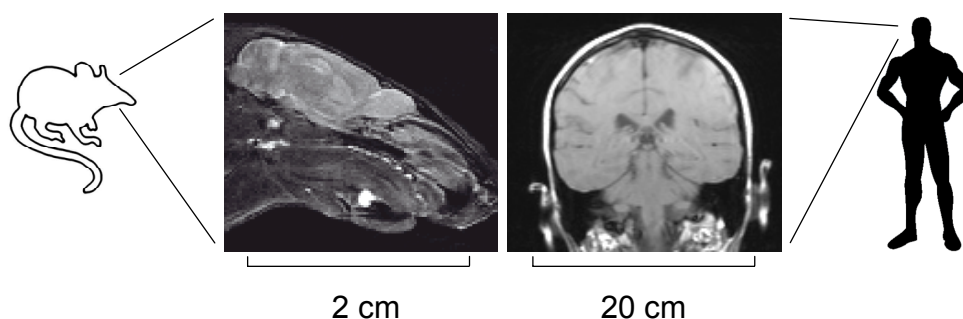


Abb. 12: Um anatomische Strukturen (hier das Gehirn) von einem Kleintier mit der gleichen relativen Auflösung wie beim Menschen zu erzeugen, ist eine zehnmal höhere absolute räumliche Auflösung notwendig (MR-Bild links aus [71]).



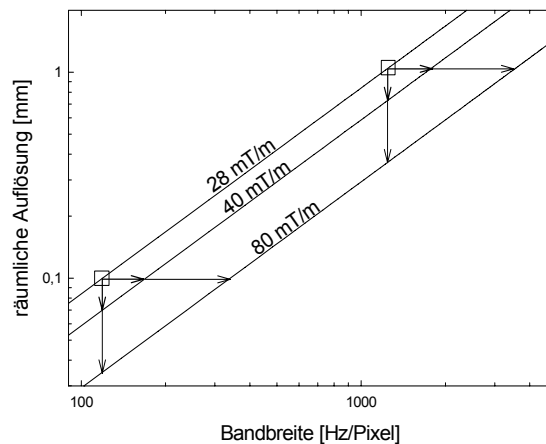


Abb. 13: Skizze der minimalen räumlichen Auflösung als Funktion der Empfängerbandbreite [71]. Verwendet man die absolute Gradientenamplitude eines klinischen Systems (in diesem Beispiel 40 mT/m) statt der eingeschränkten (hier 28 mT/m), erlaubt dies entweder eine Verkleinerung der Pixelgröße oder eine Erhöhung der Empfängerbandbreite. Alternativ kann mit einem Gradienteneinsatz eine Amplitude von 80 mT/m oder mehr erreicht werden.

auszuschließen, dass  $G_{\max}$  im physikalischen Koordinatensystem ( $XYZ$ ) überschritten wird, müsste die maximal einstellbare Gradientenamplitude auf

$$G = G_{\max} / \sqrt{3} \quad (2.51)$$

eingeschränkt werden [16]. In den klinischen Pulssequenzen genügt normalerweise eine geringere Einschränkung der Gradientenamplitude, da von vornherein nicht alle Kombinationen von Gradientenamplituden in Schichtselektions-, Auslese- und Phasenkodierichtung zugelassen werden. Für die Einschränkung der Gradientenanstiegsrate  $s$  gelten entsprechende Überlegungen.

Wird auf die Möglichkeit verzichtet, das Schicht-Koordinatensystem  $xyz$  gegen das physikalische Koordinatensystem ( $XYZ$ ) zu verkippen, so kann die maximale physikalische Gradientenamplitude des Systems auf jeder Raumachse verwendet werden. Abbildung 13 zeigt beispielhaft den Sachverhalt für ein System, bei dem die Einschränkung der maximalen Gradientenamplitude von 40 mT/m auf 28 mT/m aufgehoben wurde (diese Gradientenamplituden entsprechen den Werten für ein Sonata Gradientensystem der Firma Siemens, Erlangen, Deutschland). Bei einer konstanten Bandbreite kann die optimierte Sequenz eine höhere räumliche Auflösung erreichen. Alternativ kann die höhere Gradientenamplitude aber auch genutzt werden, um die Empfängerbandbreite zu erhöhen und damit *chemical shift*-Artefakte zu verkleinern. Um noch höhere Gradientenamplituden zu realisieren, stehen kommerzielle Gradienteneinsätze mit  $G_{\max} \geq 80$  mT/m zur Verfügung.

In der Schichtselektionsrichtung hängt die Schichtdicke nach Gl. 2.26 vom Schichtselektionsgradienten  $G_{SS}$  und der Bandbreite  $\Delta\omega$  des HF-Pulses ab. Bei maximaler Gra-

dientenamplitude müssen also geeignete HF-Pulse mit einer kleineren Bandbreite verwendet werden, um eine Erhöhung der Auflösung in Schichtselektionsrichtung zu erreichen. Für eine bestimmte Pulsform ist das dimensionslose Produkt aus Bandbreite  $\Delta\omega$  und Pulslänge  $t_p$  (*time-bandwidth product*)

$$\text{TBP} = \Delta\omega \cdot t_p = \gamma G_{\text{SS}} \cdot \Delta z \cdot t_p \quad (2.52)$$

konstant. Somit bewirkt eine Verdoppelung der Länge eines Pulses eine Reduzierung seiner Bandbreite um die Hälfte und damit eine Halbierung der minimal möglichen Schichtdicke.

Neben der Körpergröße muss bei einigen Anwendungen auch berücksichtigt werden, dass physiologische Parameter von Kleintieren im Vergleich zum Menschen ebenfalls abweichen. Der Atem- und der Herzzyklus beispielsweise sind um etwa einen Faktor zehn verringert. Da die am klinischen MR-System integrierten Triggereinheiten Signale herausfiltern, welche nicht den typischen Frequenzen eines Menschen zugeordnet werden können, können sie für Kleintiere nicht genutzt werden. Darum ist die Anschaffung einer speziellen Triggereinheit für Kleintiere bzw. die Nutzung alternativer Methoden wie *Selfgating* (Abschnitt 2.2.5) nötig, um artefaktfreie Bilder von bewegten anatomischen Strukturen der Kleintiere zu erzeugen.

### 3 MATERIALIEN UND METHODEN

In der vorliegenden Arbeit wurden Techniken für die Kleintierbildgebung an Ganzkörper-MR-Tomographen entwickelt. Alle Messungen wurden am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) in Heidelberg an einem klinischen 1,5 T MR System (Magnetom Symphony, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt, das mit einem Quantum Gradientensystem (maximale Gradientenstärke  $G_{\max} = 30$  mT/m, maximale Gradientenanstiegsrate (*slew rate*)  $s_{\max} = 125$  mT/m/ms) ausgestattet ist (Abb. A.1). Weitere technische Details des Siemens Symphony-Tomographen sind im Anhang A.1 aufgeführt. Im Rahmen einer dezidierten Sequenzprogrammierungsumgebung (*Integrated Development Environment for Applications*, IDEA) der Firma Siemens, die auf der Programmiersprache ANSI-C<sup>++</sup> basiert, war es möglich, eigene Sequenzen für das MR-System zu entwickeln.

Um an diesem MR-System, das für die Bildgebung am Menschen konzipiert ist, Messungen mit einem optimalen SNR an einem Kleintier durchzuführen, war eine spezielle, an die Anatomie eines Kleintieres angepasste HF-Spule notwendig. Für Referenzmessungen und Messungen an Probanden wurden zum Teil andere Spulen verwendet. Anhang A.2 beschreibt alle eingesetzten Sende- und Empfangsspulen.

Des Weiteren ergaben sich bei der Kleintierbildgebung folgende Problemstellungen, deren Lösung sich diese Arbeit widmet:

1. Um anatomische Strukturen von unter 0,5 mm in den Kleintieren isotrop mit einem definierten  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichteten Kontrast darzustellen, sind die am MR-System zur Verfügung stehenden TSE-Sequenzen nicht geeignet, da sie nur die Möglichkeit bieten, Schichten mit einer Dicke von  $d \geq 0,7$  mm anzuregen.
2. Zur Charakterisierung von Gewebe, zum Optimieren von MR-Sequenzparametern und zur Berechnung der Konzentrationsverteilung eines Kontrastmittels ist die Bestimmung der Relaxationszeit  $T_1$  notwendig. Die bisher zur Verfügung stehenden IR- und SR-Methoden (Abschnitt 2.2.7) führen oft zu einer nicht idealen Präparation der Magnetisierung ( $\beta \neq 180^\circ$  bzw.  $\beta \neq 90^\circ$ ). Zudem ergeben sich bei der FLASH-Auslese die im Abschnitt 2.2.2.2 besprochenen Probleme, also eine lange Akquisitionszeit oder eine „Verschmierung“ des MR-Bildes in Phasenkodierrichtung. Außerdem ist keine der Methoden geeignet, um eine quantitative  $T_1$ -Messung während einer Kontrastmittelstudie durchzuführen, in der sich  $T_1$  mit der Zeit ändert.
3. Wie in Abschnitt 2.2.4 erläutert, ist die Verwendung eines EKG-Systems bei Kleintieren problematisch. Zur Kompensation von Herzbewegungen wurde daher eine 2D FLASH *Selfgating*-Sequenz implementiert. Allerdings zeigte sich, dass die MR-Aufnahmen der Herzen von Kleintieren mit dieser Methode starke Flussartefakte aufweisen.

Dieses Kapitel erläutert die in der vorliegenden Arbeit neu entwickelten Methoden zur Lösung der drei Problemstellungen und beschreibt, welche Simulationen und Experimente jeweils durchgeführt wurden.

### 3.1 Hocho aufgelöste anatomische Bildgebung

Für die hocho aufgelöste morphologische Bildgebung von Mäusen wurde eine klinische TSE-Sequenz an die hohen Anforderungen für die Kleintierbildgebung angepasst. Dafür wurde sie so modifiziert, dass Schichten mit  $d \geq 240 \mu\text{m}$  angeregt werden konnten ohne dabei die HF-Pulse auf eine Dauer von über 8 ms zu verlängern.

Neben der Verwendung von dünnen Schichten ist es für die anatomische Bildgebung wichtig, dass die Schichten ein homogenes Schichtprofil aufweisen. Mit Schicht- oder auch Anregungsprofil wird das in Richtung der Schichtnormalen durch einen HF-Puls angeregte Signal bezeichnet. Im Vorfeld wurden daher die Schichtprofile dreier HF-Pulsformen gemessen und mit dem idealen Rechteckprofil - also einer homogenen Anregung innerhalb der Schicht und keiner Anregung außerhalb - verglichen.

#### 3.1.1 Messung von Anregungsprofilen

##### 3.1.1.1 Pulssequenz

Um HF-Pulsprofile direkt messen und miteinander vergleichen zu können, wurde eine spezielle Pulssequenz entwickelt. Bei dieser Sequenz liegen die Schichtanregung und die Datenauslese auf der gleichen Gradientenachse (Abb. 14), d.h. es wird eine orts aufgelöste Messung der Magnetisierungsverteilung entlang der Schichtnormalen vorgenommen. Zunächst wird mit einem initialen  $90^\circ$ -HF-Puls die Transversalmagnetisierung erzeugt, die dann mit einer Abfolge von  $180^\circ$ -Pulsen wiederholt refokussiert wird. Spin-

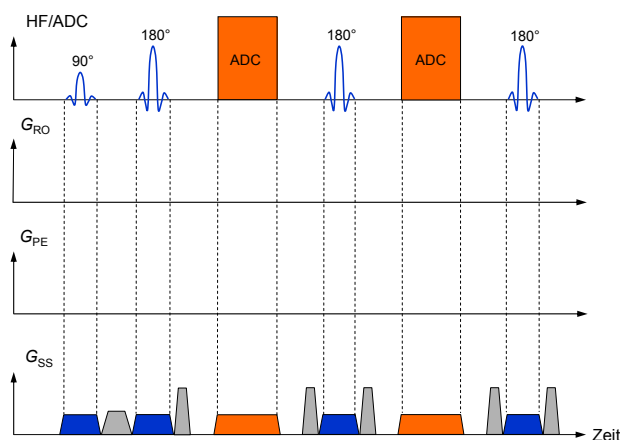


Abb. 14: Das Sequenzschema zeigt die Sequenz, mit der die Anregungsprofile von HF-Pulsen direkt gemessen werden können.

echos werden ausgelesen, während der Auslesegradient entlang der Schichtselektionsrichtung geschaltet ist, so dass die Ortsinformation parallel zur Schichtnormalen kodiert wird. Starke Gradienten mit identischem nullten Moment vor und nach den  $180^\circ$ -Pulsen, so genannte Crusher-Gradientenpaare, dephasieren die verbleibende Transversalmagnetisierung, die durch unexakte  $180^\circ$ -Pulse entstehen kann [59]. Da das Signal nur in eine Raumrichtung kodiert wird, muss keine Phasenkodierung erfolgen.

### 3.1.1.2 Auswertung

Zur quantitativen Analyse der Schichtprofile wurde ein Auswertungsprogramm in der Programmiersprache IDL (Version 6.3, ITT Visual Information Solutions, Boulder, USA) entwickelt. Das MR-System wendet auf die gemessenen  $k$ -Raum-Daten grundsätzlich eine zweidimensionale Fouriertransformation (FT) an. Bei dieser Sequenz findet in Phasenkodierrichtung aber keine räumliche Kodierung statt. Auf die vom MR-System bereitgestellten Bilder muss also eine Fourier-Rücktransformation ( $FT^{-1}$ ) in Phasenkodierrichtung angewendet werden. Damit erhält man in Ausleserichtung, die in diesem Fall mit der Richtung der Schichtanregung übereinstimmt, die Schichtprofile der erzeugten Echos.

Um die gemessenen Profile mit dem Idealfall eines rechteckigen Schichtprofils zu vergleichen, wurden zur Charakterisierung zwei Übergangszonen und ein Plateau definiert (Abb. 15): In den Bereichen des Signalabfalls wurde hierzu je ein linearer Fit (blaue Gerade in Abb. 15) mit den fünf Signalwerten des gemessenen Profils durchgeführt, welche am nächsten an  $S_{\max}/2$  lagen. Der Ort, an dem die aus dem Fit resultierende Gerade den Wert  $S_{\max}$  annimmt, wird in Abb. 15 als  $z_2$  bzw.  $z_3$  bezeichnet, das jeweils erste

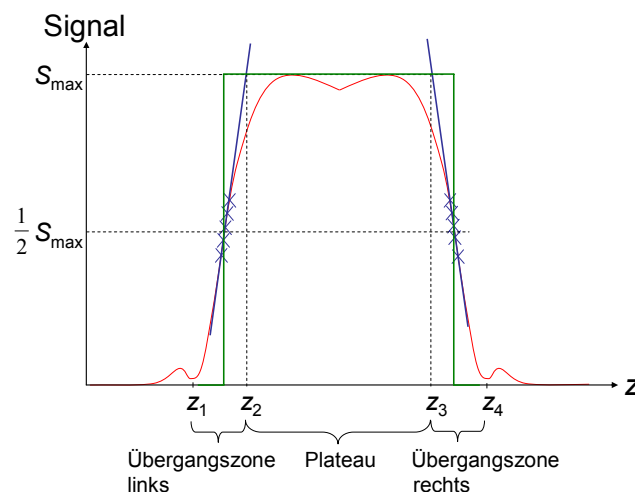


Abb. 15: Die Abbildung zeigt die schematische Darstellung eines idealen (grün) und eines realen (rot) Schichtprofils, also des durch einen HF-Puls in Schichtselektionsrichtung  $z$  angeregten Signals. Die Maxima und Minima des Schichtprofils sowie eine Ausgleichsgerade (blau) dienen zur Definition des Plateaus und der Übergangszonen.

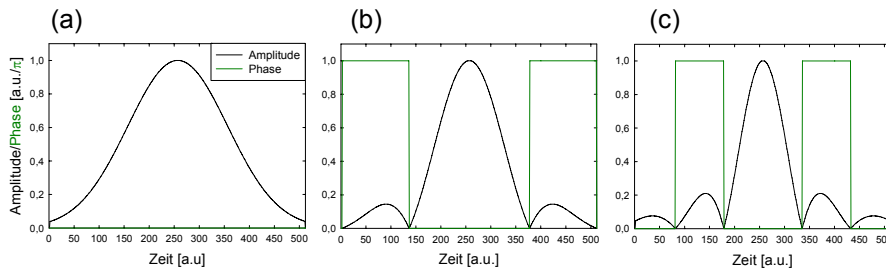


Abb. 16: Amplituden und Phasen von (a) einem Gauss-Puls, (b) einem SE-Puls mit einem *time-bandwidth product* von  $TBP = 3,1$  und (c) einem SE-Puls mit  $TBP = 4,7$  für  $\alpha = 180^\circ$ .

lokale Minimum des abfallenden Profils als  $z_1$  bzw.  $z_4$ . Als linke Übergangszone wurde der Bereich von  $z_1$  bis  $z_2$ , als Plateau  $z_2$  bis  $z_3$  und als rechte Übergangszone  $z_3$  bis  $z_4$  definiert. Zur Charakterisierung dient die mittlere Breite der beiden Übergangszonen, die Standardabweichung von der mittleren Signalintensität im Plateau sowie der prozentuale Signalabfall nachfolgender Echos im Vergleich zum ersten. Für eine optimale Anregung, welche ein Rechteckprofil im Ortsraum erzeugt, sollten alle diese Parameter minimal werden.

### 3.1.1.3 Messungen

Die Messungen der Schichtprofile erfolgten in der Kopfspule an einem großen, uniformen Flaschenphantom (Phantomlösung: 1000 g dest.  $H_2O$ , 1,25 g  $NiSO_4 \times 6H_2O$  und 5 g  $NaCl$ ,  $T_1 = 296$  ms,  $T_2 = 258$  ms). Folgende Protokollparameter wurden für die Messungen gewählt:  $TE = 100$  ms /  $FOV = 40 \times 40$  mm<sup>2</sup> / Matrix =  $256 \times 256$  / Bandbreite = 100 Hz/Pixel.

Abbildung 16 zeigt die Amplituden und Phasen von drei in die Sequenzprogrammierungsumgebung IDEA integrierten  $180^\circ$ -Pulsformen, die untersucht wurden; die dazugehörigen  $90^\circ$ -Pulse sind nicht abgebildet. Beim Gauss-Puls wird die über die Zeit aufgetragene Pulsamplitude durch die Gaussfunktion

$$y = e^{-\frac{(x-x_0)^2}{2 \cdot b^2}} \quad (3.1)$$

mit  $x_0 = 256$  und  $b = 100$  beschrieben. Das *time-bandwidth product* (Abschnitt 2.2.8) dieser Pulsform beträgt  $TBP = 1,92$ . Nach der Kleinwinkelnäherung (Abschnitt 2.2.1.1) hat das erwartete Schichtprofil wiederum die Form einer Gaussfunktion. Die SE-Pulse sind spezielle, von der Firma Siemens auf den Einsatz bei SE-Sequenzen optimierte Pulse mit einer Pulsamplitude in Form einer modulierten sinc-Funktion. Es wurden SE-Pulse mit  $TBP = 3,1$  und  $TBP = 4,7$  untersucht.

Zunächst wurden Echozüge der Pulse für eine Pulsdauer von  $t_p = 2560$   $\mu$ s und eine Schichtdicke von  $\Delta x = 15$  mm aufgenommen, um die von der Pulsform abhängigen Un-

Tab. 1: Protokollparameter für die  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichteten *post mortem* Aufnahmen an einer neugeborenen Maus mit der modifizierten TSE-Sequenz.

Protokollparameter	$T_1$ -gewichtet	$T_2$ -gewichtet
$TR$ [ms]	756	3000
$TE$ [ms]	27	98
FOV [mm <sup>2</sup> ]	40×27	40×28
Matrix	128×192	136×192
Anzahl von Schichten	15	15
Schichtdicke [mm]	0,24	0,24
Bandbreite [Hz/Pixel]	80	100
Mittelungen	200	350
Echozuglänge	1	7

terschiede im Schichtprofil zu untersuchen. Außerdem wurde das Profil für SE-Pulse mit  $TBP = 4,7$  für  $t_p = 5120 \mu\text{s}$ ,  $2560 \mu\text{s}$  und  $1280 \mu\text{s}$  und  $\Delta x = 10 \text{ mm}$  gemessen, um zu verdeutlichen, wie die Länge des Pulses die Güte des Anregungsprofils beeinflusst.

### 3.1.2 TSE-Sequenz zur Kleintierbildgebung

#### 3.1.2.1 Sequenzprogrammierung

Um eine TSE-Sequenz auf die Kleintierbildgebung anzupassen, wurde zuerst die Gradientenamplitudenbeschränkung aufgehoben, die notwendig ist, um alle Schichtorientierungen realisieren zu können (Abschnitt 2.2.8). Damit kann nun statt  $G_{\text{max}} = 22 \text{ mT/m}$  die Gradientenamplitude  $G_{\text{max}} = 30 \text{ mT/m}$  genutzt, die Schichten können aber nicht mehr gekippt werden. Außerdem wurden Anregungs- und Refokussierungspulse verwendet, die sehr dünne Schichten ( $< 250 \mu\text{m}$  bei  $30 \text{ mT/m}$ ) anregen können: Während die Originalsequenz für dünne Schichten SE-Pulse mit einer Dauer von  $3840 \mu\text{s}$  und  $TBP = 2,6$  einsetzt, benutzt die optimierte Sequenz Pulse mit einer Dauer von  $7680 \mu\text{s}$  und  $TBP = 2,6$ . Nach Gl. 2.52 halbiert sich bei der Sequenz damit die Schichtdicke  $\Delta z$  bei konstanter Gradientenstärke  $G_{\text{SS}}$ .

#### 3.1.2.2 Messungen

Mit der modifizierten TSE-Pulssequenz wurden  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichtete *post mortem*-Messungen an einer neugeborenen, in 30%igem Alkohol konservierten Maus durchgeführt. Aufgrund der sehr kleinen anatomischen Strukturen stellte dies eine besondere

Herausforderung dar. Die Protokollparameter für die  $T_1$ -gewichtete und  $T_2$ -gewichtete Messung sind in Tab. 1 aufgelistet. Die räumliche Auflösung der Aufnahmen betrug  $240 \times 210 \times 210 \mu\text{m}^3$ . Um die hohe räumliche Auflösung in Schichtselektionsrichtung zu realisieren, musste auf dieser Gradientenachse die maximale Gradientenamplitude von  $G_{\text{max}} = 30 \text{ mT/m}$  genutzt werden.

## 3.2 Relaxometrie

Für quantitative Untersuchungen beispielsweise im Rahmen von Kontrastmittelstudien wurden zwei unterschiedliche Methoden zur  $R_1$ -Messung entwickelt. Bei der ersten handelt es sich um eine *Saturation Recovery* (SR)-Methode, mit der in einer einzelnen Schicht eine  $R_1$ -Bestimmung mit hoher Genauigkeit möglich ist. Um auch während einer Kontrastmittelstudie über ein dreidimensionales Volumen mit einer zeitlichen Auflösung von nur wenigen Sekunden eine  $R_1$ -Messung realisieren zu können, wurde für die zweite Methode das DESPOT-Prinzip (Abschnitt 2.2.7) modifiziert und mit einer Gleitfenstermethode kombiniert.

### 3.2.1 Segmented Saturation Recovery turboFLASH mit aperiodischer Sättigung (APS-SSRTFL)

Um einen  $R_1$ -Kontrast gemäß Gl. 2.22 zu erzeugen, ohne dass eine lange Wartezeit nach der Bildaufnahme bis zur vollständigen Relaxation der longitudinalen Magnetisierung erforderlich ist, wurde eine SR-Präparation anstelle einer IR-Präparation gewählt [74, 75]. Die Genauigkeit der SR-Technik lässt sich erhöhen, wenn eine exakte  $90^\circ$ -Präparation der Magnetisierung erreicht wird.  $B_1$ -Feldinhomogenitäten führen sonst dazu, dass die Relaxationskurve nicht präzise abgetastet werden kann. Außerdem beeinträchtigt die Tatsache, dass die Magnetisierung während der Auslese in den Gleichgewichtszustand übergeht, die Bildqualität und die Kontrasteigenschaften der MR-Aufnahmen. Die im Folgenden vorgestellte Sequenz ist unempfindlich gegenüber  $B_1$ -Feldinhomogenitäten, und die Bildqualität und die Kontrasteigenschaften wurden durch die zentrale Umordnung und Segmentierung der  $k$ -Raum-Auslese verbessert.

#### 3.2.1.1 Sequenzprogrammierung

Wie in [76] vorgeschlagen wurde eine segmentierte 2D SR turboFLASH-Sequenz zur  $R_1$ -Messung entwickelt. Zusätzlich wurde die Sättigung der Magnetisierung optimiert. In Abb. 17 ist die Sequenz schematisch dargestellt.

Damit eine effektive Sättigung der Magnetisierung auch in Regionen geringer  $B_1$ -Feldhomogenität sichergestellt ist, erfolgt die Sättigung mit fünf aufeinanderfolgenden nichtselektiven  $90^\circ$ -Pulsen. Nach der ersten Anregung mit dem Flipwinkel  $\beta$  beträgt die longitudinale Magnetisierung



$$M_z^{(1)} = M_0 \cdot \cos \beta . \quad (3.2)$$

Idealerweise ist  $\beta = 90^\circ$  und damit  $M_z^{(1)} = 0$ . Bei nicht-idealem Anregungsprofil ( $\beta \neq 90^\circ$ ) verschwindet die Longitudinalmagnetisierung nach diesem HF-Puls noch nicht vollständig. Ein weiterer  $\beta$ -Puls reduziert die longitudinale Magnetisierung auf

$$M_z^{(2)} = M_z^{(1)} \cdot \cos \beta = M_0 \cdot \cos^2 \beta . \quad (3.3)$$

Die Wirkung von  $n$  aufeinanderfolgenden  $\beta$ -Pulsen lässt sich durch einen effektiven Anregungswinkel  $\beta_{\text{eff}}$  beschreiben:

$$M_z^{(n)} = M_0 \cdot \cos^n \beta = M_0 \cdot \cos \beta_{\text{eff}} \Rightarrow \beta_{\text{eff}} = \arccos(\cos^n \beta) . \quad (3.4)$$

Um durch die  $n$   $\beta$ -Pulse keine Serie von Echos zu generieren, wurde eine aperiodische Puls-Sättigungssequenz (APS) [77] eingesetzt: In der Präparationsphase werden  $n = 5$  nichtselektive  $90^\circ$ -Pulse mit einer Dauer von  $300 \mu\text{s}$  appliziert. Zwischen den Pulsen werden in alle Richtungen Spoilergradienten verwendet, deren Dauer in einer geometrischen Reihe ansteigt (1 ms, 2 ms, 4 ms, 8 ms und 16 ms). Durch die Spoiler wird die Transversalmagnetisierung dephasiert, so dass die durch den vorherigen  $\beta$ -Puls in die Transversalebene gedrehte Magnetisierung nicht durch die folgende Anregung wieder zurück in die Longitudinalrichtung gedreht wird. Die geometrisch ansteigenden Abstände zwischen den  $\beta$ -Pulsen verhindern zudem, dass unerwünschte Echos vorheriger HF-Pulse in der Nähe eines  $\beta$ -Pulses entstehen und dadurch wieder longitudinale Magnetisierung erzeugt wird [78-80].

