

INAUGURAL - DISSERTATION

ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
NATURWISSENSCHAFTLICH - MATHEMATISCHEN
GESAMTFAKULTÄT
DER RUPRECHT - KARLS - UNIVERSITÄT
HEIDELBERG

VORGELEGT VON
DIPL.-PHYS. STEFAN HEINRICH HOFFMANN
AUS HEIDELBERG

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 14. DEZEMBER 2011

Lokalisierte Quantifizierung des zerebralen Sauerstoffumsatzes (CMRO₂) mit der ¹⁷O-Magnetresonanztomographie

Der zerebrale Sauerstoffumsatz (CMRO₂) ist ein wichtiger Indikator für die Gesundheit und Lebensfähigkeit von Gewebe. In dieser Arbeit wird ein ¹⁷O-Inhalations- und Messverfahren präsentiert, mit dem der CMRO₂ mit der ¹⁷O-MR-Bildgebung bei $B_0 = 7\text{ T}$ orts aufgelöst quantifiziert werden kann. Auf Grund der geringen MR-Sensitivität des ¹⁷O-Kerns sind hierfür spezielle Bildgebungstechniken notwendig. Für die Optimierung der Bildgebung wurden zuerst die *In-vivo*-¹⁷O-Relaxationszeiten am Kopf gemessen; in globalen Messungen wurden Mittelwerte von $T_1 = (5,8 \pm 0,2)\text{ ms}$ und $T_2 = (3,5 \pm 0,3)\text{ ms}$, in einer orts aufgelösten Messung für Hirngewebe $T_2^* = (2,0 \pm 0,2)\text{ ms}$ gefunden. ¹⁷O-MR-Bildgebungstechniken wurden bei $B_0 = 7\text{ T}$ für dynamische Messungen optimiert. Es konnte gezeigt werden, dass ein 3D-Datensatz des Gehirns mit $\text{SNR} > 20$ und einer nominellen räumlichen Auflösung von $\Delta V = (5,0\text{ mm})^3$ in 10 min akquiriert werden kann. Zusätzlich wurde ein effizientes Atemsystem entwickelt und in einem Inhalationsexperiment zur Gabe von 70% angereichertem ¹⁷O-Gas ($V = (2,2 \pm 0,34)\text{ l}$) an einem gesunden Probanden eingesetzt. Im Gehirn konnte während der Inhalation des ¹⁷O₂ ein ortsabhängiger ¹⁷O-Signalanstieg von 10-30% detektiert werden, der in Arealen grauer Substanz 40% über dem für Bereiche weißer Substanz lag. Basierend auf einem mathematischen Modell zur Beschreibung der ¹⁷O₂-Metabolisierung wurden Modellgleichungen für den ¹⁷O-Signalverlauf während des durchgeführten Inhalationsexperiments formuliert. Mit Hilfe dieses Modells konnte der CMRO₂ in Regionen weißer / grauer Hirnsubstanz zu $\text{CMRO}_2 = ((0,83 \pm 0,14) / (1,65 \pm 0,29))\ \mu\text{mol/g}\cdot\text{min}$ quantifiziert werden. Diese Werte zeigen eine gute Übereinstimmung mit Literaturwerten aus ¹⁵O-PET-Untersuchungen.

Localized quantification of the cerebral metabolic rate of oxygen consumption (CMRO₂) with ¹⁷O magnetic resonance tomography

Cerebral oxygen metabolism (CMRO₂) is an important indicator for cell health and tissue viability. In this work an inhalation method is presented, which allows for locally resolved quantification of CMRO₂ by ¹⁷O MRI at $B_0 = 7\text{ T}$. Because of the low MR sensitivity of ¹⁷O, dedicated imaging techniques are necessary. For optimization of ¹⁷O imaging the relaxation times of ¹⁷O were determined in the human head. Mean values of $T_1 = (5,8 \pm 0,2)\text{ ms}$ and $T_2 = (3,5 \pm 0,3)\text{ ms}$ were observed for the whole brain and $T_2^* = (2,0 \pm 0,2)\text{ ms}$ was determined for brain tissue by an imaging approach. Imaging techniques for ¹⁷O MRI at $B_0 = 7\text{ T}$ were optimized for dynamic imaging and it was shown that a 3D dataset of the human brain can be acquired in 10 min with $\text{SNR} > 20$ and a nominal spatial resolution of $\Delta V = (5,0\text{ mm})^3$. In addition, an efficient breathing system for ¹⁷O₂ delivery was developed and applied in an inhalation experiment to a healthy volunteer for administration of 70% enriched ¹⁷O gas ($V = (2,2 \pm 0,34)\text{ l}$). In the brain, a locally varying signal increase of 10-30% was detected during ¹⁷O₂ inhalation. A 40% higher increase was observed in gray matter compared to white matter regions. Based on a mathematical model for ¹⁷O₂ metabolization, equations describing the signal course during the inhalation experiment were derived. With this model equations, CMRO₂ for white/gray matter regions of $\text{CMRO}_2 = ((0,83 \pm 0,14) / (1,65 \pm 0,29))\ \mu\text{mol/g}\cdot\text{min}$ was quantified, which is in good agreement with literature values from ¹⁵O PET studies.

*Für meine Eltern
und Christina*

Inhaltsverzeichnis

I	Einleitung und Zielsetzung	1
II	Grundlagen	5
1	Kernspinresonanz	7
1.1	Kernspin und magnetisches Moment	7
1.2	Elektrische Quadrupolwechselwirkung	8
1.3	Makroskopische Magnetisierung	10
1.4	Zeitliche Entwicklung der Magnetisierung	11
1.5	Hochfrequenzanregung	11
1.6	Relaxation	12
2	MR-Bildgebung	17
2.1	NMR-Signaldetektion	17
2.2	Ortskodierung und k -Raum	19
2.3	Gesichtsfeld und räumliche Auflösung	20
2.4	Pulssequenzen	22
2.5	Signal-Rausch-Verhältnis	24
3	Physiologische Grundlagen der Atmung	25
3.1	Äußere Atmung	25
3.2	Innere Atmung (Zellatmung)	26
4	Quantifizierung des CMRO₂	29
4.1	¹⁵ O-Positronenemissionstomographie	29
4.2	¹⁷ O-MR-Tomographie	30
4.3	Mathematische Modelle zur Quantifizierung des CMRO ₂	32
III	Material und Methoden	35
5	MR-Tomograph und HF-Spulen	37
5.1	MR-Tomograph	37
5.2	¹⁷ O-Birdcage-Spule	37
5.3	¹⁷ O-30-Kanal-Spule	42
5.4	¹ H-24-Kanal-Spule	42
6	Pulssequenzen und Bildrekonstruktion	43
6.1	Flipwinkelkalibrierung	43
6.2	Nicht-selektive Sequenzen	44
6.3	Radialsequenz	45
6.4	Mehrkanal-Akquisition	50
6.5	<i>Pseudo-Multiple-Replica</i> -Methode zur Berechnung von SNR-Karten	52

7	Atemsystem	53
7.1	Sauerstoff-17 (^{17}O)	53
7.2	Anforderungen an ein $^{17}\text{O}_2$ -Atemsystem	54
7.3	<i>Demand Oxygen Delivery System</i> (DODS)	54
7.4	Rückatemsystem	56
8	Inhalationsexperiment	59
8.1	Aufbau des Atemsystem	59
8.2	Atemphasen während der Messung	59
8.3	Korrekturmethode des Signaldrifts	61
8.4	Analysemethoden zur Quantifizierung des CMRO_2	61
IV	Messungen und Ergebnisse	65
9	^{17}O-Birdcage-Spule	67
9.1	Abschätzung der Sendeeffizienz	67
9.2	Messung der B_1 -Homogenität	68
10	Bestimmung der Relaxationszeiten von ^{17}O	71
10.1	Messungen der Relaxationszeiten an Modelllösungen	71
10.2	Abhängigkeit der Relaxationszeiten von Gd-DTPA	72
10.3	Relaxationszeiten <i>in vivo</i>	73
11	Protokolloptimierung der 3D-DAPR-Sequenz unter SAR-Beschränkungen	77
11.1	Optimierung der Parameter τ und TR unter SAR-Beschränkungen	77
11.2	Überprüfung der Simulationsergebnisse in Phantommessungen	79
12	Rekonstruktion von Radialdaten mit variabler Zeitauflösung	81
12.1	Simulationen an synthetischen Daten	81
12.2	Phantommessungen	83
13	<i>In-vivo</i>-^{17}O-MR-Tomographie bei natürlicher Häufigkeit	87
13.1	^{17}O -Bildgebung am Kopf	87
13.2	^{17}O -Bildgebung am Muskel	89
13.3	Flüssigkeitsunterdrückte ^{17}O -Bildgebung	90
13.4	Mehrkanal-Bildgebung mit ^{17}O	91
14	Mathematisches Modell zur Quantifizierung des CMRO_2	95
14.1	Erweiterung der Modellgleichungen zur Beschreibung des vierphasigen Inhalationsexperiments	95
14.2	Simulation der Modellgleichungen	98
15	Bestimmung des CMRO_2 durch ein $^{17}\text{O}_2$-Inhalationsexperiment	101
15.1	Zusammenhang zwischen Signalintensität und H_2^{17}O -Konzentration	101
15.2	Inhalationsexperiment	102
15.3	Quantifizierung des CMRO_2	105