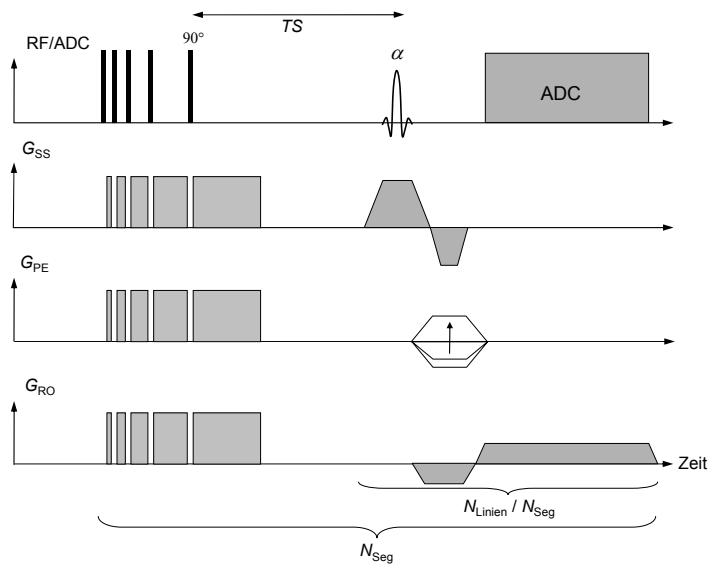


Abb. 17: Sequenzschema der APS-SSRTFL. Nach einer nicht-selektiven  $90^\circ$ -Sättigung und einer zu variierenden Zeit  $TS$  werden  $N_{\text{Linien}}/N_{\text{Seg}}$   $k$ -Raum-Linien aufgenommen. Die Auslese wird  $N_{\text{Seg}}$ -mal wiederholt, um den gesamten Datensatz aufzunehmen. Die Sättigung erfolgt mit einem aperiodischen Gradientenzug, um Effekte von  $B_1$ -Inhomogenitäten zu minimieren. Durch eine zentrale Umordnung der  $k$ -Raum-Zeilen wird der SR-Kontrast maximiert.

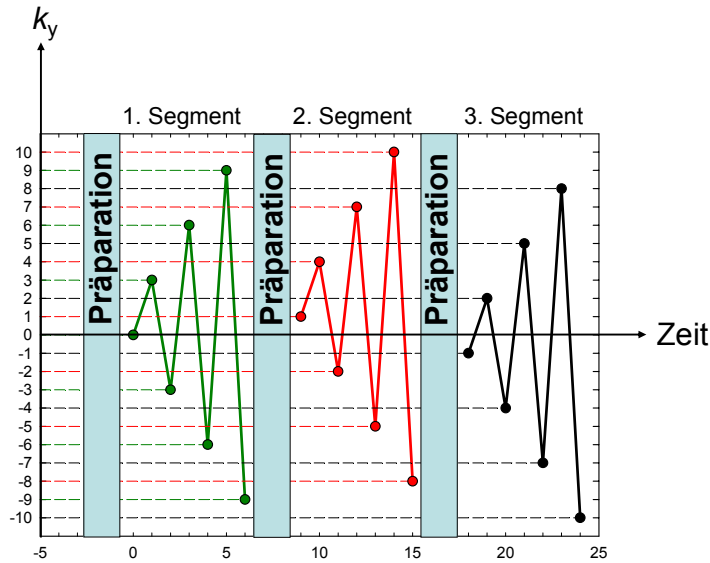


Abb. 18: Prinzip der Segmentierung und der zentralen Umordnung des  $k$ -Raums: Im gezeigten Beispiel ist der  $k$ -Raum in drei Segmente unterteilt. Vor der Auslese jedes Segments wird die Präparation der Magnetisierung wiederholt. Bei einer zentralen Umordnung verläuft die Datenauslese von der Mitte ( $k = 0$ ) hin zum Rand des  $k$ -Raums.

Nach einer Wartezeit  $TS$ , in der die Longitudinalmagnetisierung  $M_z(t)$  gemäß Gl. 2.22 relaxiert, erfolgt die Datenauslese mit einer FLASH-Sequenz und dem Flipwinkel  $\alpha$ . Die bei der Datenauslese gemessene Signalintensität ist abhängig von  $TS$  und beträgt

$$\begin{aligned}
 S &= S_0 \cdot \left( 1 + \left( (\cos \beta - 1) \cdot e^{-TS/T_1} \right) \right) \cdot \sin \alpha \cdot e^{-TE/T_2^*} \\
 &\propto M_0 \cdot \left( 1 - \left( (1 - \cos \beta) \cdot e^{-TS/T_1} \right) \right).
 \end{aligned} \tag{3.5}$$

Für eine SR-Präparation gilt idealerweise  $\beta = 90^\circ$  und damit  $\cos \beta = 0$ . Um den erzeugten  $R_1$ -Kontrast aufrechtzuerhalten, werden die  $k$ -Raum-Zeilen zentral umgeordnet [12], d.h. die mittleren  $k$ -Raum-Daten werden zuerst aufgenommen. Während der Auslese mit einem niedrigen Anregungswinkel  $\alpha$  nähert sich die longitudinale Magnetisierung dem dynamischen Gleichgewicht der FLASH-Sequenz an, was sich durch eine „Verschmierung“ des MR-Bildes in Phasenkodierrichtung bemerkbar macht. Durch die zentrale Umordnung weisen später aufgenommene  $k$ -Raum-Zeilen in der  $k$ -Raum-Peripherie einen FLASH-Kontrast auf, während die zentralen Zeilen, die im resultierenden MR-Bild kontrastbestimmend sind, den SR-Kontrast besitzen. Um die Bildqualität weiter zu verbessern, kann die Auslese auf  $N_{\text{Seg}}$  Segmente aufgeteilt werden [81], d.h. die Präparation der Magnetisierung, die Wartezeit  $TS$  und die Auslese von  $N_{\text{Linien}}/N_{\text{Seg}}$   $k$ -Raum-Linien werden  $N_{\text{Seg}}$ -mal wiederholt, bis der ganze  $k$ -Raum gefüllt ist. In Abb. 18 ist das Prinzip der zentralen Umordnung und der Segmentierung der  $k$ -Raum-Daten schematisch für  $N_{\text{Seg}} = 3$  und  $N_{\text{Linien}} = 21$  dargestellt.

Durch die APS ist die Präparation der Magnetisierung wenig empfindlich auf  $B_1$ -Inhomogenitäten (Gl. 3.4). Der Anregungsflipwinkel  $\alpha$  der FLASH-Datenauslese wird hingegen durch diese Inhomogenitäten beeinflusst. Allerdings ändert sich das Resultat des  $R_1$ -Fits dadurch nicht, denn es bewirkt lediglich eine Skalierung der Signalintensität mit dem für alle  $TS$  der  $R_1$ -Messung gleichen Faktor  $\sin \alpha$  [12].

### 3.2.1.2 Datenauswertung

Die Auswertung der Relaxationskurven erfolgte mit einem in der Programmiersprache IDL (Version 6.3, ITT Visual Information Solutions, Boulder, USA) entwickelten Fit-Programm. Dieses Programm passt die Signalintensitäten der SR-Messungen in einem manuell ausgewählten Bereich (*region of interest*, ROI) an die Funktion

$$f(TS) = |(A_0 - A_1 \cdot \exp(-TS/(|T_2|)))| \quad (3.6)$$

an. Der Kurven-Fit minimiert dabei den Abstand zwischen den Messpunkten und der Fit-Kurve nach der Methode der kleinsten Quadrate. Für die Berechnung wird der Marquardt-Levenberg-Algorithmus [82, 83] verwendet. Der Vergleich mit Gl. 3.5 zeigt, dass bei vollständiger Sättigung ( $\cos \beta = 0$ ) die beiden Parameter  $A_0$  und  $A_1$  der Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  entsprechen. Ist die Sättigung nicht vollständig ( $\cos \beta \neq 0$ ), gilt nach Gl. 3.5  $A_0 = M_0$  und  $A_1 = M_0 \cdot (1 - \cos \beta)$ ; der in der Präparationsphase applizierte Flipwinkel  $\beta$  lässt sich damit aus der Relation

$$\beta = \arccos(1 - A_1 / A_0) \quad (3.7)$$

berechnen.

Die Signalintensitäten aus Referenzmessungen mit der IR-Methode wurden ebenfalls mit dem Marquardt-Levenberg-Algorithmus an die Funktion

$$f(TI) = \sqrt{f'(TI)^2 + B_2^2} \quad (3.8)$$

mit  $f'(TI) = |(B_0 - B_1 \cdot \exp(-TI/(|T_1|)))|$

angepasst. Die Wartezeit zwischen Präparation und Auslese wird hier als  $TI$  bezeichnet. Bei perfekter Inversion der Magnetisierung ( $\beta = 180^\circ$ ) ist  $\cos \beta = -1$  und  $B_0 = M_0$  sowie  $B_1 = 2 \cdot M_0$ . Gleichung 3.8 berücksichtigt, dass das Signal durch Rauschen ( $B_2$ ) systematisch verändert wird. Rauschen führt zu einem nicht verschwindenden Signal beim Nulldurchgang der Relaxationskurve. Bei der SR-Methode wurde Rauschen im Fit nicht berücksichtigt, weil hier auch eine nicht vollständige Sättigung der Magnetisierung dazu führen kann, dass das Signal für  $TS = 0$  nicht verschwindet. Die Betragbildung in Gl. 3.6 und Gl. 3.8 sorgt dafür, dass weder die gesuchte Relaxationszeit noch die Signalintensität negativ werden können und stabilisiert damit das numerische Verfahren.

### 3.2.1.3 Messungen

In MR-Experimenten wurde die neue APS-SSRTFL-Sequenz zunächst mit einer IR-Methode verglichen, dem Standard zur Bestimmung von  $T_1$ . Außerdem wurde aus den APS-SSRTFL-Messungen die Relaxivität des Kontrastmittels Magnevist® bestimmt. Um die Effektivität der APS zu verdeutlichen, schließt ein Vergleich mit einer SSRTFL-Methode mit nur einem Sättigungspuls an. Die Verbesserung der Bildqualität durch die Segmentierung wurde durch APS-SSRTFL-Messungen mit und ohne Segmentierung demonstriert. Schließlich wurde beispielhaft eine  $T_1$ -Messung an einer Maus durchgeführt.

#### *Vergleichsmessungen an Phantomen*

Um die APS-SSRTFL Methode zu verifizieren, wurde eine Vergleichsmessung mit einer Standardmethode an unterschiedlichen Kontrastmittelverdünnungen durchgeführt. Als Standardmethode wurde eine IR-HASTE (*Half Fourier single shot turbo spin echo*)-

Tab. 2: Protokollparameter für die Messungen mit der APS-SSRTFL-Sequenz

Protokollparameter	Phantom		Phantom		Maus
	IR-HASTE	APS-SSRTFL	SSRTFL	APS-SSRTFL	APS-SSRTFL
$TR$ [ms]	10000	6,9	4,6	4,9	13
$TE$ [ms]	18	2,8	2,04	2,4	5,18
FOV [mm <sup>2</sup> ]	220×110	250×188	200×200	200×200	50×50
Matrix	64×128	192×256	128×128	128×128	128×128
Schichtdicke [mm]	10	10	2	2	2
Bandbreite [Hz/Pixel]	500	200	390	390	100
Mittelungen	1	1	10	10	1
Flipwinkel $\alpha$ [°]	90 / 180	12	8	8	8
Segmente	1	1	5	5; 1	5
$TI / TS$ [ms]	50 - 5000	50 - 5000	20 - 2000	20 - 2000	20 - 2000

Sequenz verwendet. Bei dieser TSE-Sequenz wird der halbe  $k$ -Raum mit nur einem Echozug ausgelesen und die andere  $k$ -Raum-Hälfte unter Ausnutzung der Hermite-schen Symmetrie des  $k$ -Raums rekonstruiert.

Für die Vergleichsmessungen wurde eine Verdünnungsreihe des Kontrastmittels Magnevist® mit doppelt destilliertem Wasser hergestellt. Die Verdünnungsreihe bestand aus 16 Proben mit Verdünnungen von 1:100 bis 1:5000. Zusätzlich wurden die  $T_1$ -Zeiten von purem, doppelt destilliertem Wasser und isotonischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl) gemessen. Aus den APS-SSRTFL-Messungen wurde die Relaxivität von Magnevist® nach Gl. 2.49 bestimmt.

Zur Messung wurden die Proben in der Kopfspule positioniert. Für die IR-HASTE-Messungen wurden die in Tab. 2 aufgelisteten Protokollparameter gewählt. Zwischen zwei Messungen wurde jeweils  $20\text{ s} \geq 5 \cdot T_{1,\text{max}}$  gewartet, um eine vollständige Relaxation der Longitudinalmagnetisierung zu erzielen. Die Parameter für die APS-SSRTFL-Sequenz lassen sich ebenfalls Tab. 2 entnehmen. Die APS-SSRTFL-Messungen wurden direkt hintereinander durchgeführt.

Der Effekt der APS-Präparation wurde in einem Vergleich zwischen der APS-SSRTFL-Methode und einer SSRTFL-Methode (Tab. 2) untersucht. Zusätzlich wurden APS-SSRTFL-Messungen mit nur einem statt fünf Segmenten realisiert, um die Verbesserung der Bildqualität durch die Segmentierung zu zeigen. Als Phantom wurde ein Auflösungsphantom (DGMP-Phantom) gewählt, das Flüssigkeiten mit unterschiedlichen Relaxationseigenschaften enthält (Abb. A.3).

#### *Messung an einer Maus*

Um die neue Methode am Kleintier zu testen, wurden die Relaxationszeiten  $T_1$  für unterschiedliche anatomische Strukturen (Darm, Fettgewebe, Knochenmark, Niere, Rückenmuskulatur) in einer lebenden Maus bestimmt. Hierfür wurden APS-SSRTFL-Messungen mit einer transversalen Schichtorientierung an einer Maus durchgeführt (Abb. 19). Für die Bildgebung wurde die in Abb. A.2 gezeigte Kleintierspule verwendet. Die Anästhesie der Maus erfolgte durch die Inhalation eines Gemisches aus  $\text{O}_2$  und Isofluran (1,5 %). Tab. 2 listet die Protokollparameter der Messung auf.

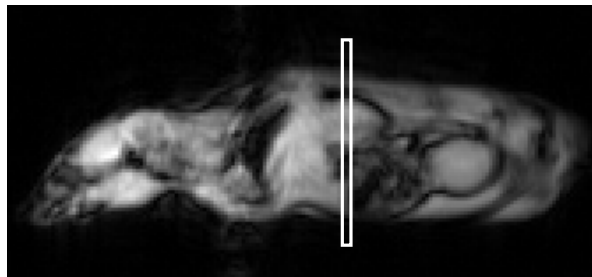


Abb. 19: In der Übersichtsaufnahme der Maus ist die Schicht gekennzeichnet, in der mit der APS-SSRTFL-Methode  $T_1$ -Zeiten bestimmt wurden.

### 3.2.2 Sliding-window DESPOT (sw-DESPOT)

Soll eine Messung der  $R_1$ -Dynamik nach Kontrastmittelgabe durchgeführt werden, ist die APS-SSRTFL-Methode in der Regel nicht geeignet: Einerseits soll die Kontrastmittelverteilung meist über ein ganzes Volumen gemessen werden. Andererseits verändert sich während der Messung die Konzentration des Kontrastmittels und damit  $R_1$ . Ein  $T_1$ -Fit an Gl. 3.5 kann deswegen nicht durchgeführt werden. Im Folgenden wird eine neue Variante der DESPOT-Methode beschrieben, welche für die Messung von  $R_1$ -Dynamiken in einem Volumen während einer Kontrastmittelstudie mit einer adäquaten Zeitauflösung geeignet ist.

#### 3.2.2.1 Simulation der optimalen Flipwinkel

Um mit dem DESPOT-Verfahren  $R_1$ -Werte über einen großen dynamischen Bereich genau zu quantifizieren, müssen Datensätze mit mehr als zwei Flipwinkeln akquiriert werden. Für die Bestimmung der optimalen Flipwinkel  $\alpha_i$  wurde mit IDL (Version 6.3, ITT Visual Information Solutions, Boulder, USA) eine numerische Simulation durchgeführt. Die Anzahl der unterschiedlichen Flipwinkel wurde auf  $N_\alpha = 6$  festgelegt. Es wurde von Flipwinkeln zwischen  $5^\circ$  und  $85^\circ$  in  $5^\circ$ -Abstufungen ausgegangen. Damit ergaben sich  $17!/(6!(17-6)!) = 12376$  Sechser-Kombinationen von Flipwinkeln. Für das interessierende Gewebe (d.h. Tumorgewebe, Nieren und Blutgefäße) wurde für die Optimierung angenommen, dass die Relaxationszeit  $T_1$  vor der Kontrastmittelgabe im Bereich  $T_1 = 1000 - 1200$  ms und nach der Kontrastmittelgabe bei  $T_1 = 40 - 80$  ms liegt.

Für die Simulation wurden die Signalintensitäten  $S(T_1)$  nach Gl. 2.41 mit  $M_0 \cdot e^{-TE/T_2^*} = 100$ ,  $TR = 7$  ms und  $T_1 = 20, 40, 60, \dots, 1200$  ms berechnet. Die simulierten Daten wurden gemäß

$$S_{\text{noise}}(T_1) = \sqrt{(S(T_1) + N_{\text{noise}})^2 + N_{\text{noise}}^2} \quad (3.9)$$

verrauscht, wobei  $N_{\text{noise}}$  eine normal-verteilte Pseudo-Zufallsvariable mit einem Mittelwert von null und einer Standardabweichung von eins ist, die mit der Box-Muller-Methode generiert wurde [84]. Aus den verrauschten Signalen wurde dann mit dem DESPOT-Verfahren ein  $T_{1,\text{calc}}$  berechnet. Das Verrauschen und die Berechnung von  $T_1$  wurden 1000 mal wiederholt, und aus allen Ergebnissen wurden Mittelwert  $T_{1,\text{calc,mean}}$  und Standardabweichung  $\Delta T_{1,\text{calc,mean}}$  bestimmt. Als optimale Flipwinkelkombination wurde diejenige ausgewählt, die den relativen Fehler von  $T_{1,\text{calc}}$  in den Bereichen  $T_1 = 40 - 80$  ms und  $1000 - 1200$  ms gleichzeitig minimiert

$$F = \sqrt{\sum_{T_1 = \{40-80 \text{ ms}, 1000-1200 \text{ ms}\}} \left( \frac{\Delta T_{1,\text{calc,mean}}}{T_1} \right)^2} \Rightarrow \min . \quad (3.10)$$

### 3.2.2.2 Auswertung mit modifiziertem DESPOT-Verfahren

Die Zeitauflösung von DESPOT hängt von der Anzahl der verschiedenen Flipwinkel  $N_\alpha$  und der Länge der Datenakquisition  $TA_\alpha$  ab und beträgt  $N_\alpha \cdot TA_\alpha$ . Um eine höhere Zeitauflösung zu erhalten, jedoch trotzdem Daten mit mehreren Flipwinkeln und einem akzeptablen SNR aufzunehmen, wurde die DESPOT-Technik mit einer Gleitfenstermethode (engl.: *sliding window*, sw) kombiniert. Das Gleitfenster-Prinzip ist in Abb. 20 schematisch verdeutlicht: Neue Datensätze mit  $N_\alpha$  unterschiedlichen Flipwinkeln  $\alpha_i$  werden kontinuierlich aufgenommen. Aus der wiederholten Datenaufnahme werden aus jeder Gruppe von  $N_{sw}$  Datensätzen  $R_1$ -Karten berechnet, so dass die effektive Zeitauflösung der  $R_1$ -Messung  $TA_\alpha$  beträgt und nicht  $N_\alpha \cdot TA_\alpha$  wie es bei der konventionellen Rekonstruktion der Fall wäre. Die Breite des Gleitfensters  $N_{sw}$  muss dabei nicht mit der Anzahl der verschiedenen Flipwinkel  $N_\alpha$  übereinstimmen. Im Beispiel ist  $N_{sw} = 7$  und  $N_\alpha = 6$ .

Bei der  $R_1$ -Messung während einer Kontrastmittelstudie kann nicht vorausgesetzt werden, dass  $R_1$  über die gesamte Fensterbreite  $N_{sw}$  konstant bleibt. Aus diesem Grund kann die Berechnung nach Gl. 2.50 nur als erste Abschätzung für  $R_1$  angesehen werden. Um die Präzision der Auswertung zu verbessern, wurde von diesem Ergebnis aus eine Approximation erster Ordnung durchgeführt: Die Signalintensitäten wurden dazu an ein Modell angepasst, das in Gl. 2.50 kein konstantes  $R_1$ , sondern eine lineare Variation von  $R_1$  über die  $N_{sw}$  Datensätze annimmt:

$$R_1(t_{sw}) = R_{1,0} + \frac{\partial R_1(t_{sw})}{\partial t_{sw}} \cdot t_{sw} \quad (3.11)$$

mit  $t_{sw} = 0 \dots N_{sw} - 1$ . Die für diesen nichtlinearen Fit notwendigen Anfangswerte für  $R_{1,0}$ ,  $\partial R_1(t_{sw}) / \partial t_{sw}$  und  $M_0 \cdot e^{-TE/T_2^*}$  wurden aus einer  $R_1$ -Berechnung nach Gl. 2.50 mit einem konstanten  $R_1$  und ohne das sw-Verfahren abgeschätzt. Über den Parameter  $t_{sw}$  lässt sich bestimmen, zu welchem Zeitpunkt der jeweiligen Gleitfensterbreite das  $R_1$  genutzt werden soll. Aus den so gewonnenen  $R_1$ -Werten können Kontrastmittelkonzentrationen  $c$  nach Gl. 2.49 berechnet werden.

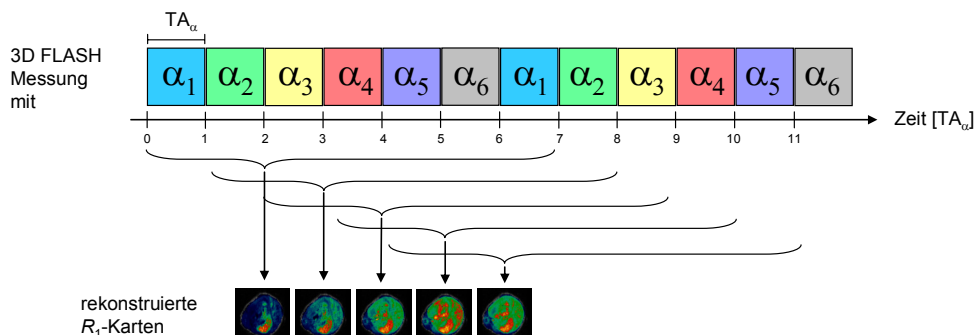


Abb. 20: Schematische Darstellung des *sliding window*-Prinzips für eine Gleitfensterbreite von  $N_{sw} = 7$  und  $N_\alpha = 6$  unterschiedliche Flipwinkel. Die Zeitauflösung der aus den Daten rekonstruierten Parameter-Bilder ist genauso hoch wie die Zeitauflösung der 3D FLASH Messungen.

### 3.2.2.3 Simulationen möglicher Fehlerquellen

In Simulationen wurde der Einfluss von drei systematischen Fehlerquellen untersucht: Rauschen,  $B_1$ -Feldinhomogenitäten und Gewebe-Heterogenität. Für die Simulationen wurde ein exponentieller  $R_1$ -Verlauf angenommen:

$$R_1(t; \tau) = R_1(0) \cdot e^{-t/\tau}. \quad (3.12)$$

Mit Gl. 2.41,  $N_\alpha = 6$ , dem nominellen Flipwinkelsatz  $\alpha_{\text{nom}} = (5^\circ, 10^\circ, 15^\circ, 20^\circ, 25^\circ, 85^\circ)$ ,  $R_1(0) = 0,01 \text{ ms}^{-1}$ ,  $\tau = 40 \text{ ms}$ ,  $M_0 \cdot e^{-TR/T_2^*} = 100$  und  $TR = 7 \text{ ms}$  konnte so für jeden Zeitpunkt  $t$  das FLASH-Signal berechnet werden. Um den Einfluss von Rauschen zu simulieren, wurde das so berechnete Signal nach Gl. 3.9 verrauscht. Anschließend wurde  $R_1(t)$  mit der sw-DESPOT-Methode und einer Gleitfensterbreite von  $N_{\text{sw}} = 7$  und  $t_{\text{sw}} = 2,5$  rekonstruiert.

Um  $B_1$ -Feldinhomogenitäten zu simulieren, die dazu führen, dass der nominelle Flipwinkel  $\alpha_{\text{nom}}$  nicht mit dem tatsächlichen  $\alpha_{\text{real}}$  übereinstimmt, wurde das FLASH-Signal mit  $\alpha_{\text{real}}$  berechnet, für die Rekonstruktion von  $R_1(t)$  mit sw-DESPOT aber  $\alpha_{\text{nom}}$  verwendet. In einer ersten Simulation wurde der Einfluss von  $B_1$ -Feldinhomogenitäten, welche durch eine falsche Abstimmung der HF-Spannung verursacht werden, untersucht. Dies führt zu einer linearen Skalierung der Flipwinkel. Für die Simulation wurde eine Abweichung von 5 % angenommen:  $\alpha_{\text{real}} = 1,05 \cdot \alpha_{\text{nom}}$ .

Wenn Teile des HF-Pulses die maximal realisierbare Spannung überschreiten, die der HF-Verstärker realisieren kann, kommt es zu einem „Abschneiden“ des HF-Pulses. Da dies meist nur die Pulse mit der höchsten Sendeleistung betrifft, wurde für die Simulation der höchste Flipwinkel von  $85^\circ$  auf  $80^\circ$  reduziert.