V	Diskussion und Zusammenfassung	109
16	Diskussion	111
16.1	^{17}O -Birdcage-Spule	111
16.2	Bestimmung der ^{17}O -Relaxationszeiten	112
16.3	Optimierung des SNR der ^{17}O -Bildgebung unter SAR-Beschränkungen . . .	113
16.4	<i>Bit-reversal</i> -Akquisition zur Rekonstruktion radialer ^{17}O -Daten mit varia- bler Zeitauflösung	114
16.5	<i>In-vivo</i> - ^{17}O -Bildgebung bei natürlicher Häufigkeit	115
16.6	Quantifizierung des zerebralen Sauerstoffumsatzes (CMRO_2) durch ein Inhala- tionsexperiment mit $^{17}\text{O}_2$	118
17	Zusammenfassung	125
	Literaturverzeichnis	127

Abkürzungsverzeichnis

B_0	Grundmagnetfeldstärke
B_1	HF-Anregungsfeld
T_1	longitudinale Relaxationszeit
T_2	transversale Relaxationszeit
T_2^*	effektive transversale Relaxationszeit
T_{AQ}	Aufnahmedauer
T_{RO}	Dauer der Signalauslese
TE	Echozeit
TI	Inversionszeit
TR	Repetitionszeit
3D-DAPR	3D-Radialsequenz mit angepasster Abtastdichte (engl. <i>3D Density Adapted Projection Reconstruction</i>)
AC	<i>Adaptive-Combine-Algorithmus</i>
ATP	Adenosintriphosphat
AZV	Atemzugvolumen
CBF	zerebraler Blutfluss (engl. <i>cerebral blood flow</i>)
CBV	zerebrales Blutvolumen (engl. <i>cerebral blood volume</i>)
CMRO ₂	Rate des zerebralen Sauerstoffumsatz (engl. <i>cerebral metabolic rate of oxygen consumption</i>)
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. <i>chronic obstructive pulmonary disease</i>)
CSF	Zerebrospinalflüssigkeit (engl. <i>cerebrospinal fluid</i>)
CT	Computertomographie
DODS	<i>Demand Oxygen Delivery System</i>
FFT	schnelle Fourier-Transformation (engl. <i>Fast Fourier Transform</i>)
FID	freier Induktionszerfall (engl. <i>free induction decay</i>)
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
FLASH	<i>Fast Low Angle Shot</i>
FOV	Gesichtsfeld (engl. <i>field of view</i>)
FWHM	Halbwertsbreite (engl. <i>full width at half maximum</i>)
Gd-DTPA	Gadopentetat-Dimeglumin (MR-Kontrastmittel)
GRE	Gradientenecho (engl. <i>gradient recalled echo</i>)
Hb	Hämoglobin
HF	Hochfrequenz
IR	<i>inversion recovery</i>
IZV	Intrazellulärvolumen
MR	Magnetresonanz
MWS	Mantelwellensperre
NMR	Kernspinresonanz (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>)

PET	Positronenemissionstomographie
PSF	Punktantwortfunktion (engl. <i>point spread function</i>)
ROI	Bildbereich (engl. <i>region of interest</i>)
SAR	spezifische Absorptionsrate (engl. <i>specific absorption rate</i>)
SE	Spin Echo
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis (engl. <i>signal-to-noise ratio</i>)
SoS	Summe der Signalquadrate (engl. <i>sum of squares</i>)

Teil I

Einleitung und Zielsetzung

Einleitung

Seit Entdeckung der Kernresonanz in kondensierter Materie durch Bloch [1946] und Purcell [1946] und den Entwicklungen zu deren Nutzung für die nicht-invasive Bildgebung [Lauterbur, 1973; Mansfield, 1977] hat sich die Magnetresonanztomographie (MRT) zu einer der wichtigsten diagnostischen Bildgebungstechniken in der Medizin entwickelt. Gegenüber alternativen medizinischen Bildgebungsverfahren wie der Computertomographie (CT) und der Positronenemissionstomographie (PET) zeichnet sich die MRT durch ausschließlich nicht ionisierende Strahlung in der Messtechnik und einen hohen Weichteilkontrast der Bilddaten aus.

Während das Anwendungsgebiet der MRT in der Hauptsache die Darstellung der Morphologie ist, geht die Entwicklung der letzten Jahre immer stärker auch zu einem Nachweis funktioneller Parameter über. Neben Wasserstoff (^1H) finden zunehmend auch andere physiologisch interessante Kerne Einsatz in der Bildgebung (z.B. ^{23}Na). Die Detektion eines der wichtigsten Elemente für den menschlichen Organismus, des Sauerstoffs, wird seit den 1990er Jahren untersucht, stellt jedoch auf Grund der geringen MR-Sensitivität spezielle Anforderungen für eine Anwendung am Menschen.

Sauerstoff-17 (^{17}O) hat als einziges der drei stabilen Sauerstoffisotope (^{16}O , ^{17}O , ^{18}O) einen Kernspin ($I = 5/2$, [Alder and Yu, 1951]) und kann mit der MRT nachgewiesen werden. Auf Grund seiner natürlichen Häufigkeit von lediglich 0,037% [Nier, 1950] und den physikalischen Eigenschaften ($\gamma = 5,77 \text{ MHz/T}$) ist die MR-Sensitivität von ^{17}O im Vergleich zu ^1H etwa um einen Faktor 10^5 geringer, was den Einsatz hoher Magnetfelder voraussetzt. Zusätzlich liegen die Relaxationszeiten von ^{17}O im Bereich weniger Millisekunden ($< 8 \text{ ms}$), was die Verwendung spezieller Auslesetechniken mit kurzen Echozeiten für die ^{17}O -MR-Bildgebung erfordert.

Wegen seiner geringen natürlichen Häufigkeit lässt sich ^{17}O in angereicherter Form als natürlicher Tracer verwenden. Da es äquivalent zu ^{16}O in den Zellen metabolisiert wird, kann mit Hilfe der ^{17}O -MRT die Verstoffwechslung von Sauerstoff nicht-invasiv nachgewiesen werden.

Sauerstoff ist eines der häufigsten Elemente im menschlichen Körper und an vielen biologisch wichtigen Prozessen beteiligt. Speziell für den Energiestoffwechsel von Zellen ist es von zentraler Bedeutung, da in gesundem Gewebe über 90% der Energie durch den oxidativen Abbau von Glucose erzeugt werden. Störungen des zellulären Sauerstoffmetabolismus wiederum treten als Merkmal vieler Krankheitsbilder wie beispielsweise M. Alzheimer [Ishii et al., 1996] und M. Parkinson [Powers et al., 2008] auf. Diese Eigenschaften machen die Bedeutung von Sauerstoff für den menschlichen Organismus deutlich und zeigen, dass der Sauerstoffumsatz von Zellen einen fundamentalen Parameter zur Beurteilung der Gesundheit und Lebensfähigkeit von Gewebe darstellt.

Bis heute existiert kein Bildgebungsverfahren, welches eine routinemäßige Quantifizierung des Sauerstoffumsatzes erlaubt. Die einzige Methode mit der dies zur Zeit möglich ist, ist die ^{15}O -PET [Mintun et al., 1984]. Dieses Verfahren beinhaltet jedoch den Einsatz ionisierender Strahlung und ist auf Grund des hohen technischen Aufwandes, den die Arbeit mit dem sehr kurzlebigen Radioisotop ^{15}O ($T_{1/2} = 123 \text{ s}$) erfordert, nur an wenigen Forschungseinrichtungen weltweit verfügbar.

Bereits Anfang der 1990er Jahre wurden erste Experimente zum Einsatz von ^{17}O als MR-Tracer am Tier durchgeführt [Mateescu et al., 1991; Arai et al., 1991; Pekar et al., 1991]. Nach der Gabe von angereichertem ^{17}O -Gas konnte ein Anstieg des ^{17}O -MR-Signals beobachtet werden, der durch die Verstoffwechslung von $^{17}\text{O}_2$ zu H_2^{17}O verursacht wird. Über mathematische Modelle der Metabolisierung des ^{17}O war es möglich, aus der Signaländerung die Rate des lokalen Sauerstoffumsatzes zu quantifizieren [Fiat and Kang, 1992; Fiat et al., 1992].

Eine Anwendung am Menschen war jedoch lange Zeit wegen der invasiven Zusatzmessungen, die zur Bestimmung aller Modellparameter nötig waren und der Schwierigkeiten der *In-vivo*- ^{17}O -Bildgebung nicht möglich. Erst mit der Entwicklung von Hochfeld-MR-Tomographen mit $B_0 \geq 7\text{ T}$ in den letzten Jahren wurde die ^{17}O -Bildgebung am Menschen in akzeptablen Messzeiten realisierbar. Im Jahr 2010 konnten Atkinson und Thulborn [Atkinson and Thulborn, 2010] bei einer Magnetfeldstärke von $B_0 = 9,4\text{ T}$ erstmals zeigen, dass mit der ^{17}O -MRT eine orts aufgelöste Quantifizierung des Sauerstoffumsatzes am Menschen durchführbar ist.