In heterogenem Gewebe kann sich innerhalb eines Voxels Gewebe mit unterschiedlichen Relaxationszeiten befinden. Um zu untersuchen, wie dieser *partial volume effect* die sw-DESPOT-Rekonstruktion beeinflusst, wurde zu dem FLASH-Signal eines  $R_1$ -Verlaufs nach Gl. 3.12 ein zeitunabhängiges  $R_1 = 1/5 \cdot R_1(0) = 0,002 \text{ ms}^{-1}$  (d.h.  $T_1 = 500 \text{ ms}$ ) addiert und aus der Summe

$$S(t) = 0,5 \cdot S(1/5 \cdot R_1(0)) + 0,5 \cdot S(R_1(t, \tau)) \quad (3.13)$$

ein  $R_1$ -Verlauf berechnet. Dies ahmt ein Voxel nach, das zur Hälfte von einem Blutgefäß mit einer zeitabhängigen Signalintensität nach der Kontrastmittelgabe ausgefüllt wird, und zur anderen Hälfte mit beispielsweise Lebergewebe, welches durch die Kontrastmittelinjektion nicht beeinflusst wird.

### 3.2.2.4 Phantommessungen

Um die Präzision des  $R_1$ -Messprotokolls zu evaluieren, wurden Relaxationsraten in einem Phantom zum einen mit der DESPOT-Methode und zum anderen mit der APS-SSRTFL-Methode gemessen. Die Messungen wurden in der in Abb. A.2 gezeigten Kleintierspule durchgeführt. Für die Vergleichsmessungen wurde eine Verdünnungs-



reihe des Kontrastmittels Magnevist® mit doppelt destilliertem Wasser hergestellt. Die Verdünnungsreihe bestand aus 18 Proben mit Verdünnungen von 1:25 bis 1:5000. Zusätzlich wurde die  $T_1$ -Zeit von purem, doppelt destilliertem Wasser gemessen. Die Protokollparameter der 3D FLASH-Pulssequenz für die DESPOT-Messungen und für die APS-SSRTFL-Sequenz sind in Tab. 3 aufgelistet. Die Relaxivität des Kontrastmittels wurde jeweils nach Gl. 2.49 bestimmt.

### 3.2.2.5 Messungen an Mäusen

Mit der sw-DESPOT-Methode wurden  $R_1$ -Messungen an einer Maus (weibliche CD1 Nacktmaus, Gewicht circa 30 g) durchgeführt, in deren rechtem Hinterlauf sich nach der Injektion von malignen HaCaT-ras-A-5RT3 Zellen (humanes Plattenepithelkarzinom) ein Tumor ausgebildet hatte. Für die Bildgebung wurde der gleiche experimentelle Auf-

Tab. 3: Protokollparameter für die Messungen mit DESPOT und die jeweiligen Referenzmessungen.

Protokollparameter	Phantom		Maus	
	DESPOT	APS-SSRTFL	DESPOT	SSRTFL
$TR$ [ms]	7,21	13	7,21	13
$TE$ [ms]	2,58	5,08	2,58	5,18
FOV [mm <sup>2</sup> ]	50×25	50×50	50×25	50×25
Matrix	64×128	128×128	64×128	64×128
Anzahl der Schichten	30	1	30	2
Schichtdicke [mm]	3	2	3	2
Bandbreite [Hz/Pixel]	190	100	190	100
Mittelungen	10	5	10; 1	10
Flipwinkel $\alpha$ [°]	(5, 10, 15, 20, 25, 85)	8	(5, 10, 15, 20, 25, 85)	8
Segmente		1		1
$TI$ [ms]		20 - 3000		20 - 2000

bau wie bei den Phantommessungen verwendet. Die Anästhesie der Maus erfolgte durch die Inhalation eines Gemisches aus  $O_2$  und Isofluran (1,5 %).

Für die  $R_1$ -Messung mit DESPOT wurden die gleichen Protokollparameter wie bei den vorangegangenen Phantomexperimenten gewählt (Tab. 3). Die Gesamtmesszeit für ein Volumen und eine Mittelung betrug  $TA_\alpha = 10$  s. Vor der Kontrastmittelgabe wurden Datensätze mit 10 Mittelungen aufgenommen, um das SNR zu erhöhen. Dann wurde dem Tier über die Schwanzvene das in Abschnitt 2.2.6 beschriebene intravasale Kontrastmittel B-22956 mit einer Konzentration von  $60 \mu\text{mol}/\text{kg}$  manuell injiziert. Bei einem ungefähren Körpergewicht von 30 g wurden der Maus damit  $1,8 \mu\text{mol}$  des Kontrastmittels verabreicht. Die Aufnahme von 3D FLASH-Datensätzen mit je einer Mittelung erfolgte dann kontinuierlich bis etwa 10 Minuten nach der Kontrastmittelgabe.

Um die Methode zu verifizieren, wurde nach den sw-DESPOT-Messungen eine  $R_1$ -Messung mit der SSRTFL-Technik und den in Tab. 3 aufgeführten Parametern durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt war keine große Änderung von  $R_1$  über die Dauer der Messung zu erwarten. Es wurden zwei Schichten aufgenommen; eine, die den Tumor abdeckte, und eine in Höhe der Leber. Für jede Schicht dauerte die Messung 140 s.

Unter der Annahme, dass sich vor der Kontrastmittelgabe  $R_1$  nicht verändert, wurden die Präkontrastdaten mit der herkömmlichen DESPOT-Methode ohne Gleitfenster ausgewertet. Die Auswertung der dynamischen Postkontrastdaten erfolgte mit der sw-DESPOT-Methode. Es wurde eine Gleitfensterbreite von  $N_{\text{sw}} = 7$  gewählt, da sich zeigte, dass dadurch die Anpassung an die Daten stabiler verläuft als bei einer kleineren Gleitfensterbreite. Um schnell nach der Injektion  $R_1$ -Werte rekonstruieren zu können, wurde  $t_{\text{sw}} = 0$  gesetzt. Die Bilddaten vor und nach der Gabe von Kontrastmittel können bei sw-DESPOT nicht innerhalb eines Gleitfensters liegen, weil die lineare Approximation der  $R_1$ -Änderung (Gl. 3.11) nicht für die sehr schnellen  $R_1$ -Änderungen während der Kontrastmittel-Injektion anwendbar ist. Mit Gl. 2.49 und der Relaxivität des Kontrastmittels von  $r_1 = 27 (\text{s} \cdot \text{mM})^{-1}$  wurden die  $R_1$ -Kurven in Konzentrationen umgerechnet. Dann wurden die Konzentrations-Zeit-Kurven an die *gamma variate function*

$$c(t) = k \cdot (t - t_0)^\alpha \cdot \exp\left(-\frac{t - t_0}{\beta}\right) \quad (3.14)$$

gefittet, wobei  $k$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  Fitparameter und  $t_0$  die Injektionszeit bezeichnen.

### 3.3 Bewegungskorrektur mithilfe eines Selfgating-Signals

Bei der MR-Bildgebung des Herzens von Kleintieren ist der Einsatz eines EKGs aufwendig, da das Anlegen der EKG-Elektroden Zeit benötigt und ein spezielles MR-kompatibles Kleintier-EKG verwendet werden muss (Abschnitt 2.2.4). Des Weiteren ist das EKG-Signal oft zu schwach, um daraus ein Triggersignal für die Synchronisation der MR-Bildgebung abzuleiten.

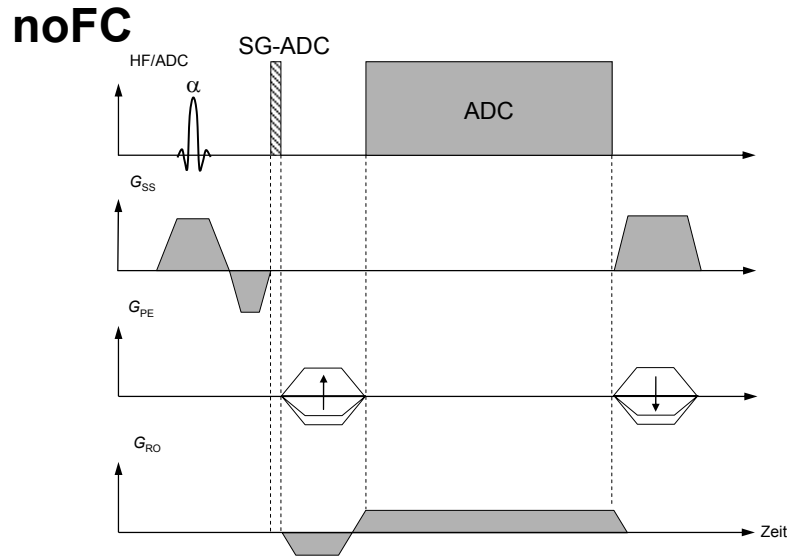


Abb. 21: Realisierung einer kartesischen 2D FLASH Sequenz mit integrierter Akquisition eines SG-Signals ohne Flusskompensation (noFC): Nach einer schichtselektiven Anregung wird das nullte Moment des Schichtselektionsgradienten refokussiert und ein FID-Signal bildet sich aus, das in einer kurzen SG-Datenaufnahme abgetastet wird.

Eine alternative Möglichkeit zur Ableitung eines Triggersignals bietet das *Selfgating* (SG)-Verfahren (Abschnitt 2.2.5). Im folgenden Abschnitt wird eine neue Umsetzung der SG-Technik vorgestellt, die eine zeitoptimierte Flusskompensation beinhaltet, um Flussartefakte im Herzen zu minimieren. Diese Technik wurde in Messungen am Menschen und am Versuchstier evaluiert.

### 3.3.1 SG-FLASH-Sequenz

Abbildung 21 zeigt eine kartesische 2D FLASH-Pulssequenz mit integrierter Akquisition eines SG-Signals. Nach einer schichtselektiven Anregung wird das nullte Moment des Schichtselektionsgradienten refokussiert und ein FID-Signal bildet sich aus. Dieses wird in einer kurzen SG-Datenaufnahme (SG-ADC) abgetastet. Danach werden die Phasenkodier- ( $G_{PE}$ ) und Auslesegradienten ( $G_{RO}$ ) zur Bildaufnahme appliziert.

Diese schon von Brau et al. 2006 [45] publizierte SG-Sequenzvariante beinhaltet keine Flusskompensation und wird daher im folgenden als noFC (*no flow compensation*) bezeichnet.

### 3.3.2 SG-FLASH-Sequenzen mit Flusskompensation

Um Flussartefakte in den MR-Bildern zu minimieren, wurde eine konventionelle Flusskompensationsmethode in die SG-Sequenz integriert. Hierbei handelt es sich um eine Flusskompensation erster Ordnung, die das erste Gradientenmoment (Abschnitt 2.2.3)

zur Echozeit ausgleicht. Die kompensierenden Gradienten wurden als Gradientenzug direkt nach dem Schichtselektions- bzw. vor den Auslesegradienten gesetzt (Abb. 22, rote Flächen). Diese Gradientenschaltung wird hier als konventionelle Flusskompensation (*conventional flow compensation*, cFC) bezeichnet. In dieser Sequenzvariante sind sowohl die Bilddaten als auch die SG-Daten flusskompensiert. Bei der Betrachtung des Sequenzdiagramms fällt auf, dass diese Variante die zur Verfügung stehende Zeit nicht optimal nutzt: Während beispielsweise Flusskompensationsgradienten in Schichtselektionsrichtung geschaltet werden, sind in allen anderen Richtungen keine Gradienten aktiv.

Um die Flusskompensation zeiteffizienter zu gestalten und somit die Rekonstruktion einer größeren Anzahl von Herzphasen zu erlauben, wurde ein neues, zeitoptimiertes Gradientenschema entwickelt: die kurze Flusskompensation (*short flow compensation*, sFC). Sie verwendet symmetrische, bipolare Kompensationsgradienten in Schichtselektions- und Ausleserichtung. Diese schließen sich nicht an die zu kompensierenden Gradienten an, sondern lassen sich auf der jeweiligen Gradientenachse frei positionieren, da sie ein verschwindendes nulltes Moment besitzen (Abschnitt 2.2.3). Die Flusskompensation in Schichtselektionsrichtung kann dabei zeiteffizient während der Phasenkodierung und der Vorbereitung der Auslese stattfinden. Die Kompensation in Ausleserichtung erfolgt, während das nullte Moment in Schichtselektionsrichtung kompensiert wird (Abb. 23). In dieser Sequenzvariante verschwindet das erste Moment nur während der Aufnahme der Bilddaten, nicht jedoch, wenn die SG-Daten aufgenommen werden.

Die Berechnung der Amplitude  $G_0$  und der Plateauzeit  $\Delta P$  der kompensierenden Gradienten ist im Anhang A.3 ausführlich dargestellt. Für einen bipolaren Trapezgradienten ( $\Delta P = 0$ ) ergibt sich für dessen Amplitude  $G_0$

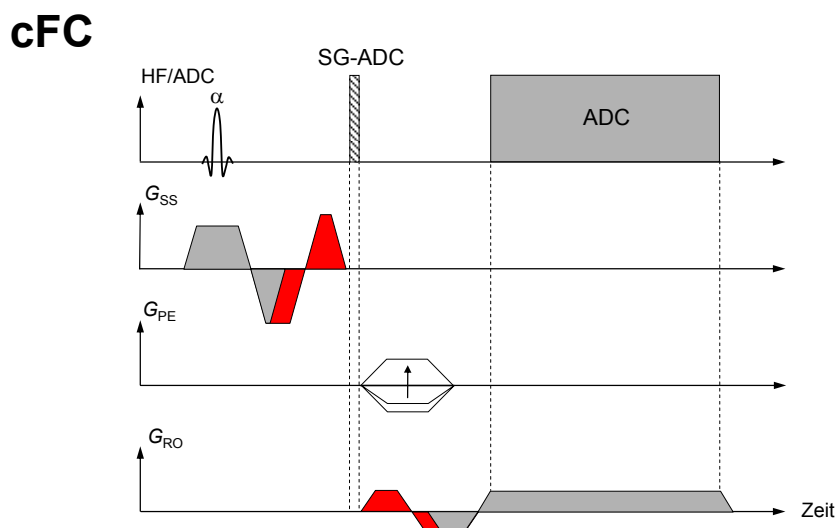


Abb. 22: In der abgebildeten cFC-Sequenz kompensieren zusätzliche Gradienten (rot) das erste Gradientenmoment in Schichtselektions- und Ausleserichtung während der Datenakquisition.

$$G_0 = \sqrt[3]{\frac{1}{2}(-m_1) \cdot s_{\max}^2} \quad (3.15)$$

wobei  $m_1$  das zu kompensierende erste Moment der anderen Gradienten auf der jeweiligen Achse und  $s_{\max} = G_{\max} / \Delta R_{\min}$  die maximal mögliche Anstiegsgeschwindigkeit zur maximalen Gradientenamplitude  $G_{\max}$  mit der minimalen Rampendauer  $\Delta R_{\min}$  bezeichnen. Wenn  $G_0 > G_{\max}$  wird, kann die Flusskompensation mit Trapezgradienten nicht realisiert werden; man setzt in diesem Fall  $G_0 = G_{\max}$ , und die Plateauzeit  $\Delta P$  berechnet sich zu

$$\Delta P = -\frac{3}{2} \frac{G_{\max}}{s_{\max}} + \sqrt{\left(\frac{G_{\max}}{2 \cdot s_{\max}}\right)^2 - \frac{m_1}{G_{\max}}} \quad (3.16)$$

Da das erste Moment der SG-Daten in der sFC-Sequenz weder in Schichtselektions- noch in Ausleserichtung verschwindet, ist zu erwarten, dass aufgrund von geschwindigkeitsabhängigen Phaseneffekten das SG-Signal während des Herzzyklus stärker variiert, und damit die Ableitung eines Triggersignals erleichtert wird. Dieser Effekt soll mit Hilfe des folgenden, vereinfachten Modells näher erläutert werden: Das komplexe SG-Signal setze sich aus einem Anteil des stationären Gewebes  $S_{\text{stat}}$  und einem Anteil von fließenden Spins  $S_{\text{flow}}$  zusammen. Die Phase  $\phi_{\text{flow}}$  von sich mit einer konstanten Geschwindigkeit bewegenden Spins ist nach Gl. 2.44 linear von der jeweiligen Geschwindigkeit abhängig. In Abb. 24.a ist ein Signal solcher Spins in der komplexen Ebene dargestellt. Dabei wurde angenommen, dass die Flussgeschwindigkeit mindestens so hoch ist, dass bei jeder HF-Anregung ungesättigte Spins in die Schicht einfließen, also

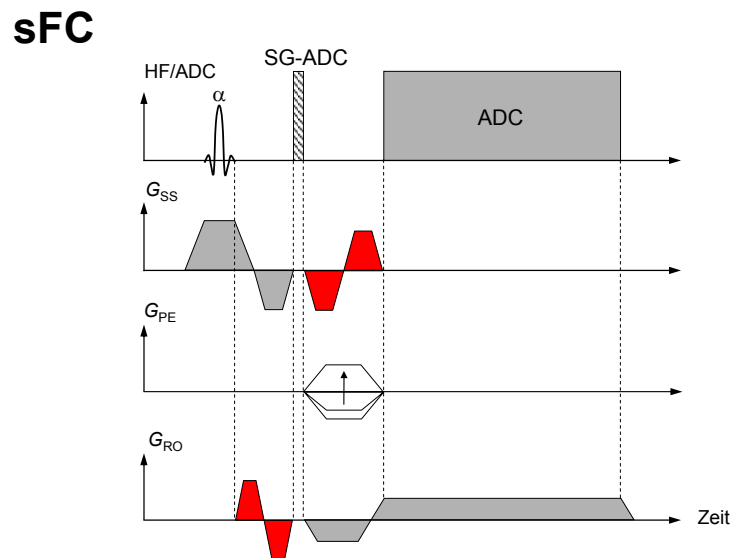


Abb. 23: In der sFC-Sequenz wird die Eliminierung des ersten Moments durch bipolare Gradienten (rot) vor und nach dem SG-ADC erreicht. In dieser Umsetzung ist das erste Moment während des SG-ADC nicht kompensiert.

$$v_{\perp} \geq \frac{\Delta z}{TR} \quad (3.17)$$

mit der zur Schicht senkrechten Geschwindigkeitskomponente  $v_{\perp}$ , der Schichtdicke  $\Delta z$  und der Repetitionszeit  $TR$  (Beispiel:  $TR = 10$  ms,  $\Delta z = 5$  mm  $\Rightarrow v_{\perp} \geq 50$  cm/s). Das daraus resultierende Amplitudensignal in Abhängigkeit von der Geschwindigkeit ist in Abb. 24.b gezeigt – es ist konstant. Wird allerdings zu  $S_{\text{flow}}$  noch  $S_{\text{stat}}$  addiert (Abb. 24.c), wird das Gesamtsignal von der Flussgeschwindigkeit abhängig (Abb. 24.d).

In einer anatomischen Schicht durch das Herz ist immer auch stationäres Gewebe vorhanden und während eines Herzzyklus ändert sich die Flussgeschwindigkeit des Blutes im Herzen und in den Blutgefäßen. Durch den beschriebenen Effekt überträgt sich diese Pulsation auf das SG-Signal. In Experimenten mit einer 2D FLASH-Sequenz wurde dies bestätigt [85].

Der Anteil dieses Phaseneffekts an der Gesamtvariation des SG-Signals wird in der cFC-Sequenzvariante durch die Flusskompensation zunichte gemacht. Im Gegensatz dazu nutzen die noFC-Variante in der Schichtselektionsrichtung und die sFC-Variante in Schichtselektions- und Ausleserichtung den Effekt. Neben diesem Phaseneffekt tragen noch weitere Effekte zu der Variation des SG-Signals bei (Abschnitt 2.2.5). Für

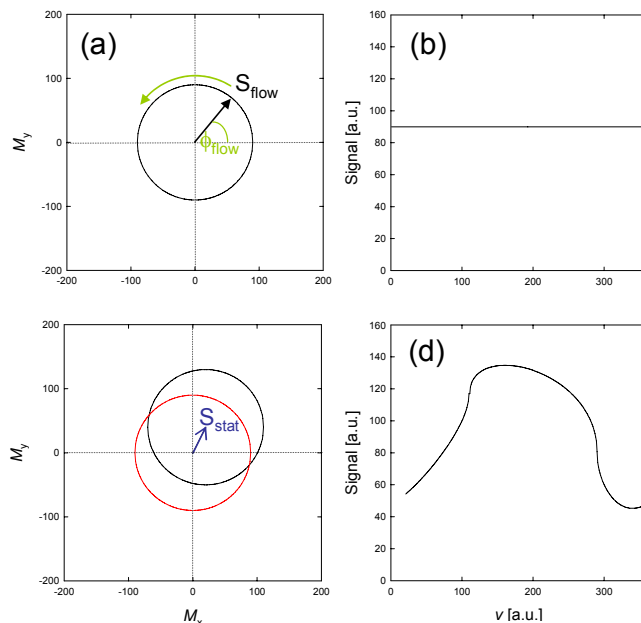


Abb. 24: (a) Das Signal  $S_{\text{flow}}$  von bewegten Spins ist für unterschiedliche Geschwindigkeiten und damit unterschiedlichen Phasen  $\phi_{\text{flow}}$  in der komplexen Ebene dargestellt. (b) Das daraus resultierende konstante Amplitudensignal über der Geschwindigkeit. (c) Summensignal (schwarzer Kreis) aus einem Anteil bewegter Spins (roter Kreis) und einem Signalanteil aus statischem Gewebe  $S_{\text{stat}}$  (blauer Pfeil) in der komplexen Ebene und (d) das daraus resultierende Amplitudensignal in Abhängigkeit der Geschwindigkeit.

$$v_{\perp} < \frac{\Delta z}{TR} \quad (3.18)$$

bedeutet eine Variation der Geschwindigkeit, dass ein variabler Anteil von Spins, die sich noch nicht im dynamischen Gleichgewichtszustand befinden, in die Schicht einfließt. Da solche Spins ein höheres Amplitudensignal liefern, führt eine Variation der Anzahl der einfließenden Spins ebenfalls zu einer Variation des SG-Signals.

Wenn die bipolaren sFC-Gradienten nicht länger sind als die gleichzeitig auf den anderen Gradientenachsen applizierten Kodiergradienten, verlängert sich die SG-Sequenz durch das Hinzufügen der Flusskompensation nicht.

### 3.3.3 Bildrekonstruktion

Für die retrospektive Rekonstruktion von MR-Bildern der verschiedenen Herzphasen aus aufgenommenen SG- und Bilddaten wurde in IDL (Version 6.3, ITT Visual Information Solutions, Boulder, USA) ein Programm entwickelt.

Da es mit dem verwendeten MR-System technisch nicht möglich ist, nur einen SG-Datenpunkt zu empfangen, bestand das SG-Signal nicht nur aus einem, sondern aus acht Datenpunkten. Um die SG-Signalintensität zu erhöhen, wurden die Beträge dieser acht Datenpunkte zuerst addiert:

$$S_{SG} = \sum_{i=1}^8 |S_{SG}(i)|. \quad (3.19)$$

Die Absolutwerte wurden verwendet, um Auslöschungen aufgrund von Phasenverschiebungen zu verhindern, die durch den Blutfluss oder durch Wirbelströme, die infolge der schnellen Gradientenschaltungen entstehen, verursacht werden können.

Da die Information über die Herzphase nur in der Variation der Signal-Zeit-Kurve  $S_{SG}(t)$  enthalten ist, wurde das zeitliche Mittel des SG-Signals  $\overline{S_{SG}(t)}$  subtrahiert:

$$S'_{SG}(t) = S_{SG}(t) - \overline{S_{SG}(t)}. \quad (3.20)$$

Danach wurde das Signal mit einem nicht-rekursiven, digitalen Bandpass-Filter (IDL-Routine: DIGITAL\_FILTER [86]) gefiltert, um hochfrequente Komponenten aufgrund von Rauschen und niederfrequente Komponenten aufgrund der Atmung zu eliminieren. Für Mäuse wurde ein Frequenzband von  $\Delta\nu = 3 - 25$  Hz gewählt, für Menschen  $\Delta\nu = 0,5 - 10$  Hz.

Die Aufnahme der SG- und Bilddaten erfolgte teilweise mit mehreren HF-Spulenelementen, so dass für jede Spule je ein SG-Signal zur Verfügung stand. Die Daten der verschiedenen Spulenelemente wurden nicht gemittelt, da nur die Spulenelemente in Herznähe Informationen über die Herzbewegung tragen und eine Mittelung aufgrund der unterschiedlichen Variationseigenschaften der Signale zu einer Reduktion des Signals führen würde. Um das für die Triggergenerierung optimale Spulensignal zu

bestimmen, wurde im nächsten Schritt die Standardabweichung der gefilterten und normierten SG-Daten als Funktion der Zeit für jedes Spulenelement berechnet. Die Daten des Spulenkanals mit der größten Standardabweichung wurden als SG-Signal gewählt, da angenommen wurde, dass diese Signalvariation durch kardiale Bewegung verursacht wurde.