Das Hauptziel der vorliegenden Arbeit war es, den zerebralen Sauerstoffumsatz (CMRO_2) in einem ^{17}O -Inhalationsexperiment mit Hilfe der ^{17}O -MRT bei $B_0 = 7\text{ T}$ lokalisiert nachzuweisen und absolut zu quantifizieren. Um dies zu erreichen, wurden mehrere Teilziele der Entwicklung definiert, die zur Durchführung des Experiments erforderlich waren.

Für die Detektion des zeitlichen ^{17}O -Signalverlaufs während eines Inhalationsexperiments sollten Bildgebungstechniken mit kurzen Echozeiten optimiert werden, um die Akquisition eines 3D-Datensatzes des menschlichen Gehirns mit einer Zeitauflösung von $T_{\text{AQ}} < 1\text{ min}$ zu erreichen. Dabei sollte zusätzlich eine räumliche Auflösung der Bilddaten im Bereich der ^{15}O -PET ($\Delta V < (10\text{ mm})^3$) realisiert werden, die eine Abgrenzung verschiedener Hirnareale und damit den Nachweis lokaler Signalveränderungen ermöglicht. Auf Grund der hohen Kosten von angereichertem ^{17}O -Gas, sollte die Detektion des Signalanstiegs bei Verwendung einer möglichst geringen Menge an $^{17}\text{O}_2$ erreicht werden ($V < 5\text{ l}$). Darüber hinaus sollte ein adäquates mathematisches Modell der Sauerstoffmetabolisierung formuliert werden, das es ermöglicht, den CMRO_2 anhand der dynamischen ^{17}O -Bilddaten nicht-invasiv zu quantifizieren.

Die Arbeit gliedert sich in fünf Abschnitte. Nach der Einleitung wird im zweiten Abschnitt sowohl auf die physikalischen als auch auf die physiologischen Grundlagen eingegangen. Im dritten Teil werden die Methoden vorgestellt, die für die Durchführung der Experimente entwickelt bzw. angewendet wurden. Der vierte Abschnitt beinhaltet die Beschreibung der durchgeführten Messungen und die Präsentation der Ergebnisse. Im letzten Teil schließlich werden die Messungen einzeln diskutiert und die Ergebnisse abschließend zusammengefasst.

Teil II

Grundlagen

1 Kernspinresonanz

In diesem Kapitel werden die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz (engl. *nuclear magnetic resonance*, NMR) skizziert und die wichtigsten Begriffe erläutert. Für eine ausführlichere Behandlung der Themen wird auf [Abragam, 1961] und [Slichter, 1989] verwiesen.

1.1 Kernspin und magnetisches Moment

Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl an Protonen und/oder Neutronen besitzen einen von Null verschiedenen Kernspin I . Dieser setzt sich aus den Bahn- und Eigendrehimpulsen der Nukleonen zusammen und ist mit einem magnetischen Kernmoment $\boldsymbol{\mu}_I$ verknüpft:

$$\boldsymbol{\mu}_I = \gamma \mathbf{I} = \frac{g_I \mu_K}{\hbar} \mathbf{I} \quad \text{mit} \quad \mu_K = \frac{e\hbar}{2m_p}. \quad (1.1)$$

Die Proportionalitätskonstante γ wird als gyromagnetische Verhältnis bezeichnet und lässt sich über den Landé-Faktor g_I , das Kernmagneton μ_K und das Plancksche Wirkungsquantum \hbar ausdrücken. γ ist eine kernspezifische, empirische Größe (Tab. 1.1), die unter anderem in die Sensitivität des MR-Signals des jeweiligen Kerns eingeht (Glg. 2.4).

Als Spinoperator gelten für den Kernspin folgende Kommutatorrelationen:

$$[\hat{I}_j, \hat{I}_k] = \epsilon_{jkl} \cdot i\hbar \hat{I}_l \quad (1.2)$$

$$[\hat{\mathbf{I}}^2, \hat{I}_j] = 0 \quad (1.3)$$

In der Drehimpulsbasis $|I, m_s\rangle$ mit der Spinquantenzahl I und der magnetischen Quantenzahl m_s gelten bei der Wahl der z -Achse als Quantisierungsachse die Eigenwertgleichungen

$$\hat{\mathbf{I}}^2 |I, m_s\rangle = I(I+1)\hbar^2 |I, m_s\rangle \quad (1.4)$$

$$\hat{I}_z |I, m_s\rangle = m_s \hbar |I, m_s\rangle \quad \text{mit} \quad m_s = -I, -I+1, \dots, +I. \quad (1.5)$$

Im feldfreien Raum sind die Eigenzustände $|I, m_s\rangle$ des Atomkerns unabhängig von der magnetischen Quantenzahl m_s und damit $(2I+1)$ -fach entartet. Wird ein äußeres Magnetfeld \mathbf{B} angelegt, wird diese Entartung aufgehoben und es kommt zur Aufspaltung der Energieniveaus („Zeeman-Effekt“). In diesem Fall muss der Hamiltonoperator um einen Term

$$\hat{H}_Z = -\hat{\boldsymbol{\mu}}_I \mathbf{B} = -\gamma \hat{\mathbf{I}} \mathbf{B} \quad (1.6)$$

erweitert werden, der die Wechselwirkung des äußeren Magnetfeldes mit dem magnetischen Moment beschreibt. Für ein statisches Magnetfeld in z -Richtung mit $\mathbf{B}_0 = (0, 0, B_0)$

Tab. 1.1: NMR-Eigenschaften und natürliche Häufigkeiten einiger biologisch relevanter Isotope [Harris et al., 2002].

Kern	Spin I	γ [MHz/T]	Natürliche Häufigkeit [%]	Relative Sensitivität
^1H	$1/2$	42,58	99,99	1
^{13}C	$1/2$	10,71	1,07	$1,70 \cdot 10^{-4}$
^{17}O	$5/2$	-5,77	0,037	$1,08 \cdot 10^{-5}$
^{19}F	$1/2$	40,08	100	0,83
^{23}Na	$3/2$	11,27	100	$9,27 \cdot 10^{-2}$
^{31}P	$1/2$	17,25	100	$6,65 \cdot 10^{-2}$
^{35}Cl	$3/2$	4,18	75,78	$3,58 \cdot 10^{-3}$
^{37}Cl	$3/2$	3,48	24,22	$6,59 \cdot 10^{-4}$
^{39}K	$3/2$	1,99	93,26	$4,76 \cdot 10^{-4}$

vereinfacht sich 1.6 zu:

$$\hat{H}_Z = -\gamma \hat{I}_z B_0 \quad (1.7)$$

Aus der Schrödinger-Gleichung folgt mit 1.7 für die Energieeigenwerte E_m im äußeren Magnetfeld B_0 :

$$\hat{H}_Z |I, m_s\rangle = E_m |I, m_s\rangle \quad (1.8)$$

$$E_m = -\gamma m_s \hbar B_0 \quad (1.9)$$

Die zuvor entarteten Zustände spalten bei Anlegen eines äußeren Magnetfeldes in $(2I + 1)$ äquidistante Energieniveaus auf (Abb. 1.1). Die Energiedifferenz zweier benachbarter Zustände mit $\Delta m_s = \pm 1$ beträgt:

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_0 \quad (1.10)$$

Für ein äußeres Magnetfeld der Stärke $B_0 = 7\text{ T}$ beträgt die Übergangsfrequenz zwischen den zwei Energieniveaus des Wasserstoffkerns ($I = 1/2$) $\nu_0 = 298,0\text{ MHz}$. Für das Sauerstoffisotop ^{17}O ($I = 5/2$) spalten die Zustände in 6 Zeeman-Niveaus mit einer Übergangsfrequenz von $\nu_0 = 40,4\text{ MHz}$ auf. Wegen $I > 1/2$ besitzt ^{17}O zusätzlich ein elektrisches Quadrupolmoment, welches zu einer Verschiebung der Energieniveaus führen kann.

1.2 Elektrische Quadrupolwechselwirkung

Atomkerne mit $I > 1/2$ besitzen neben dem magnetischen Dipolmoment μ_I ein elektrisches Quadrupolmoment Q , das die Abweichung der Kernladungsverteilung von der Kugelsymmetrie angibt. Q wechselwirkt mit elektrischen Feldgradienten in der Kernumgebung.

Aus der elektrischen Energie E_{el} der Ladungsverteilung ρ des Kerns lässt sich über eine Taylorentwicklung des elektrischen Potentials ein Ausdruck für den Beitrag der Quadru-

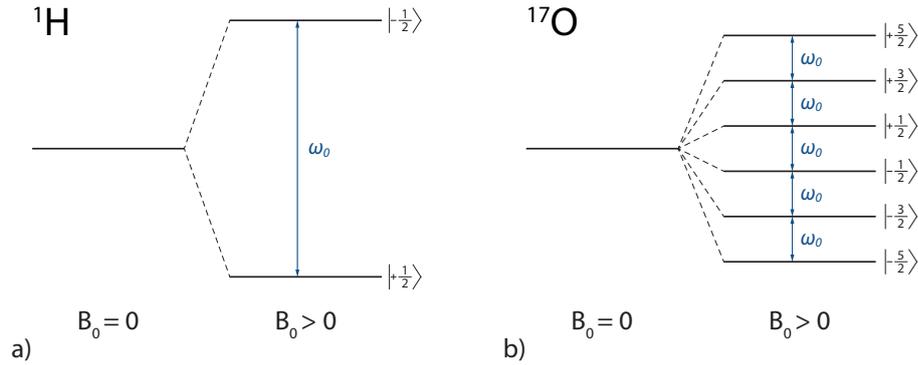


Abb. 1.1: Zeeman-Aufspaltung der Energiezustände im Magnetfeld für (a) ^1H und (b) ^{17}O . Das Anlegen eines äußeren Magnetfeldes führt zur Aufspaltung der zuvor entarteten $(2I + 1)$ Zustände. Die Energiedifferenz zwischen zwei benachbarten Niveaus ist für ^{17}O 7,4-fach geringer als für ^1H . Auf Grund des negativen gyromagnetischen Verhältnisses von ^{17}O gilt für das höchste Energieniveau $m_s = +I$.

polwechselwirkung bestimmen:

$$E_Q = \frac{1}{6} \sum_i V_{ij} Q_{ij} \quad \text{mit} \quad Q_{ij} = \int \rho(\mathbf{x}) (3x_i x_j - r^2) d\mathbf{x} \quad (1.11)$$

Dieser Energie-Term beschreibt die Wechselwirkung des Kernquadrupolmoments Q_{ij} mit dem elektrischen Feldgradienten-Tensor V_{ij} (EFG-Tensor).

Es lässt sich für den EFG-Tensor ein Hauptachsensystem finden, in dem alle Komponenten V_{ij} mit $i \neq j$ verschwinden, wobei zusätzlich die Laplace-Gleichung¹ erfüllt ist. Damit kann der EFG-Tensor durch zwei unabhängige Parameter beschrieben werden:

$$eq = V_{zz} \quad (\text{größte Komponente des EFG-Tensors}) \quad (1.12)$$

$$\eta = \frac{V_{xx} - V_{yy}}{V_{zz}} \quad (\text{Asymmetrieparameter}) \quad (1.13)$$

Der EFG-Tensor wird vorwiegend durch die nächste Umgebung des Kernorts bestimmt, so dass die quadrupolare Kopplung hauptsächlich eine intramolekulare Wechselwirkung darstellt.

Für ein starkes äußeres Magnetfeld gilt $\hat{H}_Z \gg \hat{H}_Q$, so dass die Quadrupolwechselwirkung als schwache Störung der Zeeman-Wechselwirkung angenommen werden kann. Damit ergibt sich für den Hamilton-Operator des Kerns:

$$\hat{H} = \hat{H}_0 + \hat{H}_Z + \hat{H}_Q \quad (1.14)$$

Mit den Euler-Winkeln α und β , die die relative Lage des EFG-Tensors zu \mathbf{B}_0 angeben, erhält man über Störungsrechnung erster Ordnung aus den Eigenwerten des Hamilton-

¹ $V_{xx} + V_{yy} + V_{zz} = 0$, wobei o.B.d.A. $|V_{zz}| \geq |V_{yy}| \geq |V_{xx}|$ angenommen wird.

Operators die zusätzliche potenzielle Energie:

$$E_Q^{(1)} = \frac{e^2 q Q}{4I(2I-1)} \left(3m_s^2 - I(I+1) \right) \frac{1}{2} \left[3 \cos^2 \beta - 1 + \eta \sin^2 \beta \cos 2\alpha \right] \quad (1.15)$$

Die Quadrupolwechselwirkung führt zu einer Verschiebung der $(2I+1)$ Energieniveaus abhängig von m_s^2 . Dies führt dazu, dass Energieniveaus mit $\pm m_s$ um den gleichen Betrag verschoben werden². Für einen Kristall ($\eta = 0$) führt diese Verschiebung im Spektrum zu einer Aufspaltung in $2I$ Resonanzlinien, wobei die zentrale Linie unverschoben bleibt und die Nebenlinien symmetrisch zu höheren und niedrigeren Energien verschoben werden. Für ^{17}O mit $I = 5/2$ besteht das Spektrum in diesem Fall aus 5 äquidistanten Resonanzlinien, deren Intensitätsverhältnisse mit 5:8:9:8:5 gegeben sind.

Für isotrope Flüssigkeiten mittelt sich die Quadrupolwechselwirkung aus und der Beitrag 1.15 zur Energie der Zustände verschwindet. In diesem Fall wird nur eine Linie im Spektrum detektiert.

1.3 Makroskopische Magnetisierung

Werden makroskopische Probenvolumen betrachtet, können die Spins in Form eines Spinensembles beschrieben werden. In einem statischen Magnetfeld B_0 im thermischen Gleichgewicht mit der Umgebung sind die Besetzungswahrscheinlichkeiten der Energieniveaus E_m durch die Boltzmann-Statistik gegeben:

$$p_m = \frac{1}{Z} e^{-\frac{E_m}{k_B T}} = \frac{1}{Z} e^{-\frac{\gamma \hbar m B_0}{k_B T}} \quad \text{mit} \quad Z = \sum_{m=-I}^I e^{-\frac{E_m}{k_B T}} \quad (1.16)$$

k_B bezeichnet dabei die Boltzmann-Konstante, Z die Zustandssumme. Bei Zimmertemperatur ($T = 300 \text{ K}$) und $B_0 = 7 \text{ T}$ ist die Hochtemperaturnäherung ($k_B T \gg \Delta E$) erfüllt und die Exponentialterme in 1.16 können durch Potenzreihen erster Ordnung approximiert werden.

Die makroskopische Magnetisierung \mathbf{M} eines N -Teilchensystems ist durch die Vektorsumme der Erwartungswerte der magnetischen Momente gegeben:

$$\mathbf{M} = \sum_{i=1}^N \langle \hat{\boldsymbol{\mu}}_i \rangle = \sum_{i=1}^N \gamma \langle \hat{\mathbf{I}}_i \rangle \quad (1.17)$$

Da die Erwartungswerte der x - und y -Komponenten verschwinden, tragen zur Magnetisierung nur Komponenten parallel zum äußeren Magnetfeld bei. Unter Verwendung der Hochtemperaturnäherung ($T \rightarrow 300 \text{ K}$) für Gleichung 1.16 ergibt sich für die Magneti-

²Es werden nur Beiträge erster Ordnung berücksichtigt.

sierung pro Volumen der Ausdruck:

$$\frac{M}{V} \approx \frac{N\gamma^2\hbar^2 I(I+1)}{3k_B T} B_0 \quad (1.18)$$

Die Magnetisierungsdichte (M/V) ist somit proportional zur Anzahl der Spins (N), zum Quadrat des gyromagnetischen Verhältnisses γ und zur Magnetfeldstärke B_0 .

1.4 Zeitliche Entwicklung der Magnetisierung

Im Heisenberg-Bild der Quantenmechanik ist die Bewegungsgleichung des Erwartungswertes des magnetischen Moments gegeben durch:

$$\frac{d}{dt}\mathbf{M} = \sum_{i=1}^N \frac{d}{dt} \langle \hat{\boldsymbol{\mu}}_i \rangle = -\frac{i}{\hbar} \sum_{i=1}^N \langle [\hat{\boldsymbol{\mu}}_i, \hat{H}_Z] \rangle \quad (1.19)$$

Mit den Kommutatorrelationen 1.2 ergibt sich für die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung:

$$\frac{d}{dt}\mathbf{M} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B} \quad (1.20)$$

Für ein statisches Magnetfeld der Form $\mathbf{B}_0 = (0, 0, B_0)$ ist die makroskopische Magnetisierung $\mathbf{M} = (0, 0, M_0)$ im thermischen Gleichgewicht zeitlich konstant, da die Ableitung wegen $\mathbf{M} \parallel \mathbf{B}_0$ verschwindet.

1.5 Hochfrequenzanregung

Zur Signaldetektion in einer Empfangsspule muss die Magnetisierung angeregt, d.h. aus der Ruhelage parallel zum äußeren Magnetfeld ausgelenkt werden. Dies wird mit einem hochfrequenten (HF) elektromagnetischen Wechselfeld $B_1(t)$ der Frequenz ω_{HF} erreicht, das dem statischen Magnetfeld \mathbf{B}_0 überlagert wird. Idealerweise gilt dabei $\mathbf{B}_1(t) \perp \mathbf{B}_0$.