Abschließend wurden aus den Signal-Zeit-Kurven  $S'_{SG}(t)$  die Triggerereignisse detektiert. Ein Trigger wurde als das Maximum der Kreuzkorrelation  $R(L)$  mit der Zeitverschiebung  $L = 0, \dots, N-2$  zwischen einem Ausschnitt des SG-Signals  $\Delta S'_i(\tau)$  und einem Template  $T(\tau)$  mit  $\tau = 0, \dots, N-1$  definiert:

$$R(L) = \frac{\sum_{\tau=0}^{N-L-1} (\Delta S'_i(\tau) - \overline{\Delta S'_i}) \cdot (T(\tau + L) - \overline{T})}{\sqrt{\left[ \sum_{\tau=0}^{N-1} (\Delta S'_i(\tau) - \overline{\Delta S'_i})^2 \right] \cdot \left[ \sum_{\tau=0}^{N-1} (T(\tau) - \overline{T})^2 \right]}} \Rightarrow \max. \quad (3.21)$$

Die Länge von  $\Delta S'_i(\tau)$  und  $T(\tau)$  von  $N$  Datenpunkten entsprach dabei in der Zeitdomäne der Länge eines erwarteten Herzzyklus  $\Delta t_{\text{heart}}$ :  $N \cdot TR = \Delta t_{\text{heart}}$ . Der Wert  $\Delta t_{\text{heart}}$  musste im Vorfeld abgeschätzt werden. Vom gefundenen Maximum  $t_{\text{trig},i}$  aus wurde  $\Delta S'_i$

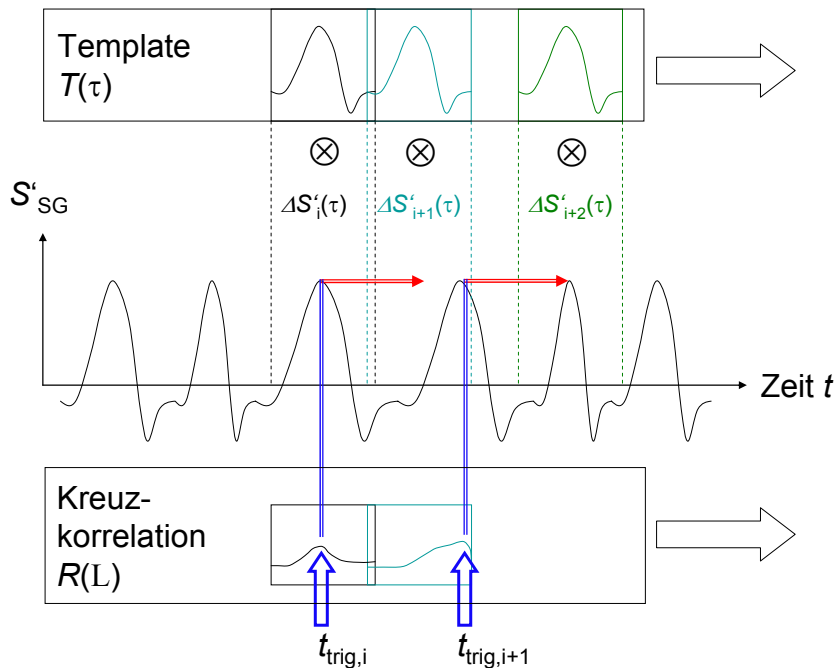


Abb. 25: Der Algorithmus, mit dem die Triggerereignisse detektiert wurden, ist schematisch dargestellt: Die Kreuzkorrelation aus dem Template  $T(\tau)$  und einem Ausschnitt  $\Delta S'_i(\tau)$  aus  $S'_{SG}$  wird gebildet. Der Zeitpunkt, an dem die Kreuzkorrelation ihr Maximum annimmt, wird als Triggerereignis  $t_{\text{trig},i}$  (blauer Pfeil) definiert. Vom Triggerereignis aus wird das Template um die Länge eines erwarteten Herzzyklus (roter Pfeil) über das SG-Signal verschoben und die Kreuzkorrelation mit dem neuen Signalausschnitt berechnet etc.



um  $N$  Datenpunkte auf der Zeitachse verschoben und das darauffolgende Triggerereignis berechnet (Abb. 25). Um das Template zu generieren, wurde mit einem vorläufigen Template, das aus einem Ausschnitt  $\Delta S'_1(\tau)$  um das erste Maximum des SG-Signals bestand, zunächst das erste Triggerereignis  $t_{\text{trig},1}$  bestimmt. Für die nächsten zehn Durchgänge des Algorithmus wurde der jeweils vorherige, um  $t_{\text{trig},i-1}$  zentrierte Ausschnitt  $\Delta S'_{i-1}(\tau)$  als Template benutzt. Das endgültige Template wurde als der Mittelwert der zehn Ausschnitte  $\Delta S'_i(\tau)$  definiert:

$$T(\tau) = \frac{1}{10} \sum_{i=1}^{10} \Delta S'_i . \quad (3.22)$$

Mit dem endgültigen Template wurden dann alle Triggerereignisse  $t_{\text{trig},i}$  noch einmal bestimmt. Mithilfe der Triggerereignisse wurden dann die Bilddaten den verschiedenen Herzphasen zugeordnet. Wenn eine  $k$ -Raum-Zeile mehrere Male der gleichen Herzphase zugeordnet werden konnte, wurden die Daten zur Verbesserung des SNR addiert und gemittelt. Die Rekonstruktion der Bilder der Herzphasen erfolgte mit der Methode der Summe-der-Quadrate (*sum-of-squares*) für mehrere Spulenelemente.

### 3.3.4 Messungen

Um die FLASH-SG-Sequenzvarianten zu testen und miteinander zu vergleichen, wurden sowohl Messungen an Probanden als auch an Mäusen durchgeführt.

#### 3.3.4.1 Messungen an Menschen

Bei den Probandenmessungen wurde parallel ein EKG abgeleitet, so dass das EKG-Triggersignal mit dem SG-Triggersignal verglichen werden konnte. Von zehn gesunden Probanden (6 männlich, 4 weiblich, 22-29 Jahre, mittleres Alter 26 Jahre) wurden mit allen drei Sequenzvarianten (noFC, cFC und sFC) MR-Bilder des Herzens im Vierkammerblick aufgenommen. Die Daten wurden mit zwei Sechs-Kanal-Spulenarrays empfangen (Abb. A.4). Die Arrays wurden in Herzhöhe unter den Rücken und auf die Brust positioniert, wobei der Proband auf dem Rücken lag. Folgende Parameter wurden für den SG-ADC verwendet: acht Datenpunkte, Bandbreite = 80 Hz/Pixel. Für die Bildgebung wurden die in Tab. 4 aufgelisteten Sequenzparameter verwendet. Um die Signalintensitäten aller drei Sequenzvarianten (noFC, sFC und cFC) direkt miteinander vergleichen zu können, wurden  $TR$  und  $TE$  für alle Varianten gleich gewählt. Der maximale Herzzyklus von Menschen ist typischerweise nicht länger als 1,2 ms. Damit für alle Phasen des Herzzyklus  $k$ -Raum-Daten vorliegen, wurde jede  $k$ -Raum-Linie 80-mal hintereinander aufgenommen, so dass auch für sehr lange RR-Intervalle von  $80 \times 18$  ms = 1,44 s genügend Daten für die Bildrekonstruktion zur Verfügung standen.

Zur Demonstration des Effekts der Flusskompensation wurden Gradientenschaltungen mit großem ersten Moment  $m_1$  verwendet, so dass die resultierenden Bilder empfindlich

Tab. 4: Protokollparameter für die SG-Messungen an Probanden und Mäusen.

Protokollparameter	Proband	Maus
noFC: $TR$ [ms] / $TE$ [ms]	18 / 12,6	17 / 7,6
cFC: $TR$ [ms] / $TE$ [ms]	18 / 12,6	21 / 11,2
sFC: $TR$ [ms] / $TE$ [ms]	18 / 12,6	18 / 8,6
FOV [mm <sup>2</sup> ]	340×276	50×50
Matrix	256×256	256×256
Schichtdicke [mm]	8	1,5
Bandbreite [Hz/Pixel]	130	130
Flipwinkel $\alpha$ [°]	15	25
Echoasymmetrie [%]	keine	12,5

auf Flussartefakte waren. So wurde eine Flusssensitivität von  $VENC = 45$  cm/s und 55 cm/s in Schichtselektions- bzw. Ausleserichtung erreicht. Dabei gilt

$$VENC (\text{velocity encoding}) = \frac{\pi}{\gamma |\Delta m_1|}. \quad (3.23)$$

Bewegt sich ein Spin mit der Geschwindigkeit  $\pm VENC$  entlang der Gradientenachse, so erzeugt die Gradientenschaltung einen Phasenvorschub von  $\pm \pi$ . Während der Bildgebung wurde das EKG-Signal mit einem MR-kompatiblen EKG-System (Schiller Medical, Wissembourg, France) aufgenommen und in den MR-Rohdaten gespeichert.

Die Daten wurden auf Unterschiede in den SG-Signalen  $S'_{SG}(t)$  der drei Sequenzvarianten, auf Unterschiede in den vom SG- und vom EKG-Signal abgeleiteten Triggerereignissen und auf den Effekt der Flusskompensation analysiert: Zunächst wurden die Standardabweichungen der SG-Signale über die Zeit berechnet. Hierbei wurde angenommen, dass eine höhere Standardabweichung eine größere Empfindlichkeit des Signals auf physiologische Bewegung bedeutet. Um die Verlässlichkeit des SG-Signals zu bestimmen, wurde die mittlere zeitliche Abweichung zwischen SG-Triggerereignis und dem korrespondierenden EKG-Triggerereignis mit zugehöriger Standardabweichung berechnet.

Um den Effekt der Flusskompensation abzuschätzen, erfolgte die Rekonstruktion der Bilddaten mit einer Zeitauflösung von 25 ms: Für die Rekonstruktion des MR-Bildes

der erste Herzphase wurden alle  $k$ -Raum-Zeilen verwendet, die im Zeitintervall 0 - 25 ms nach einem Triggerereignis aufgenommen wurden, für das Bild der zweiten Phase  $k$ -Raum-Zeilen im Zeitintervall 25 ms - 50 ms nach einem Triggerereignis etc. Zur Triggerung wurde das EKG-Signal genutzt. Eine kreisförmige ROI mit einem Durchmesser von 40 Pixeln wurde in der linken Herzkammer platziert, und das mittlere Signal innerhalb der ROI für jede Herzphase berechnet. Der Mittelwert  $S_{\text{mean}}$  über die ersten 30 Herzphasen nach dem Triggerereignis wurde bestimmt. Bei einem der zehn Probanden mit einem extrem kurzen Herzzyklus von 600 ms konnten nur 24 Herzphasen rekonstruiert werden und  $S_{\text{mean}}$  wurde aus diesen bestimmt. Um einen Vergleich zu vereinfachen, wurde  $S_{\text{mean}}$  in Prozent des noFC-Signals angegeben.

### 3.3.4.2 Messungen an Mäusen

An vier Mäusen (zwei CD1 Nacktmäuse und zwei C57BL/6 Mäuse, Gewicht circa 30 g) wurden mit der in Anhang A.2 beschriebenen Sende-Empfangs-Spule SG- und Bild-daten aufgenommen. Die Anästhesie der Mäuse erfolgte durch die Inhalation eines Gemisches aus  $O_2$  und Isofluran (1,5 %).

Für die Messungen wurden die in Tab. 4 aufgelisteten Protokollparameter verwendet. Wegen des signifikant kürzeren RR-Intervalls der Mäuse (etwa 200 ms) im Vergleich zum Menschen (etwa 1000 ms) genügte es, die Akquisition jeder  $k$ -Raum-Zeile 30-mal zu wiederholen, um einen ganzen Herzzyklus abzudecken. Um die Zeiteffizienz der drei Sequenzvarianten zu vergleichen, wurden jeweils die minimal möglichen  $TR$ -/ $TE$ -Zeiten gewählt. Dies führte zu einer Gesamtmesszeit von 130 s (noFC), 162 s (cFC) und 139 s (sFC). Um die volle Gradientenamplitude des Systems von 30 mT/m nutzen zu können, wurden die Schichten nicht gegen die Gradientenachsen gekippt, sondern es wurde eine transversale Schichtposition durch das Herz gewählt. Zur Realisierung einer möglichst kurzen Echozeit  $TE$  wurde das Gradientenecho nicht im Zentrum der Datenauslese, sondern bereits nach 12,5 % der Dauer des Auslesegradienten erzeugt.

Die Standardabweichungen der SG-Signale wurden für alle drei Sequenzvarianten berechnet, um die Empfindlichkeit der Signale auf physiologische Bewegungen vergleichen zu können. Der Effekt der Flusskompensation wurde quantifiziert, indem die Signalintensität  $S$  in einer ROI über das gesamte Herz bestimmt und über alle sechs rekonstruierten Herzphasen gemittelt wurde.



## 4 ERGEBNISSE

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Simulationen und Messungen vorgestellt. Der erste Teil behandelt die hochaufgelöste anatomische Kleintierbildung, im zweiten Teil werden die Ergebnisse der  $T_1$ -Messungen mit der APS-SSRTFL-Sequenz und die Simulationen und Messungen zur  $T_1$ -Bestimmung mit sw-DESPOT präsentiert. Der letzte Teil des Kapitels beschreibt die SG-Messungen an Probanden und Kleintieren.

### 4.1 Hochaufgelöste anatomische Bildgebung

In diesem Abschnitt wird zunächst die Untersuchung der Schichtprofile unterschiedlicher HF-Pulse beschrieben. Für die TSE-Sequenz, die auf die Bildgebung von Kleintieren optimiert wurde, wurden geeignete HF-Pulse ausgewählt und die Gradientenstärkenbegrenzung aufgehoben. Um die Leistungsfähigkeit der Sequenz zu demonstrieren, wurden  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichtete Aufnahmen mit einer hohen räumlichen Auflösung an einem sehr kleinen Objekt, einer neugeborenen Maus, durchgeführt.

#### 4.1.1 Messungen von Anregungsprofilen

Abbildung 26.1 zeigt die gemessenen Schichtprofile von drei unterschiedlichen Pulsformen. In Tab. 5 sind die Parameter zur Charakterisierung der gemessenen Schichtprofile aufgelistet, die gemäß Abschnitt 3.1.1.2 bestimmt wurden. Für ein optimales

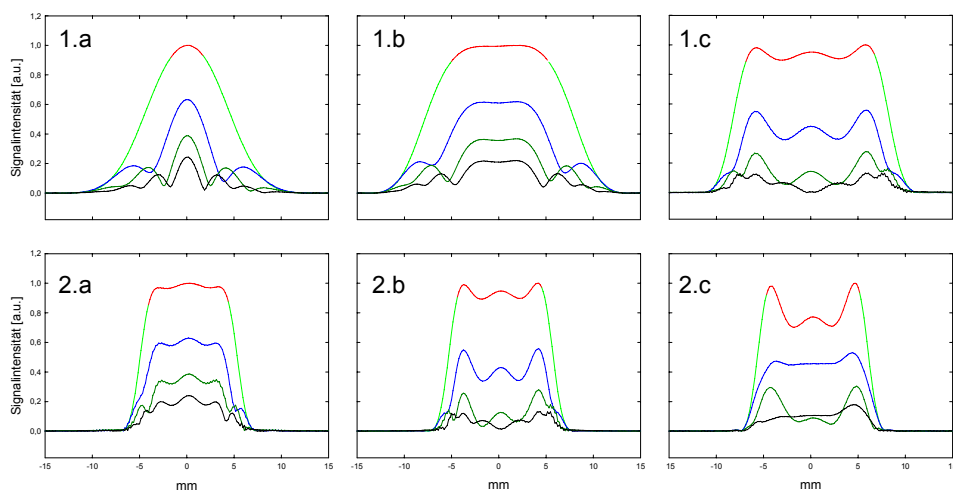


Abb. 26: (1) Die Schichtprofile des ersten (Plateau: rot, Übergangszone: grün), des zweiten (blau), dritten (dunkelgrün) und vierten Echos (schwarz) für (a) Gauss-Pulse, (b) SE-Pulse mit  $TBP = 3,1$  und (c) SE-Pulse mit  $TBP = 4,7$  wurden für eine Pulsdauer von  $2560 \mu s$  und eine Schichtdicke von  $15 \text{ mm}$  gemessen. (2) Schichtprofile für SE-Pulse mit  $TBP = 4,7$ , einer Schichtdicke von  $10 \text{ mm}$  und einer Pulsdauer von (a)  $5120 \mu s$ , (b)  $2560 \mu s$  und (c)  $1260 \mu s$ .

Tab. 5: Die Parameter zur Charakterisierung der Pulsprofile.

Puls	Breite der Übergangszonen [mm]	Standardabweichung im Plateau	Restsignal [%]		
			2. Echo	3. Echo	4. Echo
1.a	10,4	0,03	47	24	14
1.b	7,9	0,03	52	28	16
1.c	4,8	0,03	46	17	8
2.a	3,2	0,02	57	32	18
2.b	3,1	0,03	45	16	9
2.c	2,6	0,10	58	20	14

Schichtprofil sollten die HF-Pulse kleine Übergangszonen und im Plateau eine geringe Standardabweichung aufweisen. Ein Vergleich der Pulse zeigt, dass die Übergangszonen bei den Gauss-Pulsen am breitesten sind. Bei den SE-Pulsen nimmt die Breite der Übergangszonen mit wachsendem TBP ab. In Abb. 26.1 wird deutlich, dass bei den Echos höherer Ordnung vor allem bei den Gauss- und SE-Pulsen mit kleinerem TBP weitere Nebenmaxima entstanden sind, die mit zum Signal beitragen. Diese unerwünschten Nebenmaxima entstehen aus den FID-Signalen vorangehender Echos. In Abb. 26.2 sind Schichtprofile der ersten vier Echos für die SE Anregungs- und Refokussierungspulse mit  $TBP = 4,7$  für Pulslängen von  $1260 \mu s$ ,  $2560 \mu s$  und  $5120 \mu s$  gezeigt. Bei längeren Pulsen sinkt die Standardabweichung des Signals in der Plateauzone.

An diesen Beispielen konnte experimentell demonstriert werden, dass für eine homogene Anregung einer Schicht ein SE-Puls mit möglichst großem TBP gewählt werden sollte. Ein größeres TBP bedeutet bei konstanter Pulslänge aber auch eine höhere Bandbreite, was nach Gl. 2.26 bei konstanter Gradientenstärke mit einer dickeren Schicht einhergeht. Wird für eine Pulsform mit festem TBP ein längerer Puls gewählt, sinkt die Bandbreite dementsprechend. Eine Schicht der Dicke  $\Delta z$  kann dann mit einer geringeren Gradientenstärke realisiert werden. In den Messungen zeigte sich, dass das Schichtprofil in diesem Fall homogener wird. Andererseits kann die geringere Bandbreite eines längeren Pulses aber auch genutzt werden, um eine dünnere Schicht anzuregen.

Für die hochauflösende TSE-Sequenz konnte der HF-Puls nicht beliebig lang gewählt werden, um die minimale Echozeit nicht zu sehr zu erhöhen. Die gewählte Pulslänge von  $7680 \mu s$  und das TBP von 2,6 stellten also einen Kompromiss zwischen der Homogenität des angeregten Schichtprofils und einer noch akzeptablen Zunahme der Echozeit von unter 4 ms dar.

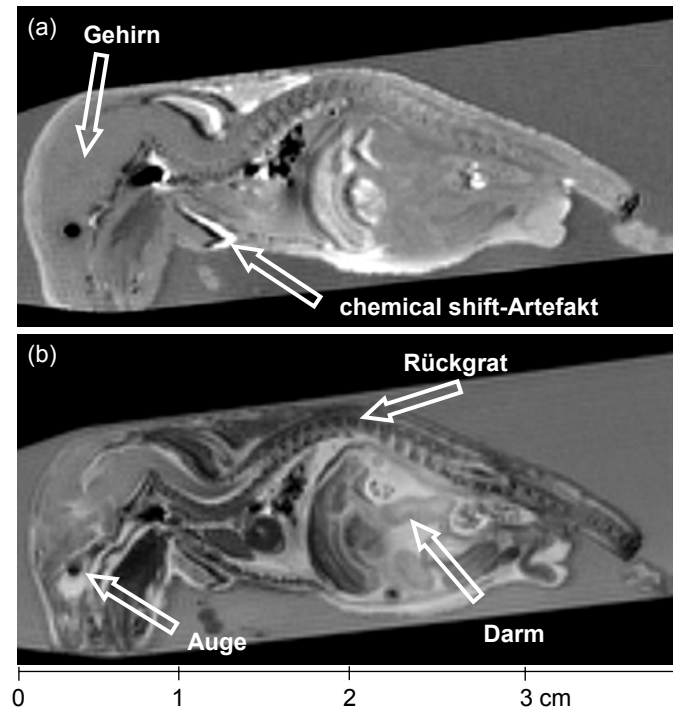


Abb. 27: (a) Ein  $T_1$ -gewichtetes und (b) ein  $T_2$ -gewichtetes TSE - Bild einer in 30%igem Alkohol fixierten, neugeborenen Maus. Die räumliche Auflösung der Bilder beträgt  $240 \times 210 \times 210 \mu\text{m}^3$ . Im Gehirn der Maus ist im  $T_1$ -gewichteten Bild  $\text{SNR} \approx 50$ . Die Bilder zeigen jeweils eine zentrale Schicht der Aufnahmen.

#### 4.1.2 TSE-Sequenz zur Kleintierbildgebung

Mit der in Abschnitt 3.1.2 beschriebenen TSE-Pulssequenz für die Kleintierbildgebung wurden  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichtete *post mortem*-Messungen an einer neugeborenen, in 30%igem Alkohol konservierten Maus durchgeführt. Abbildung 27 zeigt jeweils eine mittlere Schicht der Aufnahmen. Die räumliche Auflösung der Bilder beträgt  $240 \times 210 \times 210 \mu\text{m}^3$ . Im Hirngewebe der Maus wurde ein SNR von etwa 50 im  $T_1$ -gewichteten Bild gemessen.

Die Veränderungen an der TSE-Sequenz reduzieren die minimal mögliche Schichtdicke an dem MR-System von 0,7 mm auf 0,24 mm. Um die in Abb. 27 erreichte Kombination aus guter räumlicher Auflösung und hohem SNR zu realisieren, war jedoch eine Messzeit von über fünf Stunden pro Datensatz nötig. In den  $T_1$ -gewichteten Aufnahmen zeigen sich zudem starke *chemical shift*-Artefakte. Diese ließen sich durch eine Erhöhung der Empfängerbandbreite verringern. Nach Gl. 2.34 muss bei einer konstanten Auflösung  $\Delta x$  dafür auch der Auslesegradient erhöht werden. Hat dieser sein Maximum erreicht, ist eine weitere Erhöhung der Bandbreite für ein konstantes  $\Delta x$  also nicht mehr möglich.

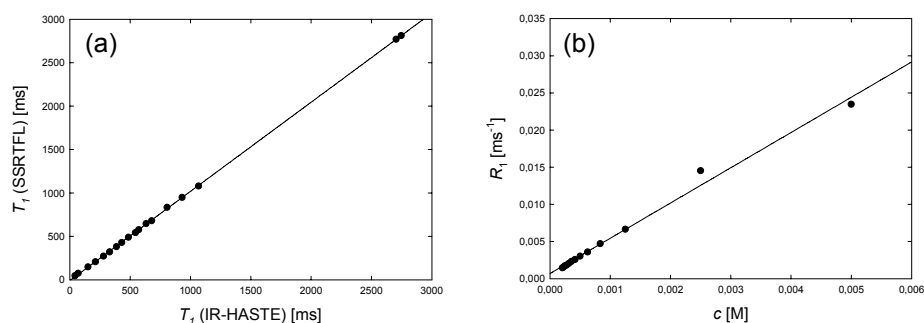


Abb. 28: Vergleichsmessung zur  $T_1$ -Bestimmung. (a) Die mit APS-SSRTFL gemessenen  $T_1$ -Werte sind gegen die  $T_1$ -Werte der Referenzmessung aufgetragen (Punkte) und ein linearer Fit wurde durchgeführt (Linie). (b) Zur Bestimmung der Relaxivität wurden die mit APS-SSRTFL gemessenen Relaxationsraten  $R_1$  gegen die Kontrastmittelkonzentration aufgetragen (Punkte) und es wurde ebenfalls ein linearer Fit durchgeführt (Linie).

## 4.2 $T_1$ -Bestimmung mit APS-SSRTFL

Dieser Abschnitt beschreibt die  $T_1$ -Messungen mit der in Abschnitt 3.2.1 vorgestellten Methode. Zunächst wurde die APS-SSRTFL-Sequenz mit einer IR-Methode verglichen. Mit der APS-SSRTFL-Sequenz wurde zudem die Relaxivität des Kontrastmittels Magnevist® bestimmt. Um die Effektivität der Sättigung mit mehreren aufeinander folgenden  $90^\circ$ -Pulsen und die Verbesserung der Bildqualität durch die Segmentierung zu verdeutlichen, schließt im zweiten Teil ein Vergleich mit einer SSRTFL-Methode mit nur einem Sättigungspuls und ein Vergleich zwischen APS-SSRTFL-Aufnahmen mit und ohne Segmentierung an. Im letzten Teil wird beispielhaft eine  $T_1$ -Messung an einer Maus geschildert.

### 4.2.1 Vergleich mit IR-Methode

In Abb. 28.a sind die mit der APS-SSRTFL-Methode gemessenen  $T_1$ -Werte gegen die  $T_1$ -Werte der Referenzmessung mit der IR-HASTE-Methode aufgetragen. Für die Steigung  $a$  der Ausgleichsgeraden ergibt sich  $a = 1,026 \pm 0,002$ , für ihren Schnittpunkt mit der  $y$ -Achse  $y_0 = (-7,5 \pm 2,4)$  ms.

Zur Bestimmung der Relaxivität des Kontrastmittels Magnevist® sind in Abb. 28.b die mit APS-SSRTFL bestimmten Relaxationsraten gegen die jeweilige Konzentration des Kontrastmittels aufgetragen. Ein linearer Fit ergibt für die Relaxivität gemäß Gl. 2.49  $r_1 = 4,74 \pm 0,14$  (s · mM) $^{-1}$ .



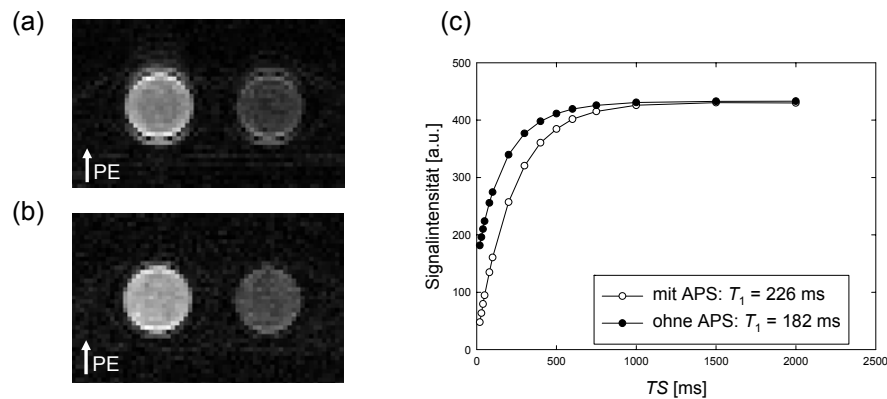


Abb. 29: Ausschnitte aus den APS-SSRTFL-Aufnahmen mit  $TS = 40$  ms mit (a) einem und mit (b) fünf Segmenten. Die „Verschmierung“ des MR-Bildes in Phasenkodier- richtung (PE) ohne Segmentierung ist deutlich zu erkennen. (c) Signalintensität als Funk- tion von  $TS$  für SSRTFL und APS-SSRTFL in einer ROI in der linken Phantomlösung.