Es ergibt sich ein effektives Magnetfeld der Form $\mathbf{B}_{\text{eff}} = \mathbf{B}_0 + \mathbf{B}_1$ das auf die Magnetisierung wirkt. Die Bewegungsgleichungen 1.20 lauten dann:

$$\frac{d}{dt}\mathbf{M} = \gamma \mathbf{M} \times (B_1 \cos \omega_{\text{HF}} t, B_1 \sin \omega_{\text{HF}} t, B_0)^T \quad (1.21)$$

Durch eine Koordinatentransformation in das mit ω_{HF} um die z -Achse ($z' = z$) rotierende Koordinatensystem S' (o.B.d.A. $\mathbf{x}' \parallel \mathbf{B}_1$), lässt sich die Zeitabhängigkeit des HF-Feldes

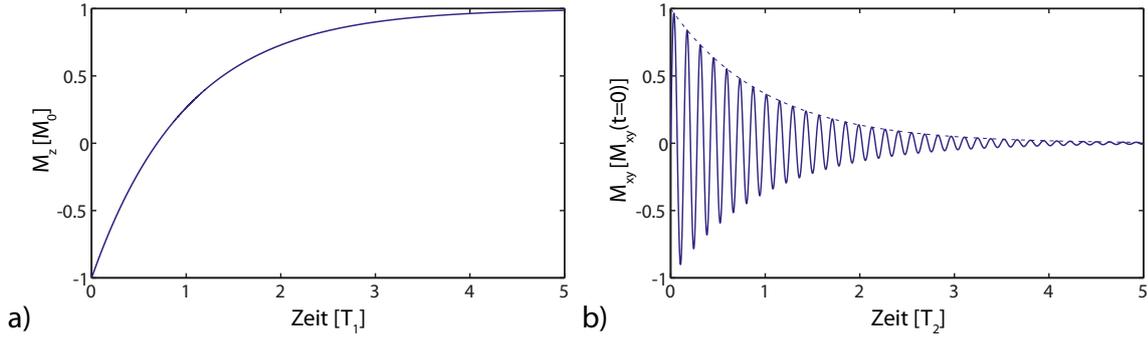


Abb. 1.2: Zeitliche Entwicklung (a) der longitudinalen Magnetisierung M_z und (b) des Realteils der transversalen Magnetisierung $\text{Re}(M_{xy})$ unter T_1 - bzw. T_2 -Relaxation.

eliminieren und 1.21 vereinfacht sich zu:

$$\frac{d}{dt} \mathbf{M}' = \gamma \mathbf{M}' \times \left(B_1, 0, B_0 - \frac{\omega_{\text{HF}}}{\gamma} \right)^T \quad (1.22)$$

Abhängig von der Amplitude und Richtung des B_1 -Feldes präzediert die Magnetisierung um das effektive Magnetfeld \mathbf{B}_{eff} . Im Resonanzfall ($\omega_{\text{HF}} \stackrel{!}{=} \gamma B_0 = \omega_0$) verschwindet die z -Komponente von \mathbf{B}_{eff} und die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung lautet:

$$M'(t) = M_0 (0, \sin \gamma B_1 t, \cos \gamma B_1 t)^T \quad (1.23)$$

Dies entspricht einer Rotation der Magnetisierung um die x' -Achse mit $\gamma B_1 = \omega_1$. Der sogenannte Flipwinkel θ , den die Magnetisierung nach Einstrahlung eines HF-Pulses der Dauer τ überschritten hat, ist gegeben durch

$$\theta = \gamma \int_{t=0}^{\tau} B_1(t) dt. \quad (1.24)$$

Für ein zeitlich konstantes B_1 -Feld (Rechteckpuls) vereinfacht sich der Ausdruck zu

$$\theta = \gamma B_1 \tau. \quad (1.25)$$

1.6 Relaxation

Bei den vorangegangenen Betrachtungen wurden Wechselwirkungen der Spins untereinander und mit der Umgebung vernachlässigt. In der Realität führen diese Wechselwirkungsprozesse jedoch dazu, dass die Magnetisierung nach einer Anregung wieder in den Gleichgewichtszustand zurückkehrt. Dieser Prozess wird als Relaxation bezeichnet.

Eine phänomenologische Beschreibung der Magnetisierung unter Relaxation wird durch die Bloch-Gleichungen gegeben [Bloch, 1946]:

$$\frac{d}{dt}M_x(t) = \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \quad (1.26)$$

$$\frac{d}{dt}M_y(t) = \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \quad (1.27)$$

$$\frac{d}{dt}M_z(t) = \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_z - \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (1.28)$$

Im Laborsystem ergeben sich für ein Magnetfeld der Form $B_0 = (0, 0, B_0)$ für die Transversalmagnetisierung $M_{xy} = M_x + iM_y$ und die Longitudinalmagnetisierung M_z die Lösungen:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) e^{i\omega_0 t} e^{-t/T_2} \quad (1.29)$$

$$M_z(t) = M_0 - (M_0 - M_z(0)) e^{-t/T_1} \quad (1.30)$$

Die longitudinale oder Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 beschreibt die Rückkehr der longitudinalen Komponente der Magnetisierung M_z in den Gleichgewichtswert M_0 (Abb. 1.2a). Dieser Prozess beruht auf ungeordneten Rotations- und Translationsbewegungen der Moleküle in der Lösung, deren magnetische und elektrische Momente fluktuierende Felder der spektralen Dichte $J(\omega)$ erzeugen. Für Anteile von $J(\omega)$ im Bereich der Übergangsfrequenz der Zeeman-Niveaus des Kerns, können Übergänge zwischen den Spinzuständen induziert werden. Bei diesem Prozess findet ein Energieübetrag zwischen dem Spinsystem und der Umgebung („Gitter“) statt.

Die transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 charakterisiert den exponentiellen Zerfall der transversalen Magnetisierung M_{xy} nach der Anregung, was als „freier Induktionszerfall“ (engl. *free induction decay*, FID) bezeichnet wird (Abb. 1.2b). Direkt nach der Anregung besteht zwischen den Spinpaketen Phasenkohärenz. Diese geht jedoch mit der Zeit auf Grund der Dipol-Dipol-Wechselwirkung der Spins untereinander irreversibel verloren. Im Gegensatz zur T_1 -Relaxation handelt es sich dabei jedoch um einen Entropie-Effekt, bei dem kein Energieübetrag stattfindet.

T_2^* -Relaxation

Neben fluktuierenden Magnetfeldvariationen, die durch Teilchenbewegungen hervorgerufen werden und zum T_2 -Zerfall führen, tragen auch lokale, statische Feldvariationen $\Delta B_0(\mathbf{x})$ zur Dephasierung der Spinpakete bei. Diese Inhomogenitäten können durch das Grundfeld selbst oder durch unterschiedliche Suszeptibilitäten im Gewebe verursacht werden. Man fasst die Beiträge der Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 und Auswirkungen von Magnetfeldinhomogenitäten ΔB_0 in einer effektiven transversalen Relaxationszeit T_2^* zusammen:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (1.31)$$

Während der T_2 -Zerfall zur irreversiblen Dephasierung der Spins führt, lässt sich der Anteil am Signalzerfall, der durch B_0 -Inhomogenitäten hervorgerufen wird, durch die Anwendung eines 180° -Pulses wiedergewinnen. Das resultierende Signal wird nach Erwin Hahn als „Spinecho“ [Hahn, 1950] bezeichnet.

Relaxation von Quadrupolkernen

Für Kerne mit $I > 1/2$ stellt die elektrische Quadrupolwechselwirkung, durch die Kopplung an fluktuierende elektrische Felder, einen zusätzlichen, sehr effektiven Relaxationspfad dar. Die Stärke der quadrupolaren Wechselwirkung ($10^6 - 10^8 \text{ s}^{-1}$) liegt zum Teil mehrere Größenordnungen über der magnetischer Wechselwirkungen ($10^4 - 10^5 \text{ s}^{-1}$), so dass bei der Beschreibung der Relaxationsprozesse von Quadrupolkernen die magnetische Relaxation meist vernachlässigt werden kann [Werbelow, 1996].

Wird nur die Quadrupolwechselwirkung als dominierender Relaxationsprozess betrachtet und gilt die sogenannte *extreme-narrowing*-Bedingung $\omega_0\tau_C \ll 1$ (z.B. in Flüssigkeiten), lässt sich die Relaxation mono-exponentiell beschreiben und die Relaxationszeiten sind durch den Ausdruck [Abragam, 1961]

$$\frac{1}{T_2} = \frac{1}{T_1} = \frac{3}{40} \frac{2I+3}{I^2(2I-1)} \left(1 + \frac{\eta^2}{3}\right) \left(\frac{e^2qQ}{\hbar}\right)^2 \tau_c \quad (1.32)$$

mit dem Asymmetrieparameter η (Glg. 1.12), der Kopplungskonstanten der Quadrupolwechselwirkung e^2qQ/\hbar und der Korrelationszeit τ_c gegeben. Dieser Ausdruck hängt nur von τ_c ab, so dass die quadrupolaren Relaxationszeiten unabhängig von der Magnetfeldstärke sind [Zhu et al., 2001; Thelwall et al., 2003].