## 4.2.2 Untersuchung der Effektivität von APS und Sättigung

Es wurde ein Vergleich zwischen der APS-SSRTFL-Methode mit und ohne Segmentie- rung sowie ein Vergleich zwischen der APS-SSRTFL- und einer SSRTFL-Methode mit nur einem Sättigungspuls durchgeführt (Abb. 29). An den vergrößerten Bildausschnitten in Abb. 29.a und b ist zu erkennen, dass die APS-SSRTFL-Sequenz mit fünf Segmenten die Kanten schärfer abbildet und insgesamt ein homogeneres MR-Bild erzeugt als ohne Segmentierung. Die Signalintensitäten in einer ROI in der in Abb. 29.a und b links dar- gestellten Phantomlösung mit und ohne APS sind in Abb. 29.c gegen  $TS$  aufgetragen. Diese Relaxationskurven wurden an Gl. 3.6 angepasst, um die Relaxationszeit  $T_1$  zu bestimmen. Mithilfe von Gl. 3.7 wurde der in der Präparationsphase tatsächlich erreichte Flipwinkel  $\beta_{\text{eff}}$  berechnet. Bei der Anregung mit nur einem Präparationspuls war  $\beta_{\text{eff}} = 68,8^\circ$ , während mit APS ein nahezu idealer Anregungswinkel von  $\beta_{\text{eff}} = 89^\circ$  erreicht wurde.

Tab. 6: Die in einer Maus mit der APS-SSRTFL-Sequenz gemessenen  $T_1$ -Werte so- wie die jeweiligen Standardabweichungen (SD) sind für unterschiedliche anatomische Strukturen aufgelistet.

Struktur	$T_1 \pm SD$ [ms]
Darm	$161 \pm 25$
Fettgewebe	$257 \pm 39$
Knochenmark	$1113 \pm 64$
Niere (Cortex + Medula)	$1211 \pm 42$
Rückenmuskulatur	$1516 \pm 101$

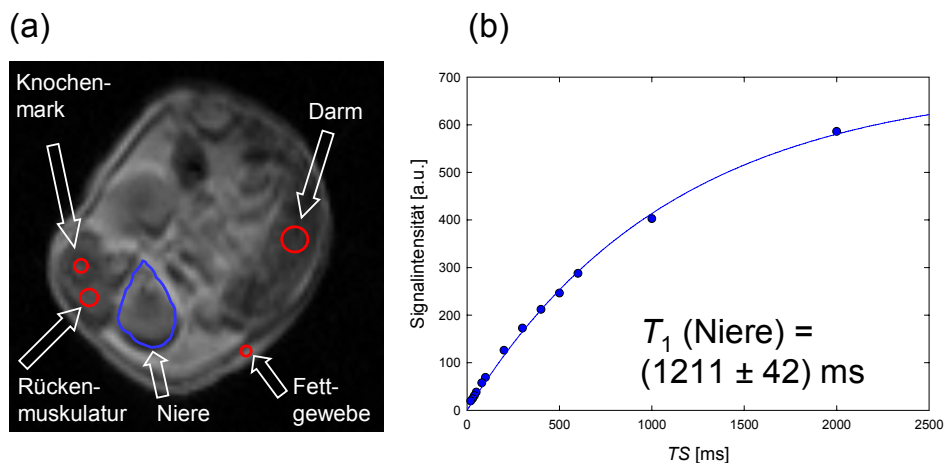


Abb. 30: (a) APS-SSRTFL-Aufnahme in einer Maus mit  $TS = 30$  ms. Für die im Bild gekennzeichneten ROIs wurden die  $T_1$ -Relaxationszeiten bestimmt. In (b) ist die  $T_1$ -Relaxationskurve für die blau markierte ROI in der Niere der Maus gezeigt. Die Auswertung ergab eine Relaxationszeit von  $T_1 = 1211$  ms.

### 4.2.3 Tierexperiment

Im Tierexperiment wurden die Relaxationszeiten  $T_1$  für unterschiedliche anatomische Strukturen in einer Maus bestimmt. In Abb. 30.a ist das APS-SSRTFL-Bild für  $TS = 30$  ms abgebildet. Die beiden Nieren, das Rückgrat sowie Teile des Darms sind auf den Aufnahmen gut zu erkennen. Die  $T_1$ -Zeit wurde für die in der Abbildung gekennzeichneten ROIs bestimmt (Tab. 6). In Abb. 30.b sind beispielhaft die Signalintensitäten der ROI in der Niere (blau), die sowohl Nierenmark (Medulla) als auch Nierenrinde (Cortex) einschließt, gegen  $TS$  aufgetragen. Die Auswertung der Relaxationskurve in diesem Beispiel ergab  $T_1 = 1211 \pm 42$  ms. In der Diskussion (Abschnitt 5.2) werden die Ergebnisse mit Literaturwerten verglichen.

## 4.3 Dynamische $T_1$ -Bestimmung mit sw-DESPOT

### 4.3.1 Optimierung der Flipwinkel

Die Optimierung der Flipwinkel für das DESPOT-Verfahren für die in Kontrastmittelstudien zu erwartenden  $T_1$ -Bereiche von  $T_1 = 40 - 80$  ms und  $T_1 = 1000 - 1200$  ms,  $M_0 \cdot e^{-TE/T_2^*} = 100$  und  $TR = 7$  ms ergab einen Flipwinkelsatz von  $\alpha = (5^\circ, 15^\circ, 20^\circ, 25^\circ, 30^\circ, 85^\circ)$ . Generell resultierten aus Flipwinkelsätzen, die mehrere kleine Flipwinkel und einen hohen Flipwinkel enthielten, die geringsten relativen Fehler. Wenn nur für den Bereich  $T_1 = 40 - 80$  ms optimiert wurde, waren Flipwinkelsätze vorzuziehen, die nur Flipwinkel in der Nähe des Ernst-Winkels von  $30^\circ$  (Gl. 2.42) enthielten.

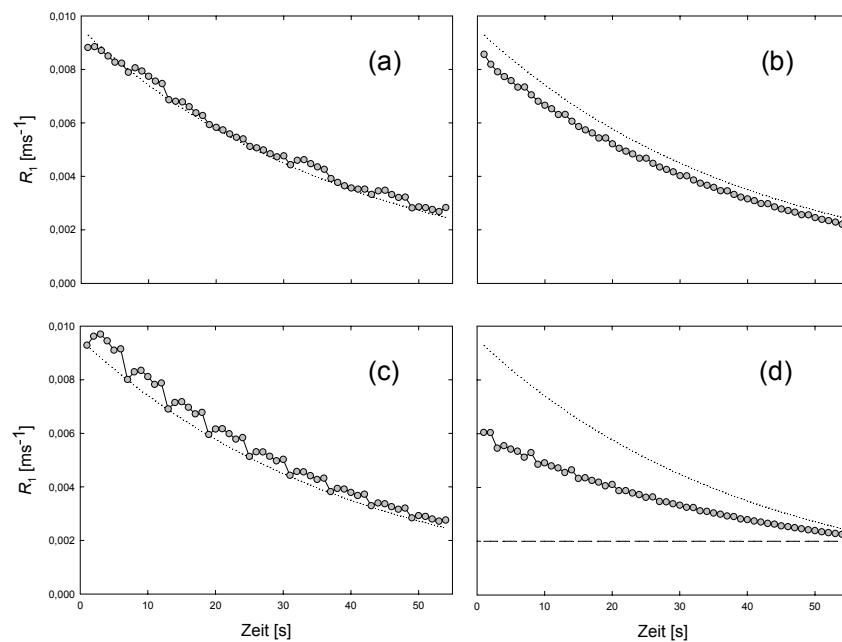


Abb. 31: Die Ergebnisse der Simulationen von möglichen Störfaktoren bei der sw-DESPOT-Methode. Gestrichelte Linien bezeichnen den vorgegebenen  $R_1$ -Verlauf, Punkte die berechneten Werte. Es wurde der Einfluss von (a) Rauschen, von (b) gegenüber dem nominellen um 5% erhöhten realen Flipwinkeln, von (c) einem um 5% verringerten höchsten Flipwinkel und (d) von Mischgewebe untersucht.

### 4.3.2 Simulationen von Rauschen, $B_1$ -Feldinhomogenitäten und Gewebe-Heterogenität

#### Rauschen

In Abb. 31.a ist das Ergebnis der Simulation von Rauschen dargestellt. Es wird deutlich, dass Rauschen die berechneten  $R_1$ -Werte systematisch zu höheren Werten hin verschiebt. Im Mittel ist das berechnete  $R_1$  um  $0,15 \text{ s}^{-1}$  höher als das vorgegebene. Außerdem bewirkt die Abhängigkeit des SNR vom Flipwinkel eine Gruppierung der Daten mit einer Periodizität von  $N_\alpha = 6$ . Werden die  $R_1$ -Daten in Sechsergruppen zusammengefasst, ist die mittlere Differenz des jeweils ersten Punktes der Gruppen zu den vorgegebenen  $R_1$ -Werten  $-4,3 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ , wohingegen die mittleren Abweichungen der restlichen Daten zwischen  $2,2 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$  und  $4,9 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$  liegen.

#### $B_1$ -Feldinhomogenitäten

Abbildungen 31.b und c zeigen die Simulationen der  $B_1$ -Feldinhomogenitäten, die eine Abweichung von nominellen Flipwinkel  $\alpha_{\text{nom}}$  zu tatsächlichen  $\alpha_{\text{real}}$  annehmen. Sind die realen Flipwinkel 5% größer als die nominellen, ist die  $R_1$ -Kurve systematisch um 9,7% zu niedrigeren Werten verschoben. Auch ist eine Gruppierung der Daten zu be-

obachten: Der erste Datenpunkt jeder Sechsergruppe weicht im Mittel  $7 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  vom theoretischen Wert ab, die anderen Punkte  $9 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ . In Abb. 31.c ist das Resultat der Simulation für den „abgeschnittenen“ HF-Puls gezeigt. Der erster Wert jeder Sechsergruppe weicht hier systematisch von der theoretischen Kurve um im Mittel  $7 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  ab. Die mittleren Abweichungen der anderen Punkte der Gruppen betragen  $6 - 8 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$  (zweiter bis fünfter Wert) und  $0,1 \text{ s}^{-1}$  (sechster Wert).

### Gewebe-Heterogenität

Der  $R_1(t)$ -Verlauf für die Simulation von Mischgewebe ist in Abb. 31.d abgebildet. Die Rekonstruktion folgt eng dem Mittelwert der beiden vorgegebenen Verläufe, aber es ist auch hier eine Sechsergruppierung zu beobachten: Die ersten und vierten bis sechsten Werte jeder Gruppe weichen im Mittel um  $2 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$  ab, der zweite um  $4 \cdot 10^{-2} \text{ s}^{-1}$  und der dritte nur um  $8 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1}$ .

### 4.3.3 Phantomexperimente

Aus den DESPOT-Messungen an Phantomlösungen wurden  $R_1$ -Werte berechnet. Die Messungen wurden dabei mit einem identischen experimentellen Aufbau und Parametern wie im anschließenden Tierversuch durchgeführt. Die Ergebnisse dieser  $R_1$ -Bestimmung werden in Abb. 32 mit den Ergebnissen der  $R_1$ -Messung mit APS-SSRTFL verglichen. In Abb. 32.a sind die  $R_1$ -Werte der DESPOT-Messung gegen die  $R_1$ -Werte der Referenzmessung mit APS-SSRTFL in logarithmischer Skalierung aufgetragen. Für die Steigung  $a$  einer Ausgleichsgeraden ergibt sich  $a = 0,96 \pm 0,03$  und für ihren Schnittpunkt mit der  $y$ -Achse  $y_0 = (-0,43 \pm 0,56) \text{ ms}$ . Abbildung 32.b zeigt die Differenz  $R_1 - R_{1,0}$  als Funktion der Kontrastmittelkonzentration. Dabei bezeichnet  $R_{1,0}$  die Relaxationsrate des reinen Lösungsmittels. Nach Gl. 2.49 lässt sich aus der jeweiligen Steigung einer Ausgleichsgerade die Relaxivität  $r_1$  bestimmen. Für DESPOT ergibt sich  $r_1 = 4,0 \pm 0,1 (\text{s} \cdot \text{mM})^{-1}$  und für APS-SSRTFL  $r_1 = 4,12 \pm 0,04 (\text{s} \cdot \text{mM})^{-1}$ .

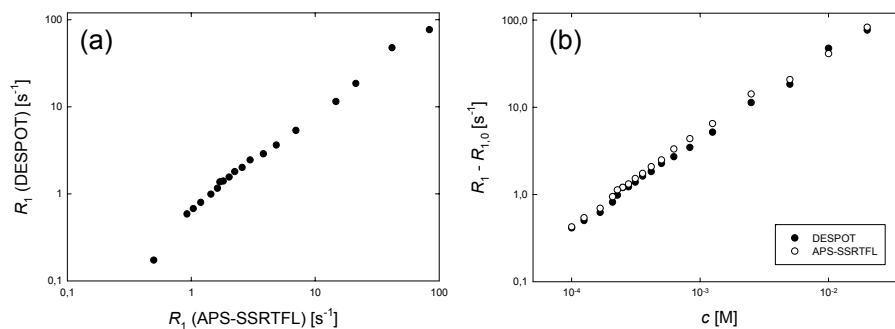


Abb. 32: Vergleichsmessungen zwischen DESPOT und APS-SSRTFL in dem auch für das Tierexperiment verwendeten experimentellen Aufbau. (a) Die mit DESPOT bestimmten  $R_1$ -Werte sind doppellogarithmisch gegen die  $R_1$ -Werte aus der Referenzmessung aufgetragen. (b) Die Differenz  $R_1 - R_{1,0}$  ist jeweils gegen die Kontrastmittelkonzentration  $c$  aufgetragen.

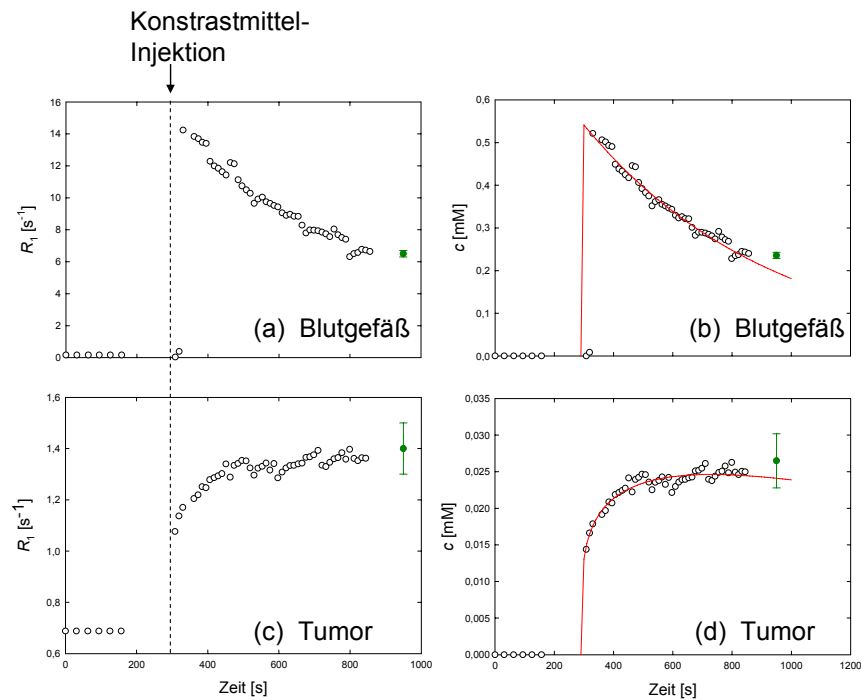


Abb. 33: Änderung von  $R_1$  über die Zeit in (a) einem Blutgefäß und in (c) Tumorgewebe einer Maus nach Injektion von Kontrastmittel bei  $t = 290$  s. Die grün markierten Daten bei  $t = 950$  s sind das Ergebnis einer Referenzmessung mit der SR-Methode. (b) und (d) zeigen die entsprechenden Konzentrationskurven, die an die *gamma variate function* angepasst wurden.

#### 4.3.4 Tierversuche mit sw-DESPOT

Mit der sw-DESPOT-Methode wurden  $R_1$ -Messungen an einer tumortragenden Maus durchgeführt. Abbildungen 33.a und c zeigen den  $R_1$ -Verlauf im Tumorgewebe und in einem Blutgefäß der Maus. Die  $R_1$ -Kurven spiegeln das Absinken der Kontrastmittelkonzentration im Blut und die langsame Aufnahme in Tumorgewebe wider. Bei  $t = 950$  s sind die Ergebnisse der SR-Referenzmessung in rot eingetragen. Nach der Umrechnung in Konzentrations-Zeit-Kurven ergab der Fit an die *gamma variate function* (Gl. 3.14) mit der Injektionszeit  $t_0 = 290$  s die folgenden Resultate: Tumorgewebe:  $k = 8,2 \pm 0,8 \mu\text{M}$ ,  $\alpha = 0,21 \pm 0,03$  und  $\beta = 2380 \pm 520$  s und Blutgefäß:  $k = 0,55 \pm 0,06$  mM,  $\alpha = 0,00 \pm 0,03$  und  $\beta = 640 \pm 50$  s. Für den Fit des Konzentrationsverlaufs im Blutgefäß wurden die ersten zwei Datenpunkte nach  $t = 290$  s nicht mit einbezogen, da sw-DESPOT hier keine plausiblen Ergebnisse lieferte (vermutlich war die Injektion noch nicht abgeschlossen und die lineare Approximation für die  $R_1$ -Änderung über die Zeit nicht gültig). Die Resultate der SSRTFL-Messung waren  $c = 0,027 \pm 0,004$  mM im Tumor und  $c = 0,236 \pm 0,007$  mM im Blutgefäß.

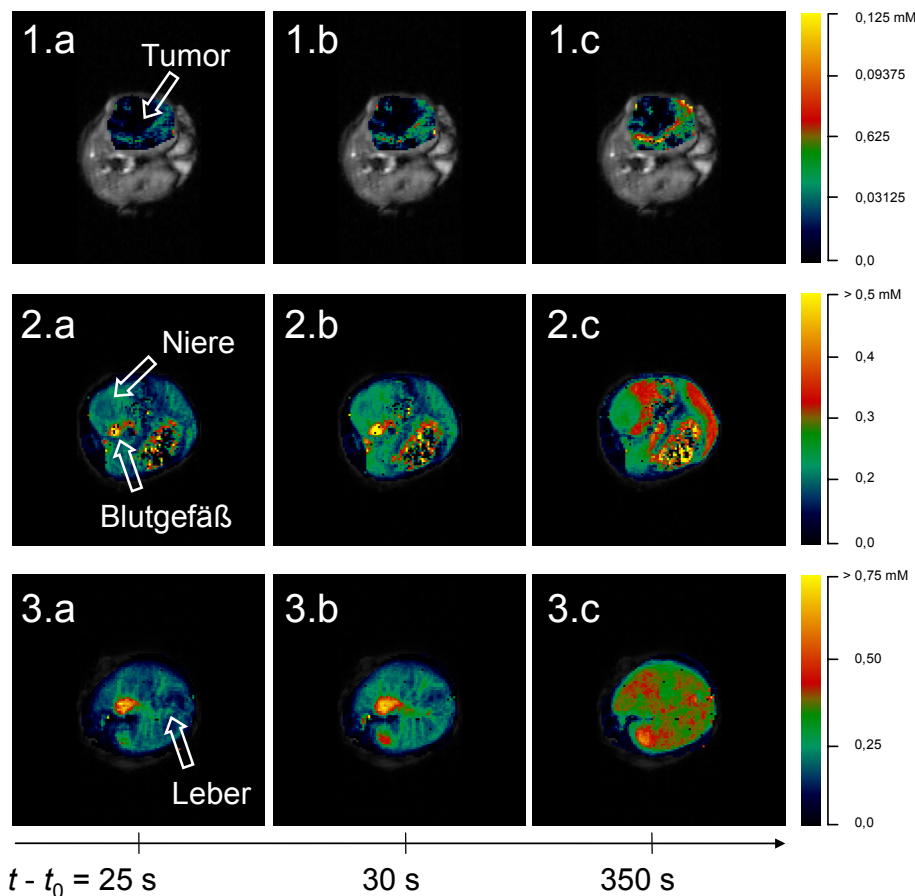


Abb. 34: (1) In einer ROI über den Tumor wurden für  $t - t_0 = 20$  s (a), 30 s (b) und 350 s (c) nach Kontrastmittelgabe aus den  $R_1$ -Werten Konzentrations-Karten bestimmt und einem anatomischen Bild in Farbe überlagert. Entsprechende Konzentrations-Karten für Schichten (2) durch die Nieren und (3) durch die Leber.

Mithilfe von Gl. 2.49 und der Relaxivität des Kontrastmittels von  $r_1 = 27 \text{ (mM s)}^{-1}$  [55] konnten aus den  $R_1$ -Werten pixelweise die in Abb. 34 präsentierten Konzentrations-Karten berechnet werden. In einer ROI über den Tumor (1), einer Schicht durch die Nieren (2) und einer Schicht durch die Leber (3) wurden Konzentrations-Karten 20 s (a), 30 s (b) und 350 s (c) nach Kontrastmittelgabe bestimmt.

Die gemessenen Kontrastmittelkonzentrationen betragen in der Peripherie des Tumors bis zu 0,125 mM, im Innern des Tumors kann auch 350 s nach der Injektion kein Kontrastmittel nachgewiesen werden. Im Blutgefäß (Abb. 34.2) sinkt hingegen die Konzentration des Kontrastmittels während der Messung nicht unter 0,3 mM. Die Konzentration steigt in der Niere über den Messzeitraum kontinuierlich an. Nach 350 s weist sie eine homogene Konzentrationsverteilung des Kontrastmittels von etwa  $c = 0,25$  mM auf. In der Leber steigt die Kontrastmittelkonzentration auf bis zu etwa 0,5 mM an. Die gemessene Verteilung ist sehr inhomogen.

Tab. 7: Mittlere Standardabweichung der gefilterten und normierten SG-Signale von Probanden ( $n = 10$ ) und Mäusen ( $n = 4$ ) als Funktion der Sequenzvariante.

	Standardabweichung des SG-Signal		
	noFC	cFC	sFC
Probanden	$0,46 \pm 0,07$	$0,33 \pm 0,07$	$0,46 \pm 0,08$
Tiere	$0,24 \pm 0,11$	$0,28 \pm 0,14$	$0,25 \pm 0,12$

## 4.4 Selfgating-Messungen

Dieser Abschnitt präsentiert die Ergebnisse der Messungen, die mit den 2D-SG-FLASH-Sequenzen ohne Flusskompensierung (noFC), mit konventioneller (cFC) und mit zeitlich optimierter (sFC) Flusskompensierung erzielt wurden.

### 4.4.1 Messungen am Menschen

Die SG-Daten aus den Messungen an 10 Probanden wurden auf Unterschiede in den SG-Signalen der drei Sequenzvarianten, auf Unterschiede in den vom SG- und vom EKG-Signal abgeleiteten Triggerzeitpunkten und auf den Effekt der Flusskompensation analysiert.

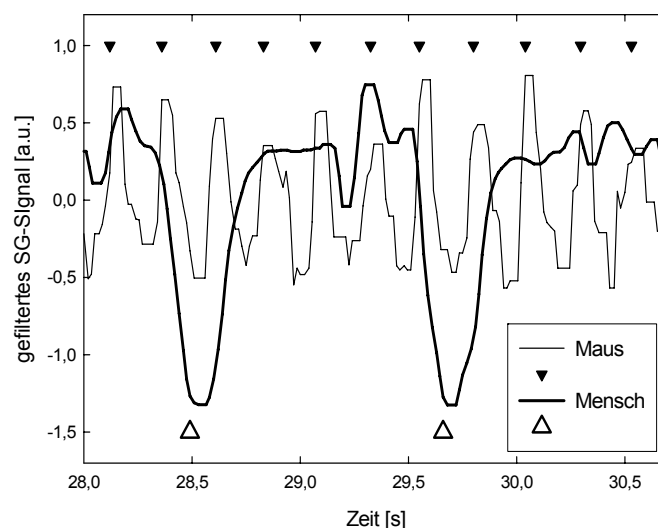


Abb. 35: Ausschnitt aus einem normierten und gefilterten SG-Signal eines Probanden (dicke Linie) und einer Maus (feine Linie). Der Herzzyklus der Maus ist etwa fünfmal schneller als der des Menschen. SG-Triggerereignisse sind mit Dreiecken markiert.

Tab. 8: Mittlere Standardabweichung der Zeitdifferenz zwischen den vom EKG- und vom SG-Signal abgeleiteten Triggerereignissen für alle drei Sequenzvarianten.

Standardabweichung der mittleren Zeitdifferenz [s]		
noFC	cFC	sFC
0,02 ± 0,02	0,11 ± 0,15	0,013 ± 0,005

Der mittlere Herzzyklus der Probanden betrug 600-1400 ms. In Abb. 35 ist ein typischer Ausschnitt eines normierten und gefilterten SG-Signals eines Probanden mit den daraus abgeleiteten Triggerereignissen gezeigt.

Tabelle 7 listet die mittleren Standardabweichungen der SG-Signale für alle Sequenzvarianten auf. Verglichen mit der noFC-Sequenz hat die cFC-Sequenz eine signifikant niedrigere Standardabweichung (gepaarter t-Test:  $p = 0,002$ ). Dagegen sind die Standardabweichungen der noFC- und der sFC-Variante gleich ( $p = 1,0$ ). Die mittlere Zeitdifferenz zwischen EKG- und SG-Triggerereignis variiert sowohl zwischen den Sequenzvarianten als auch zwischen den Probanden (Tab. 8). Die größte Standardabweichung ergibt sich für die cFC-Variante. Bei zwei Probanden konnten bei 49 bzw. 59 EKG-Triggerereignissen keine korrespondierenden SG-Triggerereignisse gefunden werden. Für die verbleibenden Ereignisse ist die Standardabweichung der mittleren Zeitdifferenz 0,39 s. Bei den anderen acht Probanden waren maximal 3 von den etwa 300 SG-Triggerereignissen einer Messung nicht detektierbar. Die beiden anderen Sequenzvarianten lieferten einen sehr zuverlässigen Trigger mit einer mittleren Standardabweichung von 20 ms (noFC) und 5 ms (sFC).

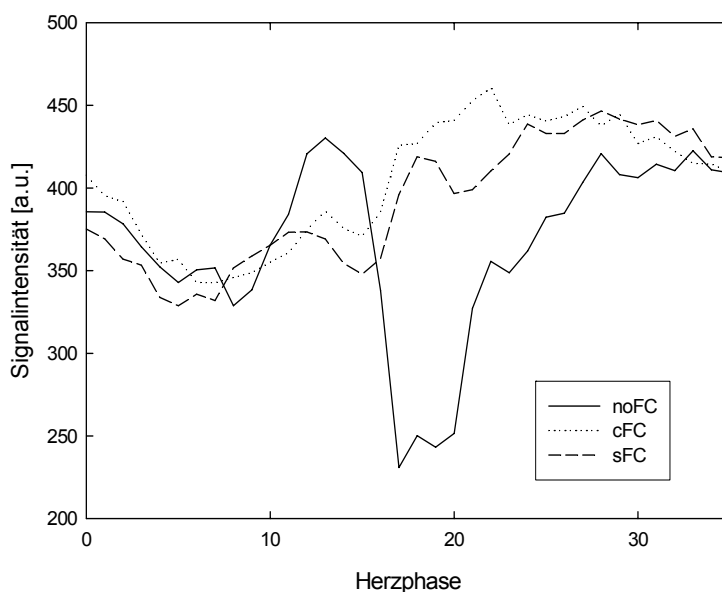


Abb. 36: Signalintensitäten  $S$  der Sequenzvarianten in einer ROI in der linken Herzkammer eines Freiwilligen über die Herzphasen. Die Dauer einer Herzphase beträgt 25 ms.



Tab. 9: Mittelwert  $S_{\text{mean}}$  der Signalintensität über 30 bzw. 6 Herzphasen in einer ROI im Herz von Probanden bzw. Tieren für alle drei Sequenzvarianten. Die Signalintensitäten sind in Prozent der Intensität des jeweiligen noFC-Experiments angegeben.

	$S_{\text{mean}}$ [%]		
	noFC	cFC	sFC
Probanden	100	119 ± 16	115 ± 8
Tiere	100	111 ± 11	110 ± 13

In Abb. 36 ist für einen Probanden die Signalintensität  $S$  in einer ROI in der linken Herzkammer als Funktion der Herzphase aufgetragen. Beide Flusskompensationstechniken ergeben vergleichbare Signalkurven, während die noFC-Daten eine starke Signalreduktion zwischen der 15ten und 25sten Herzphase zeigen. Diese Herzphasen entsprechen der Systole, also der Anspannungs- und Auswurfphase des Herzens.

Die über die ersten 30 Herzphasen gemittelten Signalintensitäten  $S_{\text{mean}}$  sind in Tab. 9 aufgelistet; alle Werte sind auf  $S_{\text{mean}}$  der noFC-Variante normiert. Die Ergebnisse zeigen, dass  $S_{\text{mean}}$  in den flusskompensierten Sequenzvarianten cFC und sFC signifikant ansteigt. Ein gepaarter t-Test zwischen den noFC- und den cFC-/sFC-Werten ergibt  $p = 0,0038 / 0,0001$ .

Abbildung 37 zeigt für alle drei Sequenzvarianten die rekonstruierten MR-Bilder einer Herzphase eines Probanden 500 - 525 ms nach dem EKG-Triggerereignis. Alle Bilder wurden unter normaler Atmung aufgenommen, was die Bewegungsartefakte an der Brustwand erklärt. Die Flussartefakte sind in dem noFC-Bild stark ausgeprägt, und Strukturen innerhalb des Herzens sind kaum zu erkennen. Dagegen ist in den flusskompensierten Aufnahmen die Herzscheidewand von den zwei Herzkammern und den Vorhöfen gut zu differenzieren. Die Flusskompensation reduziert außerdem die Artefakte in Phasenkodierrichtung.

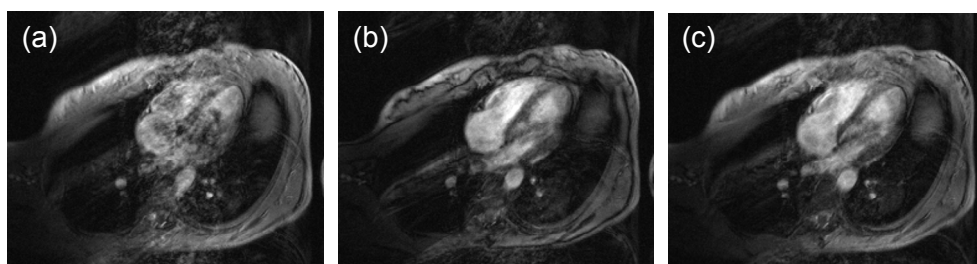


Abb. 37: EKG-getriggerte MR Bilder eines Probanden für die Herzphase 500 - 525 ms nach dem EKG-Triggerereignis. (a) Die noFC-Variante weist starke Flussartefakte auf, Strukturen im Herz sind kaum zu erkennen. Demgegenüber sind (b) in der cFC- und (c) in der sFC-Sequenzvariante die Herzkammern und die Herzscheidewand deutlich abgrenzbar. Die Bilder weisen Bewegungsartefakte durch Atmung auf, da keine Atemtriggerung verwendet wurde.

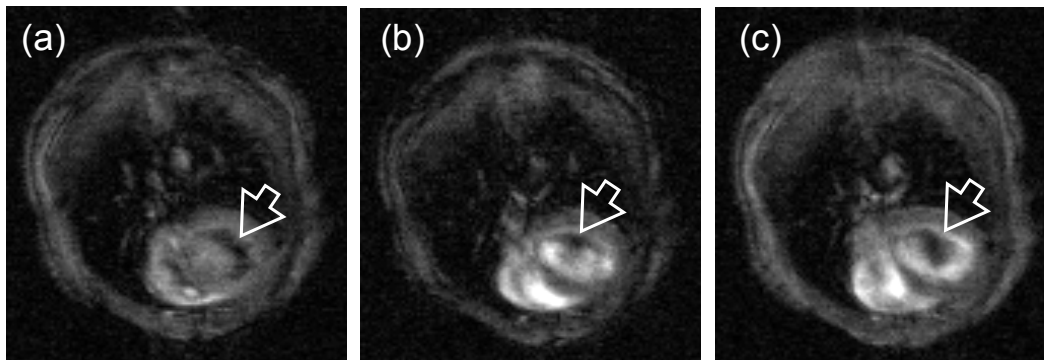


Abb. 38: SG-getriggerte MR Bilder von korrespondierenden Herzphasen einer Maus, die mit (a) der noFC-, (b) der cFC- und (c) der sFC- Sequenzvariante aufgenommen wurden. Beide flusskompensierten Varianten verbessern die Bildqualität, aber Signalverlust durch Signaldephasierungen ist weiterhin sichtbar (Pfeil).

#### 4.4.2 Messungen an Versuchstieren

Die Auswertung des SG-Triggersignals ergab einen mittleren Herzzyklus der Mäuse zwischen 130 und 230 ms. In Abb. 35 ist ein typischer Ausschnitt eines normierten und gefilterten SG-Signals einer Maus dargestellt (feine Linie). Da die bipolaren Kompensationsgradienten etwa 1 ms länger waren als die Kodiergradienten in den anderen Richtungen, sind  $TE$  und  $TR$  der sFC-Sequenz gegenüber der noFC-Sequenz dementsprechend verlängert. Allerdings sind  $TE / TR$  der cFC-Variante um weitere 30 % / 17 % länger als bei der sFC-Variante.

Die Standardabweichungen der SG-Signale aller Sequenzen sind in Tab. 7 aufgelistet. In den Tierexperimenten konnten keine Unterschiede in den Standardabweichungen der Sequenzvarianten beobachtet werden. In Tab. 9 werden die Ergebnisse für die mittlere Signalintensität  $S_{\text{mean}}$  aufgeführt. Die Signalintensitäten für die flusskompensierten Messungen sind höher, allerdings wurden aufgrund der niedrigen Anzahl von Messungen ( $n = 4$ ) keine statistischen Analysen durchgeführt.

Abbildung 38 zeigt MR-Bilder einer Herzphase für jede der Sequenzvarianten. Da die SG-ADC-Daten zur Synchronisation benutzt wurden, mussten die korrespondierenden Herzphasen über die jeweilige Kontraktion des Herzens von Hand ausgewählt werden. In den flusskompensierten Sequenzen ist die Signalintensität zwar erhöht, aber Regionen mit reduziertem Signal sind noch immer zu erkennen. Die sFC-Variante erlaubte für die verwendeten Messparameter ein gegenüber der cFC-Variante um 23 % reduziertes  $TE$ . Im Vergleich zu der nicht flusskompensierten Sequenz war  $TE$  aber verlängert, da die bipolaren Flusskompensationsgradienten 1 ms länger waren als die Bildgebungsgradienten.

## 5 DISKUSSION

In dieser Arbeit wurden Methoden zur Kleintierbildgebung an einem klinischen Ganzkörper-MR-Tomographen entwickelt. Im Folgenden werden die Ergebnisse der Messungen diskutiert.

### 5.1 Hochaufgelöste anatomische Bildgebung

Anhand einer für den klinischen Gebrauch am Menschen eingesetzten TSE-Sequenz wurde demonstriert, welche Modifikationen an Pulssequenzen durchgeführt werden müssen, um auch an Kleintieren die bestmögliche räumliche Auflösung mit einem klinischen Ganzkörper-MR-System erreichen zu können. Zunächst wurden die Anregungsprofile unterschiedlicher HF-Pulse untersucht, um zu entscheiden, welcher Puls in der hochauflösenden TSE-Sequenz verwendet werden soll. Dafür wurden die Profile von drei verschiedenen HF-Pulsformen (Gauss-Pulse, SE-Pulse mit  $TBP = 3,1$  und  $TBP = 4,7$ ) gemessen, charakterisiert und mit dem idealen Rechteckprofil verglichen. Die SE-Pulsform mit dem höheren TBP wies das Anregungsprofil mit den schmalsten Übergangszonen auf (Tab. 5). Die Standardabweichung der Signalintensität im Plateau des SE-Schichtprofils wurde mit zunehmender Pulsdauer kleiner. Damit bewirkt eine Verlängerung der Pulse neben der Möglichkeit, dünnere Schichten anzuregen, auch eine Verbesserung des Anregungsprofils. Allerdings ist mit einer Verlängerung des HF-Pulses eine Verlängerung der Zeitparameter  $TE$  und  $TR$  verbunden. Für die TSE-Sequenz bedeutet dies neben einer längeren Akquisitionszeit auch, dass  $TE$  eventuell nicht mehr kurz genug gewählt werden kann, um einen definierten  $T_1$ -Kontrast zu erzeugen (Abschnitt 2.2.2.1).

Um mit der modifizierten TSE-Sequenz Schichten mit Dicken unter  $250\ \mu\text{m}$  anregen zu können, ohne die Pulsdauer auf über  $8\ \text{ms}$  zu erhöhen, wurden SE-Pulse mit einem  $TBP = 2,6$  und einer Länge von  $t_p = 7680\ \mu\text{s}$  gewählt.

Für die hochauflösende TSE-Sequenz wurde zudem die Beschränkung der Gradientenamplitude aufgehoben, welche normalerweise sicherstellt, dass Schichten in allen möglichen Orientierungen realisierbar sind. Anstelle von  $22\ \text{mT/m}$  konnten somit maximale Gradientenamplituden von  $30\ \text{mT/m}$  genutzt werden. Durch diese Änderungen reduzierte sich die mit der Sequenz zu erreichende minimale Schichtdicke von  $0,7\ \text{mm}$  auf  $240\ \mu\text{m}$ .

Mit dieser minimalen Schichtdicke und einer  $210 \times 210\ \mu\text{m}^2$  Auflösung innerhalb der Schicht wurden *post mortem*  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichtete MR-Bilder einer etwa  $4\ \text{cm}$  großen, neugeborenen Maus aufgenommen (Abb. 27). Strukturen wie das Rückgrat oder das Gehirn sind in der Abbildung deutlich zu erkennen. Allerdings mussten die Messungen aufgrund der hohen Auflösung mit  $200$  bzw.  $350$  Mittelungen durchgeführt werden, um das hohe SNR zu erreichen. Die Gesamtmesszeit betrug pro Kontrast über fünf Stunden.

Bei einer Verdoppelung der linearen Voxeldimensionen verachtfacht sich das empfangende Signal, und die Anatomie des Tieres kann mit nur der Hälfte der Phasenkodierschritte und halb so vielen Schichten abgebildet werden. Dies würde die Gesamtmesszeit insgesamt um einen Faktor 32, also auf etwa 10 Minuten, verringern. Bei dieser Messzeit wären auch Messungen an lebenden Tieren möglich. Wenn ein MR-System mit einer höheren Feldstärke  $B_0$  verwendet wird, z.B. ein klinischer 3 T Ganzkörper-Magnetresonanz-Tomograph, erhöht sich das pro Voxel empfangende Signal nach Gl. 2.11 ebenfalls.

Wird eine lange Messzeit in Kauf genommen, können mit der modifizierten TSE-Sequenz an klinischen Ganzkörper-MR-Systemen neue Einblicke in anatomische Strukturen im Bereich einiger hundert Mikrometer gewonnen werden.

## 5.2 $T_1$ -Bestimmung mit APS-SSRTFL

Es wurde eine SR-turboFLASH-Sequenz mit einer optimierten Sättigungspulsfolge und  $k$ -Raum-Auslese entwickelt, um eine präzise Methode zur schnellen zweidimensionalen  $T_1$ -Bestimmung zur Verfügung zu stellen, die zusätzlich einen verbesserten Bildkontrast bietet. Zunächst wurden Vergleichsmessungen mit einer Standard-Methode (IR-HASTE) durchgeführt. Hierbei zeigte sich eine gute Übereinstimmung der gemessenen  $T_1$ -Werte über einen großen Bereich von etwa 40-3000 ms. In Abb. 28.a sind die mit der APS-SSRTFL gemessenen  $T_1$ -Werte gegen die mit der IR-HASTE gemessenen Werte aufgetragen. Die Steigung der Ausgleichsgeraden weicht um nur 3 % von dem idealen Wert 1 ab.

Die aus den APS-SSRTFL-Messungen bestimmte Relaxivität des Kontrastmittels Magnevist® in Wasser bei Zimmertemperatur von  $r_1 = 4,74 \pm 0,14 \text{ (s} \cdot \text{mM)}^{-1}$  stimmt im Rahmen der Fehlergrenzen sehr gut mit dem Literaturwert  $r_1 = 4,58 \pm 0,03 \text{ (s} \cdot \text{mM)}^{-1}$  für 23°C aus [87] überein.

Um die Effektivität der neuen Sättigungspulsfolge aus fünf aufeinanderfolgenden 90°-Pulsen und der segmentierten  $k$ -Raum-Auslese zu veranschaulichen, wurden Vergleichsmessungen mit einer SSRTFL-Methode mit nur einem Sättigungspuls durchgeführt. Durch einen Fit an Gl. 3.7 wurde der effektiv applizierte Anregungswinkel  $\beta_{\text{eff}}$  bestimmt. Ohne APS war  $\beta_{\text{eff}} = \beta = 68,8^\circ$ . Mit Gl. 3.4 lässt sich daraus der theoretisch durch die Sättigungspulsfolge erwartete Wert berechnen: Er beträgt  $89,7^\circ$ . Die experimentell erreichte Sättigung mit der neuen APS-SSRTFL-Methode betrug  $\beta_{\text{eff}} = 88,5^\circ$ . Sie weicht damit nur um 1 % von dem theoretischen Wert ab. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass Rauschen im  $T_1$ -Fit (Gl. 3.6) nicht berücksichtigt wurde.

In Abb. 29.a und b wird die Verbesserung der Kontrasteigenschaften durch die Segmentierung der  $k$ -Raum-Auslese deutlich. Allerdings bedeutet die wiederholte Anregung eine Erhöhung der Gesamtmesszeit. Durch die Aufteilung der  $k$ -Raum-Auslese auf fünf Segmente verlängerte sich die Datenaufnahme z.B. für  $TS = 100 \text{ ms}$  von 7 s auf 12 s. Bei der Wahl der Segmente muss also ein Kompromiss zwischen der Minimierung der

Gesamtmesszeit und einer erheblichen Verbesserung der Bildqualität durch die Segmentierung (Abb. 29) gefunden werden.

In einem abschließenden Tierexperiment wurden Relaxationszeiten an einer Maus bestimmt (Tab. 6). Da die Relaxationszeiten weitestgehend unabhängig von der jeweiligen Spezies sind [11], werden die Ergebnisse der Messungen an der Maus zum Teil auch mit Messungen am Menschen verglichen. Allerdings muss berücksichtigt werden, dass  $T_1$  stark vom Wassergehalt abhängt. Auch ein Einfluss des Entwicklungsstadiums makromolekularer Strukturen und damit des Alters kann nicht ausgeschlossen werden. Zudem besteht eine Temperaturabhängigkeit von  $T_1$ . Diese Gründe tragen dazu bei, dass die in der Literatur für die Relaxationszeit  $T_1$  angegebenen Werte auch innerhalb einer Spezies stark variieren.

Die in Fett gemessene Relaxationszeit  $T_1 = 257 \pm 39$  ms stimmt gut mit dem in [88] für 27°C berichteten  $T_1 = 245$  ms bei Mäusen überein. In Fettgewebe kann der Einfluss eines variierenden Wassergehalts ausgeschlossen werden. Das im Darm gemessene  $T_1$  ist sehr stark abhängig von dem jeweiligen Darminhalt – also der Nahrung – weshalb ein Vergleich mit anderen Messungen wenig aussagekräftig ist. Die in [11] publizierten  $T_1$ -Werte für Muskelgewebe in Mäusen variieren zwischen 667 und 1111 ms und liegen damit unter dem mit der APS-SSRTFL-Sequenz gemessenen Wert von  $T_1 = 1516 \pm 101$  ms. In [12] wird für Knochenmark beim Menschen eine Relaxationszeit von  $T_1 = 1013 \pm 106$  ms angegeben, was gut mit dem hier erzielten Ergebnis von  $T_1 = 1113 \pm 64$  ms übereinstimmt. Allerdings beinhaltet die entsprechende ROI, in der  $T_1$  bestimmt wurde (Abb. 30.a), neben Knochenmark wahrscheinlich auch Rückenmark und Knochen. Diese Strukturen lassen sich im Einzelnen nicht auflösen. Für die Niere von Ratten wurde in [89]  $T_1 = 690 \pm 30$  ms gemessen. In [12] sind  $T_1$ -Werte für das Nierenmark von  $T_1 = 1320 \pm 76$  ms und für die Nierenrinde von  $T_1 = 966 \pm 41$  ms beim Menschen publiziert. Der in dieser Arbeit bestimmte Wert von  $T_1 = 1211 \pm 42$  ms in einer ROI, die sowohl Nierenmark als auch Nierenrinde einschließt, stimmt mit den Messungen am Menschen in [12] sehr gut überein.

### 5.3 Dynamische $T_1$ -Bestimmung mit sw-DESPOT

Die DESPOT-Technik wurde mit einer Gleitfenster-Rekonstruktion kombiniert, um nach der Injektion von Kontrastmittel die  $R_1$ -Dynamik in einem Volumen mit einer hohen zeitlichen Auflösung zu messen. Aus den  $R_1$ -Werten können Konzentrations-Zeit-Kurven und -Karten berechnet werden, um die Aufnahme des Kontrastmittels in Tumoren und Organen zu messen (z.B. für Perfusionsstudien).

In einem ersten Schritt wurden die Flipwinkel für die DESPOT-Methode mithilfe einer numerischen Simulation optimiert. Der Flipwinkelsatz, der in der kleinsten Differenz zwischen den Eingangswerten für  $R_1$  und den aus verrauschten Signalintensitäten mit DESPOT berechneten  $R_1$ -Werten resultierte, bestand aus mehreren sehr kleinen Flipwinkeln (5°, 15°, 20°, 25°, 30°) und nur einem hohen (85°). Kleine Flipwinkel bedeuten

eine hohe Signalamplitude (der Ernst-Winkel für den untersuchten  $R_1$ -Bereich liegt zwischen  $6^\circ$  und  $33^\circ$ ) und der hohe Flipwinkel stabilisiert den linearen Fit.

In Simulationen wurde die Stabilität des sw-DESPOT-Algorithmus gegenüber Rauschen,  $B_1$ -Feldinhomogenitäten und dem *partial volume effect* untersucht. In allen Simulationen wurde eine Sechsergruppierung der berechneten  $R_1$ -Werte beobachtet. Der Grund für diese mit der Anzahl der unterschiedlichen Flipwinkel korrelierende Gruppierung ist die starke Abhängigkeit des SNR vom jeweiligen Flipwinkel: Bei großen Flipwinkeln wird das FLASH-Signal sehr klein, was ein kleines SNR zur Folge hat. Darum beeinflussen diese Datenpunkte die Präzision des Fits anders als die Datenpunkte, die mit einem Flipwinkel nahe dem Ernst-Winkel akquiriert werden. Um diese Beschränkung aufzuheben, sollte Rauschen bei der Fit-Prozedur berücksichtigt werden. Allerdings bedeutet dies einen weiteren Fit-Parameter, was zu Singularitäten während der Matrixinversion im Marquardt-Levenberg-Algorithmus führen kann. Alternativ wäre es auch möglich, das Rauschen in einer separaten ROI im MR-Bild zu messen und als festen Parameter für die Fit-Prozedur zu verwenden.

In den Simulationen zu den  $B_1$ -Feldinhomogenitäten wurden zwei verschiedene Szenarien getestet. Der Effekt einer falschen Abstimmung des Senders wurde simuliert, indem alle Flipwinkel um den gleichen Faktor skaliert wurden. Das Resultat zeigte eine systematische Abweichung der  $R_1$ -Kurve. Da solche Inhomogenitäten des  $B_1$ -Feldes oft vorhanden sind (z.B. wenn Sende-Empfangs-Spulen verwendet werden), sind sie eine wichtige Fehlerquelle bei der  $R_1$ -Messung mit DESPOT. Diese Fehlerquelle kann durch eine  $B_1$ -Kalibrierung und eine entsprechende Korrektur bei der Auswertung reduziert werden. Wenn die HF-Anregung eine akzeptable Homogenität bietet, wie im Fall von 3D Sequenzen und in den zentralen Regionen der HF-Spule, kann die DESPOT-Technik auch ohne eine Korrektur verwendet werden. Wird z.B. eine Abweichung der Homogenität des  $B_1$ -Feldes von nur 5 % erreicht, stimmen die ermittelten  $R_1$ -Werte in der Simulation besser als 10 % mit den vorgegebenen überein (Abb. 31.b).

In einem zweiten Szenario wurde der höchste Flipwinkel von  $85^\circ$  auf  $80^\circ$  verringert, um einen Abschneideeffekt bei der Überschreitung der maximalen Sendeleistung zu simulieren. In dieser Simulation wich jeder sechste Wert stark von der wahren  $R_1$ -Kurve ab. Solche Effekte können allerdings leicht vermieden werden, wenn vor der Messung überprüft wird, ob das HF-System alle Flipwinkel realisieren kann. Besonders bei Sende-Empfangs-Spulen für Kleintiere ist der Abschneideeffekt kein Problem, da, um die HF-Pulse zu generieren, im Vergleich mit der in den Tomographen integrierten *body coil* nur sehr kleine Spannungen benötigt werden.

In heterogenem Gewebe kann der *partial volume effect* auftreten, wenn ein Voxel Gewebe mit unterschiedlichen Relaxationseigenschaften enthält. In der Simulation dieses Effekts führte die sw-DESPOT-Methode zu einem gemittelten  $R_1$ -Verlauf. Allerdings zeigte diese Kurve wieder die Sechsergruppierung der Daten, was auf die Nichtlinearität zwischen  $R_1$  und dem Flipwinkel zurückzuführen ist. Um den *partial volume effect* aus-

zuschließen, sollte die Schichtdicke adäquat gewählt und Auswertungen in der Nähe von Gewebegrenzen vermieden werden.

Um die Präzision von DESPOT-Messungen für das anschließende Tierexperiment zu testen, wurden  $R_1$ -Vergleichsmessungen zwischen DESPOT und APS-SSRTFL durchgeführt. In Abb. 32.a sind die Ergebnisse der beiden Messungen gegeneinander aufgetragen. Die Steigung einer Ausgleichsgeraden weicht um nur 4 % vom Idealwert 1 ab, und die Ausgleichsgerade schneidet innerhalb ihres Fehlers den Ursprung. Damit konnte gezeigt werden, dass DESPOT mit der Referenzmethode gut übereinstimmende Ergebnisse für  $R_1$  liefert. Auch die Bestimmung der Relaxivität des Kontrastmittels Magnevist® in Wasser lieferte innerhalb der Standardabweichung für beide Methoden identische Resultate. Erklärungen für die Differenz zu der in Abschnitt 4.2.1 bestimmten Relaxivität könnten die Temperaturabhängigkeit der Relaxivität sein sowie die Tatsache, dass für die Relaxivitätsbestimmung unterschiedliche Konzentrationen des Kontrastmittels verwendet wurden. Möglicherweise lag über den großen Konzentrationsbereich kein perfekt linearer Zusammenhang zwischen  $R_1$  und der Konzentration (Gl. 2.49) mehr vor.

Die sw-DESPOT-Methode wurde im Tierexperiment getestet. Die Referenzmessung am Ende der  $R_1$ -Dynamik mit der SRTFL-Methode ergab mit den sw-DESPOT-Messungen gut übereinstimmende Ergebnisse. Im Tumorgewebe reicherte sich das Kontrastmittel wie erwartet an. In großen Blutgefäßen stieg die Konzentration nach der Kontrastmittelinjektion stark und sank danach - aufgrund der Verdünnung des Kontrastmittels im Blut und der Aufnahme von Kontrastmittel in andere Organe - exponentiell ab. Dies spiegelt sich auch in der Anpassung an die Gammaverteilungsfunktion wider: Im Tumor dominiert der Anstieg der Konzentration ( $\beta$  ist groß), wohingegen im Blutgefäß der Exponentialterm stärker ins Gewicht fällt ( $\alpha$  ist sehr klein). Im Zentrum des Tumors konnte auch nach mehreren Minuten kein Anstieg der Kontrastmittelkonzentration beobachtet werden. Da es sich um ein intravasales Kontrastmittel handelt, deutet dies auf eine sehr geringe Dichte von aktiven Blutgefäßen im Tumorzentrum hin, was ein Zeichen für eine Nekrose ist. In der Niere war zuerst ein Anstieg der Kontrastmittelkonzentration in der Nierenrinde (Cortex), später auch im Nierenmark (Medulla) zu beobachten. Die in der Leber beobachtete Konzentration war höher als die in der Niere. Dies bestätigt, dass das Kontrastmittel hauptsächlich über die Leber, jedoch teilweise auch renal, also über die Nieren, filtriert wird [56].