Für den Fall von ^{17}O in Wasser trägt zusätzlich die skalare Kopplung zwischen ^1H und ^{17}O im Wassermolekül [Reuben et al., 1962] und der Protonenaustausch zur Relaxation bei [Meiboom, 1961]. Dies führt zu einer zusätzlichen Verkürzung von T_2 , hat jedoch, ausser bei sehr niedrigen Grundmagnetfeldern [Hartwig et al., 2011], kaum Einfluß auf T_1 [Richardson, 1989]. Aus diesem Grund gilt für ^{17}O in Wasser $T_1 > T_2$.

Liegen die Kerne in einer Umgebung vor, in der die Bedingung $\omega_0\tau_C \ll 1$ nicht mehr erfüllt ist, stellt der zeitliche Signalverlauf der Relaxation sowohl der transversalen als auch der longitudinalen Magnetisierungskomponente von Kernen mit halbzahligem Kernspin die Summe aus $(I + 1/2)$ Exponentialfunktion dar [Hubbard, 1970]. Für ^{17}O lässt sich die Relaxation in diesem Fall durch die Summe dreier Exponentialfunktionen beschreiben:

$$M_z(t) = M_z(\infty) \left[1 - k \sum_{i=1}^3 C_{1,i} e^{-R_{1,i}t} \right] \quad (1.33)$$

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \left[\sum_{i=1}^3 C_{2,i} e^{-R_{2,i}t} \right] \quad (1.34)$$

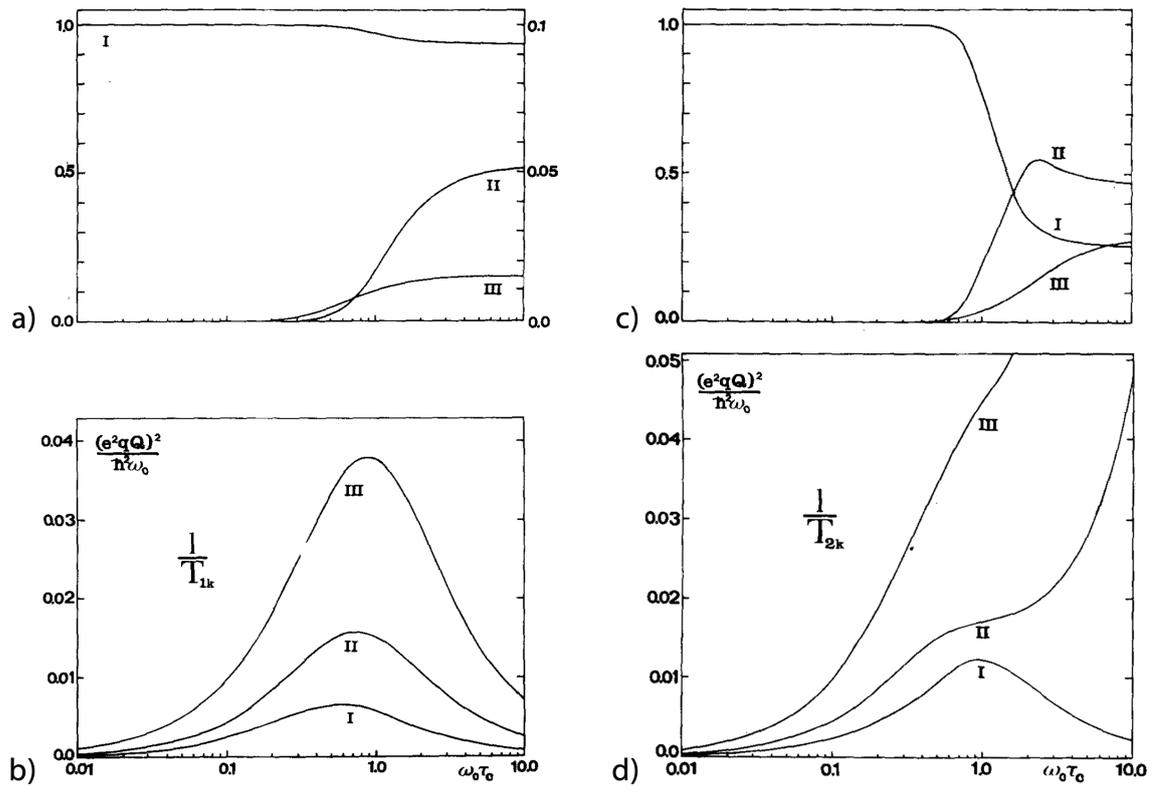


Abb. 1.3: Numerische Berechnung der longitudinalen (a,b) und transversalen (c,d) Relaxationsparameter eines $I = 5/2$ Kerns ohne chemischen Austausch als Funktion von $\omega_0 \tau_c$.

In der oberen Reihe sind die normierten Amplituden C_i der Exponentialkomponenten der (a) longitudinalen (Glg. 1.33) und (c) transversalen (Glg. 1.34) Relaxation dargestellt. In (a) gilt für die Komponenten II und III die vergrößerte Skala auf der rechten Seite des Diagramms. Während die longitudinale Relaxation hauptsächlich durch eine Komponente beschrieben wird, besitzen die Einzelkomponenten im transversalen Fall Amplituden ähnlicher Größenordnung. In der unteren Reihe sind die drei (b) longitudinalen und (d) transversalen Relaxationsraten als Funktion von $\omega_0 \tau_c$ aufgetragen. [Reprinted with permission from [Bull et al., 1979]. Copyright 1979, American Institute of Physics.]

Die Faktoren C_i hängen von $\omega_0 \tau_c$ ab. Eine analytische Lösung wie für den Fall $I = 3/2$ ist damit nicht mehr möglich, so dass die Berechnung der Exponentialanteile numerisch durchgeführt wird [Bull et al., 1979]. In Abbildung 1.3 sind die Vorfaktoren und Einzelkomponenten für den Fall eines Kerns mit $I = 5/2$ aufgetragen.

2 MR-Bildgebung

In diesem Kapitel werden kurz die Grundlagen der NMR-Signaldetektion mit Hochfrequenzspulen skizziert und es werden die Grundprinzipien der Magnetresonanztomographie (MRT) zur Detektion orts aufgelöster NMR-Signale erläutert. Für eine ausführlichere Behandlung der Themen wird auf [Mispelter et al., 2006; Hoult, 1978] und [Haacke et al., 1999; Bernstein et al., 2004] verwiesen.

2.1 NMR-Signaldetektion

Das Prinzip der NMR-Signaldetektion basiert auf der Induktionsspannung, die durch die Präzession der Transversalmagnetisierung in einer Leiterschleife induziert wird [Hoult and Richards, 1976].

HF-Spulen

Zur Anregung der Spins im Probevolumen und zur Detektion des NMR-Signals werden sogenannte Hochfrequenz-Spulen verwendet. Die HF-Spule bildet einen Resonanzkreis, der über ein Netzwerk zur Impedanztransformation und einen Vorverstärker mit der Empfangselektronik des MR-Tomographen verbunden ist [Mispelter et al., 2006].

Allgemein wird zwischen Oberflächen- und Volumenspulen unterschieden. Eine spezielle Form der Volumenspule ist dabei der *Birdcage*-Resonator [Hayes et al., 1985]. Dieser besitzt Zylinderform und besteht aus zwei Endringen, die mit N Beinen leitend verbunden sind. Dieser Spulentyp zeichnet sich durch ein besonders homogenes B_1 -Feld im Innern aus, welches sich ausbildet, wenn auf dem Umfang des *Birdcage*-Resonators eine kosinusförmige Stromverteilung vorliegt. Eine HF-Spule dieses Typs wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit als Sende- und Empfangsspule für ^{17}O umgebaut.

Um den Sensitivitätsvorteil von kleinen Oberflächenspulen für ausgedehnte Messobjekte zu nutzen, wurden Anfang der 1990er Jahre Mehrkanal-Empfangsspulen (engl. *phased arrays*) entwickelt [Roemer et al., 1990]. Durch den Einsatz vieler Oberflächenelemente kann auf diese Weise das gesamte Messobjekt mit einer erhöhten Sensitivität, besonders in direkter Nähe der Spulenelemente, detektiert werden. Darüber hinaus bieten Mehrkanal-Spulen die Möglichkeit, die Bildakquisition durch die sogenannte parallele Bildgebung zu beschleunigen [Pruessmann et al., 1999; Griswold et al., 2002].

NMR-Signal

Nach dem Faradayschen Induktionsgesetz ist das NMR-Signal proportional zur Spannung U_{ind} , die durch die Präzession der Transversalkomponente der Magnetisierung in der HF-Spule induziert wird:

$$U_{\text{ind}} = -\frac{d}{dt}\phi_B \quad \text{mit} \quad \phi_B = \int \mathbf{B}d\mathbf{A} \quad (2.1)$$

Wird der magnetische Fluss mit Hilfe des Vektorpotentials ausgedrückt und das Magnetfeld pro Einheitsstrom \mathfrak{B} eingesetzt [Haacke et al., 1999], ergibt sich:

$$U_{\text{ind}}(t) = -\frac{d}{dt} \int \mathbf{M}(\mathbf{x}, t) \mathfrak{B}(\mathbf{x}) d^3x \quad (2.2)$$

Die Sende- und Empfangscharakteristik (B_1 -Feld) einer Spule sind dabei nach dem Reziprozitätsprinzip [Hoult and Richards, 1976] identisch.

Wird durch einen Anregungspuls θ eine transversale Magnetisierungskomponente $M_{xy} = M_0 \sin \theta$ erzeugt und sind die Magnetfelder B_0 und B_1 über das gesamte Probenvolumen homogen, ergibt sich mit 1.18 für die induzierte Spannung:

$$U_{\text{ind}} \propto \gamma^3 I(I+1) N B_0^2 \mathfrak{B} \sin(\omega_0 t + \phi_0) \quad (2.3)$$

Während die Signalintensität somit proportional zu ω_0^2 ist, ergibt sich für hohe Frequenzen, bei denen das Rauschen durch die Verluste im Messobjekt dominiert ist, eine lineare Abhängigkeit des Rauschens von ω_0 . Somit steigt das Verhältnis aus Signalintensität zu Rauschen einer NMR-Messung etwa linear mit ω_0 an [Hoult and Lauterbur, 1979].¹

NMR-Sensitivität

Das NMR-Signal ist nach Gleichung 2.3 proportional zu den kernspezifischen Faktoren γ und I sowie zur Anzahl der Kerne N . Wird anstelle von N die natürliche Häufigkeit a des Isotops eingesetzt, erhält man einen Ausdruck für die NMR-Sensitivität S eines spezifischen Kerns:

$$S \propto a\gamma^3 I(I+1) \quad (2.4)$$

Für ^{17}O (Tab. 1.1) ergibt sich damit eine Sensitivität im Vergleich zu ^1H von:

$$\frac{S_{^{17}\text{O}}}{S_{^1\text{H}}} = 1,08 \cdot 10^{-5} \quad (2.5)$$

Für die *In-vivo*-Konzentration erniedrigt sich dieser Wert auf Grund der Zusammensetzung des Wassermoleküls zusätzlich um einen Faktor 2. Im Vergleich zu anderen Isotopen, die mittels NMR nachgewiesen werden können, ist der Sauerstoffgehalt im menschlichen Körper jedoch vergleichsweise hoch, so dass trotz der geringen Sensitivität die *In-vivo*-Detektion von ^{17}O möglich ist.

¹Dies stellt den Grenzfall für objektdominiertes Rauschen dar, welcher für die MRT am Menschen meist gut erfüllt ist.

2.2 Ortskodierung und k -Raum

Zur orts aufgelösten Detektion des NMR-Signals werden dem homogenen Grundmagnetfeld B_0 orts- und zeitabhängige Gradientenfelder überlagert:

$$B_z(\mathbf{x}, t) = B_0 + \mathbf{G}(t) \mathbf{x} = B_0 + \left(\frac{\partial}{\partial x} B_z(t), \frac{\partial}{\partial y} B_z(t), \frac{\partial}{\partial z} B_z(t) \right)^T \mathbf{x} \quad (2.6)$$

Setzt man 2.6 in die Blochgleichungen (1.26) ein, erhält man für die Transversalkomponente der Magnetisierung die Lösung²:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) e^{-i\omega_0 t} e^{i\phi_G(\mathbf{x}, t)} e^{-t/T_2} \quad (2.7)$$

Die zusätzliche Phase ϕ_G am Ort \mathbf{x} ist dabei gegeben durch

$$\phi_G(\mathbf{x}, t) = -\gamma \mathbf{x} \int_0^t \mathbf{G}(t') dt' = -2\pi \mathbf{k}(t) \mathbf{x} \quad (2.8)$$

mit dem Wellenvektor

$$\mathbf{k}(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t \mathbf{G}(t') dt'. \quad (2.9)$$

Das demodulierte Signal $s(t)$ ist proportional zum Integral über den Ausdruck 2.7 für die transversale Magnetisierung. Wird für die Transversalmagnetisierung $M_{xy}(0)$ die Spindichte $\rho(\mathbf{x})$ am Ort \mathbf{x} eingesetzt und werden Relaxationsterme vernachlässigt, ergibt sich mit 2.9 für das Signal s der Probe:

$$s(\mathbf{k}(t), t) \propto \int \rho(\mathbf{x}) e^{-i2\pi \mathbf{k}(t) \mathbf{x}} d^3x \quad (2.10)$$

Dieser Ausdruck für s entspricht der Fourier-Transformierten der Spindichte $\rho(\mathbf{x})$. Somit kann über eine inverse Fourier-Transformation aus dem Messsignal die orts aufgelöste Spindichte-Information berechnet werden:

$$\rho(\mathbf{x}) \propto \int s(\mathbf{k}(t), t) e^{+i2\pi \mathbf{k}(t) \mathbf{x}} d^3k \quad (2.11)$$

Auf diese Weise erhält man komplexe Bilddaten, die sowohl Magnituden- als auch Phaseninformation enthalten. In der Regel werden die Absolutbeträge der Daten berechnet und als Magnitudenbild dargestellt.

Um ein vollständiges Bild aus dem Messsignal $s(\mathbf{k}(t), t)$ zu rekonstruieren, muss der Fourier-Raum (k -Raum) durch die Schaltung verschieden starker Gradienten bis zu Werten k_{\max} abgetastet werden. Die genaue Ausdehnung des abzutastenden Volumens und der

²Die Lösung für die Longitudinalkomponente $M_z(t)$ ändert sich nicht, da für das Magnetfeld immer noch gilt: $B_x = B_y = 0$.

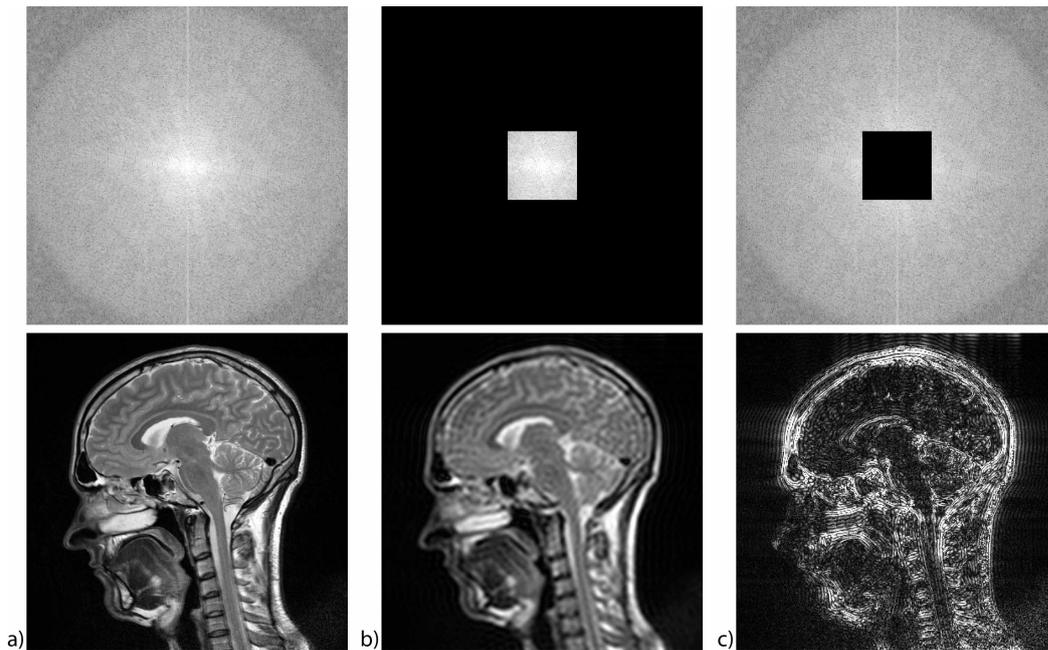


Abb. 2.1: *Sagittale Schicht eines menschlichen Kopfes. In der oberen Reihe sind jeweils die k -Raumdarstellungen der Daten abgebildet (logarithmische Skalierung), in der unteren Reihe die entsprechenden Bilder im Ortsraum. (a) Vollständig abgetasteter k -Raum in zwei Dimensionen. (b) Zentraler k -Raumbereich mit niedrigen Ortsfrequenzen. Im k -Raumzentrum ist die Information grober Bildstrukturen enthalten. (c) Äußerer k -Raumbereich mit hohen Ortsfrequenzen. Diese enthalten die Feinstrukturen des Bildes.*

maximale Abstand der Datenpunkte wird durch die gewünschten Bildparameter wie die Auflösung und das Gesichtsfeld festgelegt.

Die Abtastung des k -Raums erfolgt in diskreten Schritten. Dabei werden in der Regel $N = 2^n$ Datenpunkte auf einem kartesischen Gitter aufgenommen, um die Bildrekonstruktion mit Hilfe der schnellen Fourier-Transformation [Cooley and Tukey, 1965] (engl. *Fast Fourier Transformation*, FFT) durchführen zu können. Neben der kartesischen Abtastung des k -Raums wird für die Detektion von Signalen mit sehr kurzen Relaxationszeiten häufig eine radiale Abtastung verwendet. Dabei werden die Daten vom k -Raumzentrum ausgehend auf radialen Linien bis zu einem Radius k_{max} aufgenommen.