Die sw-DESPOT-Methode setzt voraus, dass die Konzentrationsänderungen über die Breite des Gleitfensters linear approximiert werden können. Schnelle Änderungen der Konzentration, wie sie beispielsweise während der Injektion eines Kontrastmittels in den Blutgefäßen auftreten, lassen sich demzufolge also nicht messen. Die beiden ersten Datenpunkte in Abb. 33.a wurden aus Messdaten berechnet, die noch während der Injektion aufgenommen wurden. Dies erklärt, warum die ersten zwei  $R_1$ -Fits im Blutgefäß unrealistische Werte liefern. Schon bevor in anderen Organen das Kontrastmittel nachweisbar ist, müsste die Konzentration in den Blutgefäßen stark ansteigen.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass mit der sw-DESPOT-Methode  $R_1$ -Änderungen während einer Kontrastmittelstudie in einem Volumen gleichzeitig mit einer guten Präzision (indem mehrere unterschiedliche Flipwinkel benutzt werden) und einer hohen zeitlichen Auflösung (d.h. einer zeitlichen Auflösung, die der Dauer der Akquisition nur eines Datensatzes entspricht) beobachtet werden können, wenn keine zu schnellen Konzentrationsänderungen vorliegen.

## 5.4 Selfgating-Messungen

Es wurde die zeiteffiziente sFC-Technik zur Flusskompensation für eine 2D FLASH SG-Sequenz vorgestellt. Diese sFC-Methode wurde mit zwei anderen SG-Sequenzvarianten verglichen: einer ohne Flusskompensation (noFC) und einer mit der konventionellen, seriellen Flusskompensation (cFC).

Die Echozeit  $TE$  von sFC war bei den Tierexperimenten um 23 % geringer als die Echozeit von cFC. Im Vergleich mit der noFC-Variante verlängerten sich die Parameter  $TE$  und  $TR$  allerdings, da die Dauer der bipolaren Flusskompensationsgradienten die der Bildgebungsgradienten um etwa 1 ms überstieg. Generell ist die Dauer und Amplitude der bipolaren Gradienten eine komplizierte Funktion der Hardware-Parameter  $G_{\max}$  und  $s_{\max}$  sowie der Protokollparameter wie z.B. FOV, Matrixgröße und Schichtdicke, die das zu kompensierende erste Moment beeinflussen. Trotzdem konnte mit der vorgestellten sFC-Technik immer eine kürzere Gradientenschaltung erreicht werden als mit der cFC-Technik.

In den MR-Bildern der Probanden (Abb. 37) zeigten sich starke Geisterartefakte, die zum Teil wichtige anatomische Strukturen verdeckten. Im Prinzip könnte das SG-Signal auch genutzt werden, um diese Atemartefakte zu reduzieren [45]. Um ein retrospektives Atemgating zu realisieren, wird Bildinformation für alle Phasen des Atemzyklus benötigt. Dies würde eine signifikante Verlängerung der Akquisitionszeit bedeuten [90]. Die Analyse der Flusskompensation wurde durch die Geisterartefakte allerdings nicht beeinflusst. Die Verbesserung der Bildqualität durch die Flusskompensation war eindeutig sichtbar.

In den Probandenmessungen waren die Sequenzparameter nicht geeignet für die klinische Routine. In den vorgestellten Experimenten wurden die Sequenzparameter absichtlich so gewählt, dass die Bilder empfindlich auf Fluss reagierten und somit der Effekt der Flusskompensation demonstriert werden konnte. Mit einer Echoasymmetrie von 12 %, maximalen Gradientenamplituden und minimalen Rampenzeiten sowie optimierten HF-Pulsen konnte  $TE$  auf 3,0 / 4,2 / 3,6 ms für noFC / cFC / sFC reduziert werden. Dies wäre für einen klinischen Gebrauch akzeptabel.

Das SG-Signal der sFC-Variante zeigte sowohl bei den Probanden als auch bei den Tieren eine höhere Standardabweichung als das SG-Signal der cFC-Variante. Die Standardabweichung des SG-Signals wurde als ein Maßstab für die Sensitivität auf Herzbewegung interpretiert, da die SG-Daten das räumliche Mittel des MR-Signals in der



Nachbarschaft der Spule sind. Damit zeichnet sich das sFC-Verfahren gegenüber dem cFC-Verfahren zusätzlich durch eine erhöhte Empfindlichkeit auf kardiale Bewegungen aus. Dies war vorauszusehen, da das erste Gradientenmoment während der Akquisition der SG-Daten bei sFC (anders als bei cFC) noch nicht kompensiert ist. Dadurch kann das MR-Signal von bewegten Spins im Herzen destruktiv interferieren. Dieses so genannte *intravoxel dephasing* hängt stark von den unterschiedlichen Flussgeschwindigkeiten während der Systole und Diastole ab.

Beim Vergleich der SG- und EKG-Triggersignale der Probandenmessungen fiel auf, dass der mittlere Zeitunterschied zwischen den Triggerereignissen nicht konstant ist, sondern sich mit der Sequenzvariante und dem jeweiligen Probanden ändert. Dies ist ein grundsätzlicher Nachteil der SG-Technik, da der SG-Trigger nicht einem bestimmten Zeitpunkt im Herzzyklus wie z.B. der R-Zacke zugeordnet werden kann. Während der Zeitunterschied innerhalb einer Messung bei noFC und sFC sehr stabil war, überschritt die Standardabweichung der Differenz zum Mittelwert bei cFC in einigen Messungen 1/10 der Länge des gesamten Herzzyklus. Dies verdeutlicht noch einmal, dass sich aus nicht-flusskompensierten SG-Daten ein zuverlässigerer Trigger als aus flusskompensierten SG-Daten ableiten lässt, da es durch Dephasierungseffekte zu stärkeren Signalmodulationen kommt.

In der Auswertung der Probandenmessungen wurde das EKG-Signal als Goldstandard benutzt. Wie in Abschnitt 2.2.4 diskutiert, ist eine EKG-Triggerung insbesondere bei Kleintieren während der MR-Bildgebung problematisch. Beim Menschen ist das Spannungssignal des EKG größer und in Kombination mit einer geeigneten Sequenz funktioniert die EKG-Triggerung in den meisten Fällen exakt. Außerdem waren alle Probanden gesund und somit kann angenommen werden, dass der EKG-Trigger eine präzise Referenz lieferte.

Die Bildqualität der drei Sequenzvarianten wurde nicht mit einer klinischen Standardsequenz zur Herzbildgebung wie z.B. der EKG-getriggerten CINE trueFISP unter Atemanhaltetechnik verglichen, da der Bildkontrast von trueFISP und FLASH-Sequenzen sehr unterschiedlich ist. Ebenso wenig wurde ein Vergleich zwischen einer Atemanhaltetechnik und den 2D FLASH SG-Akquisitionen bei freier Atmung angestellt, da dies vor allem Informationen über die Atemartefakte liefern würde. Das Ziel der Messungen war aber die Untersuchung von Signalvariationen aufgrund des Blutflusses. Die Akquisitionszeit von einigen Minuten macht die 2D FLASH-Bilder empfindlich auf grobe Patientenbewegungen, wohingegen die klinisch verwendeten Messprotokolle in Atemanhaltetechnik nicht von solchen Bewegungen beeinflusst werden. Aus diesem Grund ist ein Voxel-zu-Voxel-Vergleich dieser MR-Bilder schwierig zu realisieren. Es zeigte sich aber, dass die mittlere Signalintensität  $S_{\text{mean}}$  eine gute Messgröße für die Effektivität der Flusskompensation darstellt. Bei den Probanden reduzierte sich die Signalintensität ohne Flusskompensation während der besonders bewegungsreichen Herzphasen erheblich. Mit einer Flusskompensation erster Ordnung war die mittlere Signalintensität über den gesamten Herzzyklus höher (Tab. 8).

In den Tierexperimenten konnte ebenfalls eine Zunahme von  $S_{\text{mean}}$  beobachtet werden, allerdings war die Anzahl der Versuchstiere zu klein, um eine statistische Signifikanz ableiten zu können. Die MR-Bilder zeigen, dass die Regionen mit flussbedingten Signalverlusten durch die Flusskompensation zwar nicht verschwinden, aber in ihrer Größe reduziert werden. Die realisierten Flusskompensationen sind erster Ordnung, d.h. sie korrigieren nur die geschwindigkeitsabhängige Phase, nicht aber die Terme höherer Ordnung wie Beschleunigungen. Effekte von Termen höherer Ordnung zeigten sich besonders in Kleintieren, da die limitierte Gradientenstärke des Ganzkörpersystems zu längeren Echozeiten führte. Darum blieben die Regionen mit den Signalverlusten bei den Tieren bestehen und konnten durch die Flusskompensationen lediglich verkleinert werden. Eine Lösung dieses Problems bieten spezielle Gradienteneinsätze [91] mit  $G_{\text{max}} \geq 80 \text{ mT/m}$ .

Konventionell wird die gleichzeitige Kompensierung des nullten und des ersten Moments der Schichtselektions- und Auslesegradienten mithilfe zweier zusätzlicher Gradienten realisiert [92]. Während der Schaltung dieser Gradienten bildet sich ein Echo (d.h. ein Nulldurchgang des nullten Moments) aus, das prinzipiell auch genutzt werden könnte, um SG-Daten aufzunehmen. Eine solche Umsetzung bedeutet aber eine Einschränkung in der Wahl der Empfängerbandbreite, da SG-Daten nur aufgenommen werden können, während gleichzeitig Gradienten aktiv sind. In sFC werden die SG-Daten hingegen ohne gleichzeitige Gradientenaktivität akquiriert. Aus diesem Grund stellen alle SG-Datenpunkte das tatsächliche räumliche Mittel des MR-Signals dar, und das SG-SNR kann durch die Mittelung mehrerer SG-Datenpunkte erhöht werden.

Die Experimente veranschaulichen mehrere Vorteile der sFC-Technik: Zunächst reagiert das SG-Signal bei sFC empfindlicher auf physiologische Bewegungen und ist deswegen besser geeignet als das SG-Signal des cFC-Verfahrens, um einen Trigger abzuleiten. Außerdem reduzieren sich bei sFC die minimale Länge der Sequenzparameter  $TE$  und  $TR$  und somit die Akquisitionszeit. Dies reduziert wiederum Bewegungsartefakte höherer Ordnung. Mit den SG-Sequenzen war es möglich, zeitlich aufgelöste Bilder des Herzens sowohl von Probanden als auch von Kleintieren an einem klinischen Ganzkörper-MR-Tomographen aufzunehmen.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

In der vorliegenden Arbeit wurden MR-Messverfahren für die Untersuchung von Kleintieren an einem klinischen 1,5 T Ganzkörper-MR-Tomographen entwickelt, der mit einer speziellen Spule für die Kleintierbildgebung ausgestattet wurde. In den letzten Jahren werden Kleintierstudien zunehmend mit MRT durchgeführt, da hiermit nicht-invasiv Schnittbilder mit hervorragendem Weichteilkontrast in beliebiger Orientierung gewonnen werden können. So kann oft auf die histologische Untersuchung beispielsweise in der Tumordiagnostik verzichtet werden, da die Charakterisierung der Tumore anhand von MR-Bildern möglich ist. Die Nutzung von klinischen Systemen bietet viele Vorteile gegenüber der Nutzung dedizierter Ultra-Hochfeld-Kleintiersysteme, so vor allem die bessere Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen. Sie stellt aber wegen der niedrigeren Feld- und Gradientenstärken eine Herausforderung dar. Die Durchführbarkeit solcher Messungen konnte jedoch in den letzten Jahren schon in mehreren Studien nachgewiesen werden [93-96].

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf drei für die Kleintierbildgebung relevante Bereiche:

- hochaufgelöste anatomische Bildgebung,
- Bestimmung der Relaxationszeit  $T_1$ ,
- Optimierung der Kompensation von physiologischen Bewegungen ohne zusätzliche Hardware mithilfe der *Selfgating*-Technik.

Im ersten Teil der Arbeit wurde demonstriert, welche räumliche Auflösung an einem klinischen System erreicht werden kann. Dazu wurde beispielhaft eine klinische TSE-Sequenz so modifiziert, dass zum einen - unter Einbuße der Möglichkeit, Schichten in alle Orientierungen zu kippen - die Gradientenamplitude des MR-Systems voll ausgenutzt werden kann. Zum anderen wurden die Anregungspulse so modifiziert, dass die für die Kleintierbildgebung notwendigen dünnen Schichten ( $d < 1 \text{ mm}$ ) angeregt werden können. Mit dieser Sequenz wurden *post mortem*  $T_1$ - und  $T_2$ -gewichtete Bilder einer neu geborenen Maus mit einer räumlichen Auflösung von  $240 \times 210 \times 210 \text{ }\mu\text{m}$  aufgenommen. Die modifizierte Sequenz wird derzeit in ein so genanntes *Works-in-Progress*-Paket der Firma Siemens integriert, um sie Anwendern zugänglich zu machen, die an ihrem klinischen MR-System Kleintierbildgebung durchführen wollen.

Das zweite Ziel der Arbeit bestand darin, Methoden zur  $T_1$ -Bestimmung zur Verfügung zu stellen. Hierfür wurden zwei Verfahren entwickelt: Das erste Verfahren, die *Segmented Saturation Recovery turboFLASH* mit aperiodischer Sättigung (APS-SSRTFL), bietet eine schnelle und von Anregungsfeldinhomogenitäten weitgehend unabhängige Alternative zu herkömmlichen *Inversion Recovery*-Verfahren. Um eine optimale Sättigung der Magnetisierung zu erreichen, erfolgt die Präparation in der APS-SSRTFL-Sequenz mit fünf aufeinanderfolgenden  $90^\circ$ -Pulsen. Eine segmentierte und zentral umgeordnete  $k$ -Raum-Auslese verbessert zudem die Qualität und die Kontrasteigenschaften des resul-

tierenden MR-Bildes. Anhand von Vergleichsmessungen und der Relaxivitätsbestimmung eines klinischen Kontrastmittels wurde gezeigt, dass diese neue Methode sehr gut mit der Standardmethode übereinstimmende Ergebnisse für  $T_1$  liefert. Diese Sequenz wird am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) für klinische Studien angewendet [97] und auch an kooperierende universitäre Partner weitergegeben.

Die zweite Methode zur Messung der  $T_1$ -Zeit ermöglicht eine Bestimmung der Relaxationszeit innerhalb eines Volumens während einer Kontrastmittelstudie. Hierzu wurde die *driven-equilibrium single-pulse observation of  $T_1$*  (DESPOT)-Methode modifiziert. DESPOT benötigt zur  $T_1$ -Berechnung Datensätze mit unterschiedlichen Anregungswinkeln, woraus lange Messzeiten resultieren. Um die zeitliche Auflösung zu erhöhen, wurde die Methode mit einem Gleitfenster (*sliding window*, sw) kombiniert, so dass eine Zeitauflösung in der Rekonstruktion erzielt werden kann, die der Aufnahmezeit eines einzelnen Datensatzes entspricht. In Messungen an Mäusen konnte mit dieser sw-DESPOT-Methode die Konzentrationsverteilung eines intravenös injizierten Kontrastmittels in einem großen Volumen mit einer Zeitauflösung von 10 s überwacht werden [98, 99]. Da die DESPOT-Methode empfindlich auf Inhomogenitäten des Anregungsfeldes reagiert, soll das neu entwickelte sw-DESPOT-Verfahren in Zukunft mit einer geeigneten Methode zur Korrektur solcher Inhomogenitäten kombiniert werden.

Der dritte Teil dieser Arbeit beschäftigte sich mit der Messung und der Kompensation der Herzbewegung. Das dafür verwendete *Selfgating*-Verfahren erlaubt eine Bewegungskompensation über das MR-Signal selbst. In den Messungen zeigten sich in den 2D FLASH-Bildern des Herzens von Kleintieren starke Flussartefakte. Daher wurde eine optimierte Flusskompensation entwickelt. Im Gegensatz zu herkömmlichen Methoden der Flusskompensation verursacht die neuartige Flusskompensation mit bipolaren Gradienten keine oder nur eine geringe Verlängerung der ursprünglichen Sequenz. Zudem ist es mit dieser Methode möglich, nur den Fluss in den Bilddaten und nicht in den zur Erzeugung des Triggersignals verwendeten Daten zu kompensieren. In Vergleichsmessungen konnte gezeigt werden, dass sich aus diesen nicht-flusskompensierten Daten ein zuverlässigerer Trigger generieren lässt. Die *Selfgating*-Sequenz mit der optimierten Flusskompensation bietet somit die Möglichkeit, flusskompensierte MR-Bilder verschiedener Herzphasen zu akquirieren, ohne dafür zusätzliche Hardware wie ein EKG-System zu nutzen [100, 101]. Zukünftig soll die Methode in die Bildberechnung am MR-Tomographen integriert werden, um dem Anwender die Nutzung der flusskompensierten *Selfgating*-Sequenz zu erleichtern. Zudem ließe sich auch eine Korrektur der Atembewegung über das *Selfgating*-Signal realisieren, was allerdings die Gesamtmesszeit verlängern würde, da hierzu insgesamt mehr Daten benötigt werden.

Zusammenfassend steht mit den entwickelten Messsequenzen ein Paket zur Verfügung, mit dem MR-Untersuchungen am Kleintier an einem klinischen Ganzkörper-MR-System durchgeführt werden können. Neben der anatomischen Bildgebung bietet dieses Paket mit der APS-SSRFL-Sequenz eine genaue Bestimmung der Relaxationszeit  $T_1$ . Während einer Kontrastmittelstudie kann die Konzentrationsverteilung des Kontrastmittels dynamisch mit sw-DESPOT über das ganze Tier überwacht werden. Außerdem las-

sen sich mit dem flusskompensierten 2D-FLASH *Selfgating*-Verfahren dynamische Bilder des Herzens ohne zusätzliche Hardware erzeugen.

Mit dem in dieser Arbeit entwickelten MR-Sequenz-Paket steht somit ein neues Hilfsmittel für die vorklinische Forschung an Kleintieren zur Verfügung.



# ANHANG A.1: Technische Daten des MAGNETOM

## Symphony

Im Folgenden werden kurz die technischen Details des MR-Systems aufgeführt, das für alle Messungen in dieser Arbeit eingesetzt wurde. Eine ausführliche Beschreibung der Komponenten des Tomographen findet sich in [102].



Abb. A.1: MAGNETOM Symphony

### Magnet

- Kompakter 1,5 T Magnet (Länge: 160 cm)
- Innendurchmesser: 60 cm
- Magnetgewicht inkl. Helium ca. 4050 kg
- Großes DSV (*diameter spherical volume*) mit hoher Homogenität über 50 cm

### Gradienten

- Maximale Gradientenfeldstärke: 30 mT/m
- Maximale Gradientenanstiegsrate: 125 T/m/s
- Bildfeld (FOV): bis zu 50 cm für Ganzkörperuntersuchungen
- Kompakte, wassergekühlte Gradientenverstärker in *solid-state*-Technologie für ein minimales  $TR$  von 1,8 ms und ein minimales  $TE$  von 0,8 ms bei einer  $256^2$  Matrix

### Spulenkonzzept

- Bis zu 16 zirkular polarisierte Spulenelemente von bis zu 8 verschiedenen integrierten IPA (*Integrated Panoramic Array*) erlauben es, bis zu 8 Spulen gleichzeitig einzusetzen.
- *Integrated Panoramic Positioning* (IPP) ermöglicht eine fernbedienbare Patientenpositionierung über die MR-Konsole in Kombination mit automatischer Tischverschiebung.

### Computer

Softwareplattform *syngo* für die medizinische Anwendungen bei allen bildgebenden Modalitäten. Bildrekonstruktionsrechner mit Pentium4 / 2,2 GHz Bildprozessor kombiniert mit einem Pentium4 Rechner mit 2 CPUs / 2,2 GHz und 2 GB Arbeitsspeicher für die Arbeitsplattform.

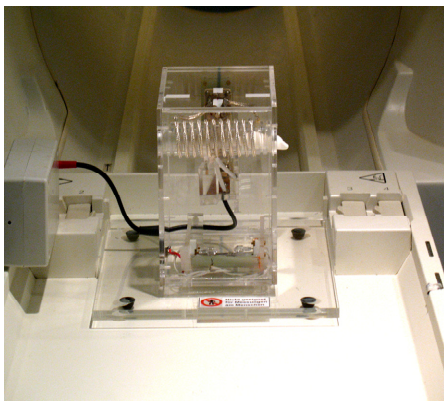
## ANHANG A.2: Hochfrequenzsystem

Das Hochfrequenzsystem erzeugt die gepulste HF-Leistung für die Anregung der Kernresonanz (Sendespulen) und empfängt die aus dem Objekt zurückkehrenden Signale (Empfangsspulen). Um ein möglichst hohes SNR der Messungen zu erzielen, werden die Empfangsspulen nahe an das Untersuchungsobjekt herangebracht, um damit den Füllfaktor

$$\eta = \frac{\int_{V_0} B_1^2 dV}{\int_{V_{\text{coil}}} B_1^2 dV}$$

der Spulen zu erhöhen. Der Füllfaktor stellt das gewichtete Verhältnis des Messobjektvolumens  $V_0$  zum Empfangsspulenvolumen  $V_{\text{coil}}$  dar. In dieser Arbeit wurden zum einen Messungen mit einer speziellen Sende-Empfangs-Spule durchgeführt, deren Geometrie an den Mäusekörper angepasst ist (Abb. A.2) und die im DKFZ gefertigt wurde. Zum anderen wurden reine Empfangsspulen in Kombination mit der in den Tomographen fest integrierten Ganzkörperspule (*body coil*) als Sendespule verwendet. Als Empfangsspulen dienten eine Kopf-Array-Volumenspule (Abb. A.3) und ein Oberflächenspulensatz (Abb. A.4). Der Oberflächenspulensatz bestand aus einer anterioren und einer posterioren Rumpfspule.

(a)



(b)



Abb. A.2: (a) Eine am DKFZ gebaute Sende-Empfangs-Kleintierspule, die (b) auf der Patientenliege eines klinischen Ganzkörper-MR-Tomographen positioniert ist. Der innere Durchmesser der Spule beträgt 26 mm. Sie ist 100 mm lang.



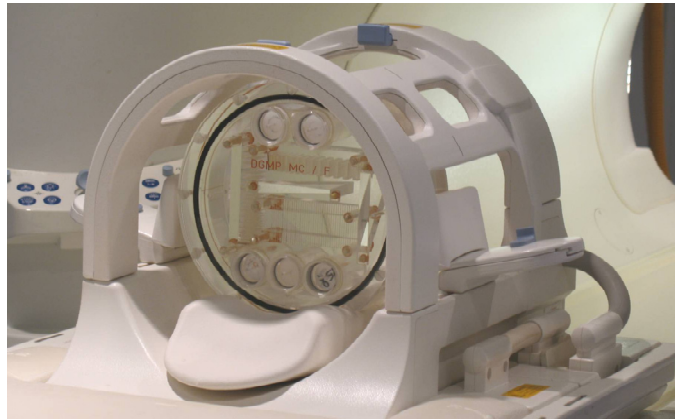


Abb. A.3: Die Kopfspule mit einem Auflösungsphantom (Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik; DGMP).



Abb. A.4: Die Oberflächenspule anterior (links), die an einem Probanden positioniert wurde, und die in die Patientenliege integrierte Oberflächenspule posterior (rechts).

## ANHANG A.3: Berechnung der Flusskompensationsgradienten für sFC

Der bipolare Gradientenzug soll ein bestimmtes erstes Moment  $-m_1$  aufweisen, welches das erste Moment  $m_1$  aller anderen Gradienten auf der jeweiligen Gradientenachse kompensiert.

Das nullte Moment der bipolaren Gradienten verschwindet. Nach Abschnitt 2.2.3 ist darum das erste Moment unabhängig von der Wahl des Zeiter sprungs. Daher wird  $t_0 = 0$  gewählt. Zudem wird die Rampenanstiegszeit  $\Delta R$  immer minimal gewählt, d.h. mit der maximalen Rampenanstiegsrate  $s_{\max}$  realisiert:  $\Delta R = G_0/s_{\max}$ . Unter (a) wird die zur Kompensation notwendige Gradientenamplitude von bipolaren Gradienten ohne Plateau berechnet. Lässt sich mit diesen das erste Moment nicht ausgleichen, weil die notwendige Gradientenamplitude die maximale Gradientenamplitude des MR-Systems übersteigt, wird in (b) die Plateauzeit von bipolaren Gradienten mit maximaler Gradientenamplitude berechnet.

a) Annahme:  $\Delta P = 0$

Nach Gl. 2.47 ergibt sich für den Gradientenzug damit

$$m_1 = \frac{G_0}{2} \cdot \Delta R \cdot (2 \cdot \Delta R) - \left( \frac{G_0}{2} \cdot \Delta R \cdot (2 \cdot 2 \cdot \Delta R + 2 \cdot \Delta R) \right) = -2 \cdot G_0 \cdot \Delta R^2 = -2 \cdot G_0 \cdot \left( \frac{G_0}{s_{\max}} \right)^2$$

$$\Rightarrow G_0 = \sqrt[3]{\frac{1}{2} \cdot (-m_1) \cdot s_{\max}^2}$$

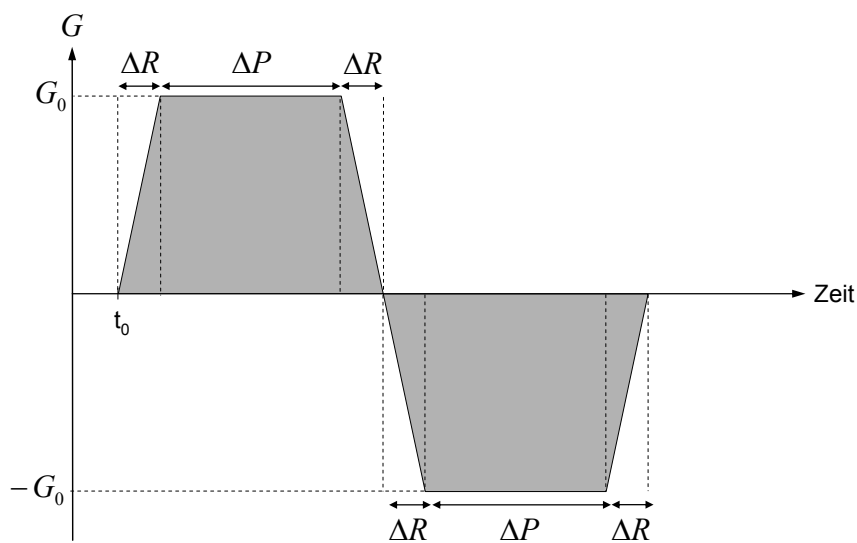


Abb. A.5.: Der bipolare Gradientenzug zur Flusskompensation in der sFC-Sequenzvariante.

Wenn  $G_0 > G_{\max}$ , dann:

b) Annahmen:  $G_0 = G_{\max}$ ,  $\Delta P \neq 0$

$$\begin{aligned}
 m_1 &= \frac{G_{\max}}{2} \cdot (\Delta P + \Delta R) \cdot (2 \cdot \Delta R + \Delta P) - \left( \frac{G_{\max}}{2} \cdot (\Delta P + \Delta R) \cdot (2 \cdot 2 \cdot \Delta R + 2 \cdot \Delta P + 2\Delta R + \Delta P) \right) \\
 &= \frac{G_{\max}}{2} \cdot (\Delta P + \Delta R) \cdot (-4 \cdot \Delta R - 2 \cdot \Delta P) = -2 \cdot G_{\max} \Delta R^2 - 3 \cdot \Delta P \cdot \Delta R \cdot G_{\max} - G_{\max} \cdot \Delta P^2 \\
 &= -2 \cdot G_{\max} \Delta R^2 - 3 \cdot \Delta P \cdot \Delta R \cdot G_{\max} - G_{\max} \cdot \Delta P^2 \\
 \Rightarrow \Delta P^2 + 3 \frac{G_{\max}}{s_{\max}} \cdot \Delta P + \left( 2 \cdot \frac{G_{\max}^2}{s_{\max}^2} + \frac{m_1}{G_{\max}} \right) &= 0 .
 \end{aligned}$$

Die Lösungen dieser quadratischen Gleichung sind:

$$\Delta P_{1,2} = -\frac{3}{2} \cdot \frac{G_{\max}}{s_{\max}} \pm \sqrt{\left( \frac{G_{\max}}{2 \cdot s_{\max}} \right)^2 - \frac{m_1}{G_{\max}}} .$$

Da für die Plateauzeit  $\Delta P$  nur eine positive Lösung möglich ist ( $\Delta P > 0$ ), gilt

$$\Rightarrow \Delta P_{1,2} = -\frac{3}{2} \cdot \frac{G_{\max}}{s_{\max}} + \sqrt{\left( \frac{G_{\max}}{2 \cdot s_{\max}} \right)^2 - \frac{m_1}{G_{\max}}} .$$



# LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Damadian R (1971): *Tumor Detection by Nuclear Magnetic Resonance*. Science (171), 3976: 1151-1153.
- [2] Brauchbar M (2005): *Weniger Tierversuche dank medizinischer Untersuchungsmethode*. Dossier Gesundheit, Interpharma Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz (2).
- [3] Bloch F (1946): *Nuclear Induction*. Phys Rev (70), 7-8: 460-474.
- [4] Bloch F, Hansen WW und Packard M (1946): *The Nuclear Induction Experiment*. Phys Rev (70), 7-8: 474-485.
- [5] Purcell EM, Torrey HC und Pound RV (1946): *Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid*. Phys Rev (69), 1-2: 37-38.
- [6] Purcell EM, Bloembergen N und Pound RV (1946): *Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Single Crystal of CaF<sub>2</sub>*. Phys Rev (70), 11-1: 988-988.
- [7] Purcell EM, Pound RV und Bloembergen N (1946): *Nuclear Magnetic Resonance Absorption in Hydrogen Gas*. Phys Rev (70), 11-1: 986-987.
- [8] Abragam A (1962): *Principles of Nuclear Magnetism*, London.
- [9] Slichter CP (1989): *Principles of Magnetic Resonance*, Berlin.
- [10] Bloembergen N, Purcell EM und Pound RV (1948): *Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption*. Phys Rev (73), 7: 679-712.
- [11] Bottomley PA, Foster TH, Argersinger RE und Pfeifer LM (1984): *A Review of Normal Tissue Hydrogen Nmr Relaxation-Times and Relaxation Mechanisms from 1-100 Mhz - Dependence on Tissue-Type, Nmr Frequency, Temperature, Species, Excision, and Age*. Med Phys (11), 4: 425-448.
- [12] Blueml S, Schad LR, Stepanow B und Lorenz WJ (1993): *Spin-lattice relaxation time measurement by means of a TurboFLASH technique*. Magn Reson Med (30), 3: 289-95.
- [13] Hahn EL (1950): *Spin Echos*. Phys Rev (80): 580-594.
- [14] Lauterbur PC (1973): *Image Formation by Induced Local Interactions - Examples Employing Nuclear Magnetic-Resonance*. Nature (242), 5394: 190-191.
- [15] Mansfield P und Grannell PK (1973): *Nmr Diffraction in Solids*. J Phys C: Solid State Phys (6), 22: L422-L426.
- [16] Bernstein MA, King KF und Zhou XJ (2004): *Handbook of MRI Pulse Sequences*, Elsevier Science & Technology.
- [17] Vlaardingerbroek MT und Boer JAD (2003): *Magnetic Resonance imaging theory and practice*, Springer, Berlin.
- [18] Haacke EM, Brown RW, Thompson MR und Venkatesan R (1999): *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*, J. Wiley & Sons, New York.
- [19] Jähne B (1997): *Digitale Bildverarbeitung*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.
- [20] Cooley JW und Tukey JW (1965): *An Algorithm for Machine Calculation of Complex Fourier Series*. Mathematics of Computation (19), 90: 297-&.
- [21] Young IR, Bailes DR, Burl M, Collins AG, Smith DT, McDonnell MJ, Orr JS, Banks LM, Bydder GM, Greenspan RH und Steiner RE (1982): *Initial clinical evaluation of a whole body nuclear magnetic resonance (NMR) tomograph*. J Comput Assist Tomogr (6), 1: 1-18.
- [22] Hennig J, Nauerth A und Friedburg H (1986): *RARE imaging: a fast imaging method for clinical MR*. Magn Reson Med (3), 6: 823-33.

- [23] Listerud J, Einstein S, Outwater E und Kressel HY (1992): *First principles of fast spin echo*. Magn Reson Q (8), 4: 199-244.
- [24] Carr HY und Purcell EM (1954): *Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments*. Phys Rev (94): 630-638.
- [25] Meiboom S und Gill D (1958): *Modified Spin-Echo method for measuring nuclear relaxation times*. Rev Sci Instrum (29): 688-691.
- [26] Frahm J, Haase A und Matthaei D (1986): *Rapid Nmr Imaging of Dynamic Processes Using the Flash Technique*. Magn Reson Med (3), 2: 321-327.
- [27] Haase A, Frahm J, Matthaei D, Hanicke W und Merboldt KD (1986): *Flash Imaging - Rapid Nmr Imaging Using Low Flip-Angle Pulses*. J Magn Reson (67), 2: 258-266.
- [28] Essig M und Bock M (2000): *Contrast optimization of fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) MR imaging in patients with high CSF blood or protein content*. Magn Reson Med (43), 5: 764-7.
- [29] Pattany PM, Phillips JJ, Chiu LC, Lipcamon JD, Duerk JL, McNally JM und Mohapatra SN (1987): *Motion artifact suppression technique (MAST) for MR imaging*. J Comput Assist Tomogr (11), 3: 369-77.
- [30] Haacke EM und Lenz GW (1987): *Improving MR image quality in the presence of motion by using rephasing gradients*. Am J Roentgenol (148), 6: 1251-8.
- [31] Wendt RE, 3rd (1991): *Interactive design of motion-compensated gradient waveforms with a personal computer spreadsheet program*. J Magn Reson Imaging (1), 1: 87-92.
- [32] Wood ML und Henkelmann MR (1999): *Artifacts*, Stark DD und Bradley WG, Magnetic Resonance Imaging (Band 1), Mosby, St. Louis.
- [33] Schiebler TH und Korf H-W (2007): *Anatomie - Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie*, 10. Auflage, Steinkopff Verlag, Darmstadt.
- [34] Gertsch M (2007): *Das EKG - Auf einen Blick und im Detail*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- [35] Togawa T, Okai O und Oshima M (1967): *Observation of blood flow E.M.F. in externally applied strong magnetic field by surface electrodes*. Med Biol Eng (5), 2: 169-70.
- [36] Tenforde TS (2005): *Magnetically induced electric fields and currents in the circulatory system*. Prog Biophys Mol Biol (87), 2-3: 279-88.
- [37] Keltner JR, Roos MS, Brakeman PR und Budinger TF (1990): *Magnetohydrodynamics of blood flow*. Magn Reson Med (16), 1: 139-49.
- [38] Rokey R, Wendt RE und Johnston DL (1988): *Monitoring of acutely ill patients during nuclear magnetic resonance imaging: use of a time-varying filter electrocardiographic gating device to reduce gradient artifacts*. Magn Reson Med (6), 2: 240-5.
- [39] Polson MJ, Barker AT und Gardiner S (1982): *The effect of rapid rise-time magnetic fields on the ECG of the rat*. Clin Phys Physiol Meas (3), 3: 231-4.
- [40] Shetty AN (1988): *Suppression of radiofrequency interference in cardiac gated MRI: a simple design*. Magn Reson Med (8), 1: 84-8.
- [41] Damji AA, Snyder RE, Ellinger DC, Witkowski FX und Allen PS (1988): *RF interference suppression in a cardiac synchronization system operating in a high magnetic field NMR imaging system*. Magn Reson Imaging (6), 6: 637-40.
- [42] Wendt RE, 3rd, Rokey R, Vick GW, 3rd und Johnston DL (1988): *Electrocardiographic gating and monitoring in NMR imaging*. Magn Reson Imaging (6), 1: 89-95.
- [43] Fischer SE, Wickline SA und Lorenz CH (1999): *Novel real-time R-wave detection algorithm based on the vectorcardiogram for accurate gated magnetic resonance acquisitions*. Magn Reson Med (42), 2: 361-70.

- [44] Kugel H, Bremer C, Puschel M, Fischbach R, Lenzen H, Tombach B, Van Aken H und Heindel W (2003): *Hazardous situation in the MR bore: induction in ECG leads causes fire*. Eur Radiol (13), 4: 690-4.
- [45] Brau ACS und Brittain JH (2006): *Generalized self-navigated motion detection technique: Preliminary investigation in abdominal imaging*. Magn Reson Med (55), 2: 263-270.
- [46] Crowe ME, Larson AC, Zhang Q, Carr J, White RD, Li D und Simonetti OP (2004): *Automated rectilinear self-gated cardiac cine imaging*. Magn Reson Med (52), 4: 782-8.
- [47] Nijm GM, Sahakian AV, Swiryn S und Larson AC (2007): *Comparison of signal peak algorithms for self-gated cardiac CINE-MRI*. Comput Cardiol, 34: 407-410.
- [48] Larson AC, White RD, Laub G, McVeigh ER, Li D und Simonetti OP (2004): *Self-gated cardiac cine MRI*. Magn Reson Med (51), 1: 93-102.
- [49] Hiba B, Richard N, Thibault H und Janier M (2007): *Cardiac and respiratory self-gated cine MRI in the mouse: comparison between radial and rectilinear techniques at 7T*. Magn Reson Med (58), 4: 745-53.
- [50] Felix R, Heshiki A und Hricak H (1997): *Magnevist. Eine Monographie*, 2. Auflage, Blackwell.
- [51] Tombach B und Goyen M (2006): *Kontrastmittel für die MRT*, Goyen M, Vasovist - Das erste Blood-Pool-Kontrastmittel für die MR-Angiographie, ABW Wissenschaftsverlag GmbH.
- [52] Broome DR (2008): *Nephrogenic systemic fibrosis associated with gadolinium based contrast agents: a summary of the medical literature reporting*. Eur J Radiol (66), 2: 230-4.
- [53] Goyen M, Edelman M, Perreault P, O'Riordan E, Bertoni H, Taylor J, Siragusa D, Sharafuddin M, Mohler ER, Breger R, Yucel EK, Shamsi K und Weisskoff RM (2005): *MR angiography of aortoiliac occlusive disease: A phase III study of the safety and effectiveness of the blood-pool contrast agent MS-325*. Radiology (236), 3: 825-833.
- [54] Anelli PL, De Haen C, Lattuada L, Morosini P und Uggeri F (1997): *Paramagnetic metal icon chelates and use thereof as contrast agents in magnetic resonance imaging*, United States Patent ( 5,649,537), 08/443,342.
- [55] Cavagna FM, Anelli PL, Lorusso V, Maggioni F, Zheng J, Li D, Abendschein DR und Finn PJ (2001): *B-22956, a New Intravascular Contrast Agent for MR Coronary Angiography*, ISMRM Scientific Meeting, Glasgow, Schottland.
- [56] de Haen C, Anelli PL, Lorusso V, Morisetti A, Maggioni F, Zheng J, Uggeri F und Cavagna FM (2006): *Gadocoletic acid trisodium salt (b22956/1): a new blood pool magnetic resonance contrast agent with application in coronary angiography*. Invest Radiol (41), 3: 279-91.
- [57] Hosch W, Bock M, Libicher M, Ley S, Hegenbart U, Dengler TJ, Katus HA, Kauczor HU, Kauffmann GW und Kristen AV (2007): *MR-relaxometry of myocardial tissue: significant elevation of T1 and T2 relaxation times in cardiac amyloidosis*. Invest Radiol (42), 9: 636-42.
- [58] Kiselev VG, Strecker R, Ziyeh S, Speck O und Hennig J (2005): *Vessel size imaging in humans*. Magn Reson Med (53), 3: 553-63.
- [59] Christensen KA, Grant DM, Schulman EM und Walling C (1974): *Optimal Determination of Relaxation-Times of Fourier-Transform Nuclear Magnetic-Resonance - Determination of Spin-Lattice Relaxation-Times in Chemically Polarized Species*. J Phys Chem (78), 19: 1971-1977.
- [60] Gupta RK (1977): *New Look at Method of Variable Nutation Angle for Measurement of Spin-Lattice Relaxation-Times Using Fourier-Transform Nmr*. J Magn Reson (25), 1: 231-235.

- [61] Cheng HLM und Wright GA (2006): *Rapid high-resolution T-1 mapping by variable flip angles: Accurate and precise measurements in the presence of radiofrequency field inhomogeneity*. Magn Reson Med (55), 3: 566-574.
- [62] Homer J und Beevers MS (1985): *Driven-Equilibrium Single-Pulse Observation of T1 Relaxation - a Reevaluation of a Rapid New Method for Determining Nmr Spin-Lattice Relaxation-Times*. J Magn Reson (63), 2: 287-297.
- [63] Homer J und Roberts JK (1987): *Conditions for the Driven Equilibrium Single Pulse Observation of Spin-Lattice Relaxation-Times*. J Magn Reson (74), 3: 424-432.
- [64] Homer J und Roberts JK (1990): *Routine Evaluation of M0 Ratios and T1 Values from Driven-Equilibrium Nmr-Spectra*. J Magn Reson (89), 2: 265-272.
- [65] Deoni SCL, Peters TM und Rutt BK (2004): *Determination of optimal angles for variable nutation proton magnetic spin-lattice, T-1, and spin-spin, T-2, relaxation times measurement*. Magn Reson Med (51), 1: 194-199.
- [66] Brookes JA, Redpath TW, Gilbert FJ, Murray AD und Staff RT (1999): *Accuracy of T1 measurement in dynamic contrast-enhanced breast MRI using two- and three-dimensional variable flip angle fast low-angle shot*. J Magn Reson Imaging (9), 2: 163-171.
- [67] Kober F, Iltis I, Cozzone PJ und Bernard M (2004): *Cine-MRI assessment of cardiac function in mice anesthetized with ketamine/xylazine and isoflurane*. Magn Reson Mater Phy (17), 3-6: 157-61.
- [68] Hoult DI und Richards RE (1976): *Signal-to-Noise Ratio of Nuclear Magnetic-Resonance Experiment*. J Magn Reson (24), 1: 71-85.
- [69] Darrasse L und Ginefri JC (2003): *Perspectives with cryogenic RF probes in biomedical MRI*. Biochimie (85), 9: 915-937.
- [70] Korn M, Umatham R, Müller S, Semmler W und Bock M (2007): *A Radiative Heater for Small Animal Coils to Prevent Hypothermia*, ISMRM Scientific Meeting, Berlin, Deutschland.
- [71] Schulz J, Korn M, Requardt M und Bock M (2007): *Small animal imaging in 1.5 T MR systems*. MAGNETOM Flash (Special issue on small animal imaging), 1: 3-6.
- [72] Bernstein MA und Licato PE (1994): *Angle-dependent utilization of gradient hardware for oblique MR imaging*. J Magn Reson Imaging (4), 1: 105-8.
- [73] Atalar E und McVeigh ER (1994): *Minimization of dead-periods in MRI pulse sequences for imaging oblique planes*. Magn Reson Med (32), 6: 773-7.
- [74] Markley JL, Horsley WJ und Klein MP (1971): *Spin-Lattice Relaxation Measurements in Slowly Relaxing Complex Spectra*. J Chem Phys (55), 7: 3604-&.
- [75] McDonald GG und Leigh JS (1973): *New Method for Measuring Longitudinal Relaxation-Times*. J Magn Reson (9), 3: 358-362.
- [76] Bock M, Bauer WR und Hillenbrand H (1997): *T1-maps of the human heart acquired in a single breathhold*, ISMRM Scientific Meeting, Vancouver, Kanada.
- [77] Dietrich W, Bergmann G und Gerhards R (1976): *Neues Verfahren zur Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeit in der Kernresonanzspektroskopie*. Z Anal Chem (279): 177-181.
- [78] Woessner DE (1961): *Effects of Diffusion in Nuclear Magnetic Resonance Spin-Echo Experiments*. J Chem Phys (34), 6: 2057.
- [79] Kaiser R, Barthold.E und Ernst RR (1974): *Diffusion and Field-Gradient Effects in Nmr Fourier Spectroscopy*. J Chem Phys (60), 8: 2966-2979.
- [80] Hennig J (1991): *Echos - How to Generate, Recognize, Use or Avoid Them in MR-Imaging Sequences*. Concepts in Magnetic Resonance (3): 125-143.



- [81] Chien D, Atkinson DJ und Edelman RR (1991): *Strategies to improve contrast in turboFLASH imaging: reordered phase encoding and k-space segmentation*. J Magn Reson Imaging (1), 1: 63-70.
- [82] Levenberg K (1944): *A Method for the Solution of Certain Problems in Least Squares*. Quart Appl Math (2): 164-168.
- [83] Marquardt DW (1963): *An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters*. J Soc Ind Appl Math (11), 2: 431-441.
- [84] Box GEP und Muller ME (1958): *A Note on the Generation of Random Normal Deviates*. Ann Math Stat (29), 2: 610-611.
- [85] Bock M, Schad LR, Muller E und Lorenz WJ (1995): *Pulsewave velocity measurement using a new real-time MR-method*. Magn Reson Imaging (13), 1: 21-9.
- [86] Walraven R (1984): *Digital Filters*, Proceedings of the Digital Equipment User's Society, Davis, California.
- [87] Hackländer T (1996): *Kernspintomographische Messung des regionalen cerebralen Blutvolumens nach der Relaxationsmethode*. Habilitation, Institut für Diagnostische Radiologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- [88] Bakker CJ und Vriend J (1983): *Proton spin-lattice relaxation studies of tissue response to radiotherapy in mice*. Phys Med Biol (28), 4: 331-40.
- [89] Stanisz GJ, Odobina EE, Pun J, Escaravage M, Graham SJ, Bronskill MJ und Henkelman RM (2005): *T1, T2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T*. Magn Reson Med (54), 3: 507-12.
- [90] Ehman RL, McNamara MT, Pallack M, Hricak H und Higgins CB (1984): *Magnetic resonance imaging with respiratory gating: techniques and advantages*. Am J Roentgenol (143), 6: 1175-82.
- [91] Mayer D, Zahr NM, Adalsteinsson E, Rutt B, Sullivan EV und Pfefferbaum A (2007): *In vivo fiber tracking in the rat brain on a clinical 3T MRI system using a high strength insert gradient coil*. Neuroimage (35), 3: 1077-85.
- [92] Bernstein MA, Shimakawa A und Pelc NJ (1992): *Minimizing TE in moment-nulled or flow-encoded two- and three-dimensional gradient-echo imaging*. J Magn Reson Imaging (2), 5: 583-8.
- [93] Fink C, Kiessling F, Bock M, Lichy MP, Misselwitz B, Peschke P, Fusenig NE, Grobholz R und Delorme S (2003): *High-resolution three-dimensional MR angiography of rodent tumors: morphologic characterization of intratumoral vasculature*. J Magn Reson Imaging (18), 1: 59-65.
- [94] Kobayashi H, Kawamoto S, Saga T, Sato N, Hiraga A, Konishi J, Togashi K und Brechbiel MW (2001): *Micro-MR angiography of normal and intratumoral vessels in mice using dedicated intravascular MR contrast agents with high generation of polyamidoamine dendrimer core: reference to pharmacokinetic properties of dendrimer-based MR contrast agents*. J Magn Reson Imaging (14), 6: 705-13.
- [95] Kiessling F, Greschus S, Lichy MP, Bock M, Fink C, Vosseler S, Moll J, Mueller MM, Fusenig NE, Traupe H und Semmler W (2004): *Volumetric computed tomography (VCT): a new technology for noninvasive, high-resolution monitoring of tumor angiogenesis*. Nat Med (10), 10: 1133-8.
- [96] Franco F, Thomas GD, Giroir B, Bryant D, Bullock MC, Chwialkowski MC, Victor RG und Peshock RM (1999): *Magnetic resonance imaging and invasive evaluation of development of heart failure in transgenic mice with myocardial expression of tumor necrosis factor-alpha*. Circulation (99), 3: 448-54.
- [97] Bock M, Schulz J, Ueltzhoeffer S, Giesel F, Voth M und Essig M (2008): *Intravascular contrast agent T1 shortening: fast T1 relaxometry in a carotid volunteer study*. Magn Reson Mater Phy (21), 5: 363-368.
- [98] Schulz J, Wönne EC, Hengerer A, Semmler W und Bock M (2008): *Measurement of R1 Dynamics using a 3D FLASH Variable Flip Angle Sliding Window Technique*, ISMRM Scientific, Toronto, Kanada.

- [99] Schulz J, Zwick S, Hengerer A und Bock M (2008): *Measurement of RI Dynamics Using a 3D FLASH Variable Flip Angle Sliding Window Technique*, World Molecular Imaging Congress, Nizza.
- [100] Schulz J, Korn M, Deimling M, Semmler W und Bock M (2008): *Flow-compensated self-gating*. Magn Reson Mater Phy (21), 5: 307-315.
- [101] Schulz J, Hengerer A, Semmler W und Bock M (2008): *A Fast Flow Compensation Technique for Self-Gated Sequences*, ISMRM Scientific Meeting Toronto, Kanada.
- [102] Krestel E (1988): *Bildgebende Systeme für die medizinische Diagnostik*, Siemens AG, Erlangen.

# DANKSAGUNG

Allen voran gilt mein Dank Dr. Michael Bock vom Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) für seine hervorragende Betreuung. Er trug mit professionellen Ideen und konstruktiver Kritik wesentlich zum Gelingen der Arbeit bei.

Weiterhin möchte ich mich bei der Firma Siemens bedanken, die meine Promotion finanziell ermöglichte, und mir die Gelegenheit gab, bei Problemen fachmännische Hilfe direkt von Siemens-Mitarbeitern zu erhalten. Mein Dank gilt Dr. Arne Hengerer, meinem Betreuer von Seiten der Firma Siemens, sowie Drs. Robert Krieg und Michael Deimling.

Herrn Prof. Dr. Dr. Wolfhard Semmler danke ich für die Möglichkeit, meine Arbeit in der Abteilung Medizinische Physik in der Radiologie des DKFZs durchführen zu können.

Bei Herrn Prof. Dr. Peter Bachert möchte ich mich für die Vertretung meiner Arbeit vor der Physikalischen Fakultät der Universität Heidelberg bedanken. Für die Übernahme der Zweitgutachterschaft danke ich Herrn Prof. Dr. Markus Oberthaler vom Kirchhoff-Institut für Physik.

Ein ganz herzliches Dankeschön möchte ich an alle anderen „Bocktoranden“ und die restlichen Mitglieder von Michael Bocks Arbeitsgruppe richten: Jaane Rauschenberg, Matthias Korn, Axel Krafft, Ann-Kathrin Homagk, Ke Zhang, Florian Meier, Dr. Sebastian Schmitter, Stefan Alt, Marco Müller, Barbara Dillenberger und Dr. Reiner Umathum. Meinen besten Dank auch an die ehemaligen Gruppenmitglieder Dr. Sven Müller, Nurzhas Nurpeissof, André de Oliveira, Sebastian Brenner, Stefan Ueltzhöffer und Robert Dürichen. Sie dienten mir bereitwillig als Probanden, standen stets mit kritischen Fragen und Kommentaren für Diskussionen zur Verfügung und trugen vor allem dazu bei, dass mir meine Arbeit am DKFZ jederzeit Freude bereitete.

Da es ohne geeignete Hochfrequenzspulen nicht möglich gewesen wäre, Kleintiermessungen an klinischen MR-Tomographen durchzuführen, sei an dieser Stelle ein herzliches Dankeschön an Matthias Korn und Dr. Reiner Umathum für die Spulenentwicklung gerichtet.

Bei Eva Wönne, Dr. Manfred Jugold, Sarah Flößer und Stefan Zwick möchte ich mich für die Unterstützung bei den Tierexperimenten bedanken. Sie stellten mir die Tiere zur Verfügung und übernahmen deren Narkotisierung sowie die Verabreichung von Kontrastmittel.

Ein ganz herzliches Dankeschön an all jene, die diese Arbeit aufmerksam Korrektur lasen. Bei Jaane Rauschenberg, Dörte van Straaten und Eva Rohrbach bedanke mich darüber hinaus dafür, dass sie es immer wieder verstanden, mich auch in schwierigen Phasen aufzumuntern.

Schließlich gilt mein besonderer Dank meinen Eltern und Christoph, die mir immer zur Seite standen und mich an die wirklich wichtigen Dinge im Leben erinnerten.