Für die Datenaufnahme im k -Raum (Abb. 2.1a) gilt, dass der zentrale Bereich niedriger Ortsfrequenzen die Kontrastinformation des Bildes und grobe Strukturen enthält (Abb. 2.1b), während die äußeren Bereiche hohe Ortsfrequenzen und damit Detailinformationen wie Kanten kodieren (Abb. 2.1c).

2.3 Gesichtsfeld und räumliche Auflösung

Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, hängt die zur Rekonstruktion eines vollständigen Bildes notwendige Abtastung des k -Raums von den gewünschten Parametern des Bildes im Ortsraum ab.

Gesichtsfeld

Der k -Raum wird nicht kontinuierlich, sondern in diskreten Schritten mit dem Abstand Δk abgetastet. Mathematisch lässt sich dies als Multiplikation des kontinuierlichen Signals $m(\mathbf{k})$ mit einer Abtastfunktion $u(\mathbf{k})$ darstellen. Nach dem Faltungs-Theorem [Bracewell, 2000] entspricht das im Ortsraum einer Faltung des Bildsignals $M(\mathbf{x})$ mit der Fourier-Transformierten der Abtastfunktion $U(\mathbf{x})$:

$$S(\mathbf{x}) = M(\mathbf{x}) \otimes U(\mathbf{x}) \quad (2.12)$$

Die Abtastfunktion $u(\mathbf{k})$ kann dabei durch unendlich viele, äquidistante δ -Funktionen im Abstand Δk beschrieben werden (Dirac-Kamm):

$$u(\mathbf{k}) = \Delta k \sum_{p=-\infty}^{+\infty} \delta(k - p\Delta k) \quad (2.13)$$

Damit ergibt sich das Signal im Ortsraum aus der Faltung des Bildes mit der Fourier-Transformierten des Dirac-Kamms, die wiederum einem Dirac-Kamm mit den inversen Abständen $1/\Delta k$ entspricht. Somit stellt die Fourier-Transformierte des diskret abgetasteten Signals eine unendliche Serie aus periodischen Wiederholungen des Bildes im Abstand $1/\Delta k$ dar.

Der Abstand der Bildsignale und damit der Bereich des Ortsraums, in dem das Bild ohne Überlagerung wiedergegeben wird, wird als Gesichtsfeld (engl. *field of view*, FOV) bezeichnet und ist gegeben durch

$$\text{FOV}_i = \frac{1}{\Delta k_i} \quad \text{mit} \quad i = \{x, y, z\}. \quad (2.14)$$

Erstreckt sich ein Objekt über das FOV hinaus, kommt es zu Artefakten (sog. Einfaltungen) im Bild. Um eine artefaktfreie Darstellung der Bildinformation zu erreichen, muss die Abtastrate mindestens dem FOV entsprechen, was dem „Nyquist-Theorem“ entspricht [Nyquist, 1928].

Räumliche Auflösung

Neben der diskreten Abtastung in N Schritten kann der k -Raum nur bis zu einem endlichen Wert k_{max} aufgenommen werden:

$$k_{\max,i} = \frac{1}{2} N_i \Delta k_i \quad (2.15)$$

Mathematisch lässt sich dies als Multiplikation des unendlich ausgedehnten k -Raumsignals mit einer Filterfunktion $h(\mathbf{k})$ darstellen. Im Ortsraum entspricht es der Faltung des

Bildsignals mit der Fourier-Transformierten der Filterfunktion $H(\mathbf{x})$:

$$S(\mathbf{x}) = M(\mathbf{x}) \otimes H(\mathbf{x}) \quad (2.16)$$

Die Funktion $H(\mathbf{x})$ wird allgemein als Punkantwortfunktion (engl. *point spread function*, PSF) bezeichnet und hängt von der Art der k -Raumabtastung ab. Für den Fall kartesischer k -Raumabtastung entspricht $H(\mathbf{k})$ der Fourier-Transformierten einer Rechteckfunktion, der *sinc*-Funktion.

Die Faltung mit der PSF führt im Bild dazu, dass an Kanten streifen- oder ringförmige Artefakte auftreten können. Diese entstehen auf Grund der Nebenmaxima der PSF und werden als *Gibbs-Ringing*-Artefakte bezeichnet. Zur Unterdrückung von *Gibbs-Ringing*-Artefakten können Filterfunktionen (z.B. Hanning-Filter) verwendet werden, die die Nebenmaxima der PSF unterdrücken, jedoch auch zur Verbreiterung der PSF führen.

Allgemein gilt, dass das periodische Signal im Ortsraum auf Grund der endlichen k -Raumabtastung mit der PSF der Abtastfunktion gefaltet wird. Dies führt dazu, dass ein punktförmiges Objekt im Bildraum durch die PSF verbreitert wird. Die PSF kann daher auch als Maß für das Auflösungsvermögen verwendet werden [Haacke et al., 1999]:

$$\Delta x_{\text{PSF}} = \frac{1}{\text{PSF}(0)} \int_{-\infty}^{+\infty} \text{PSF}(x) dx \quad (2.17)$$

Im Falle eines quaderförmigen k -Raumvolumens ergibt sich daraus für die Auflösung

$$\Delta x = \frac{FOV_x}{N_x} = \frac{1}{2k_{\max,x}}, \quad \Delta y = \frac{FOV_y}{N_y} = \frac{1}{2k_{\max,y}}, \quad \Delta z = \frac{FOV_z}{N_z} = \frac{1}{2k_{\max,z}}. \quad (2.18)$$

Somit entspricht der kleinste Abstand, der ohne weitere Filter mit einer diskreten Fourier-Transformation rekonstruiert werden kann, dem Abstand zwischen zwei Bildpixeln.

In den vorherigen Betrachtungen wurden Relaxationsprozesse während der Datenaufnahme nicht berücksichtigt. Sind die Relaxationszeiten lang im Vergleich zur Auslesezeit T_{RO} lässt sich der Einfluß, den der Signalzerfalls während der Datenakquisition auf die Auflösung hat, vernachlässigen. Liegt T_{RO} jedoch in der Größenordnung der Relaxationszeiten, muss der Effekt berücksichtigt werden. Dieser lässt sich mathematisch als exponentiell abfallende Filterfunktion beschreiben und hat zur Folge, dass das Signal im Bildraum mit der Fourier-Transformierten des Signalzerfalls, einer Lorentzkurve, gefaltet wird. Damit vergrößert sich die Halbwertsbreite der gesamten PSF des Bildgebungsprozesses und die räumliche Auflösung wird vermindert (engl. *blurring*).

2.4 Pulssequenzen

Die zeitliche Abfolge von HF-Pulsen, Gradientenpulsen und Signalauslesen wird allgemein als Pulssequenz bezeichnet. Man unterscheidet zwei Grundtypen von Pulssequenzen: Gradientenecho-Sequenzen (GRE) und Spin-Echo-Sequenzen (SE).

Das Signalverhalten der jeweiligen Sequenztypen lässt sich bei gegebenen Sequenzparametern über die zugehörige Signalgleichung beschreiben.

Signalgleichung

Die FLASH-Sequenz (engl. *Fast Low Angle Shot*) [Haase et al., 1986] klappt die Magnetisierung nicht vollständig in die Transversalebene wie die SE-Sequenzen, sondern verwendet Flipwinkel mit $\theta < 90^\circ$. Dadurch steht direkt nach der Anregung noch genügend Longitudinalmagnetisierung für eine erneute Anregung zur Verfügung. Auf diese Weise kann die Repetitionszeit TR , die das Zeitintervall zwischen zwei Anregung angibt, viel kleiner als die longitudinale Relaxationszeit gewählt werden ($TR < T_1$).

Durch die Kleinwinkelanregung und kurzen Repetitionszeiten baut sich nach einigen TR -Intervallen ein dynamischer Gleichgewichtszustand der Longitudinalmagnetisierung M_{SS} auf, der von TR und dem T_1 der Probe abhängt:

$$M_{SS} = M_0 \cdot \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}}{1 - \cos \theta \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}}} \quad (2.19)$$

Für das detektierte Signal zum Zeitpunkt TE nach der Anregung mit dem Flipwinkel θ ergibt sich mit Gleichung 2.19 folgende Signalgleichung („FLASH“-Gleichung):

$$S = M_{SS} \cdot \sin \theta \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}} = M_0 \cdot \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}}{1 - \cos \theta \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}}} \cdot \sin \theta \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \quad (2.20)$$

Das Signal ist für gegebenes TR und T_1 maximal bei dem Flipwinkel θ_E :

$$\theta_E = \arccos \left(e^{-TR/T_1} \right) \quad (2.21)$$

Dieser wird als Ernst-Winkel bezeichnet [Ernst and Anderson, 1966].

Spoiling

Bei der FLASH-Sequenz wird vor einer erneuten Anregung die verbleibende Transversalmagnetisierung zerstört (engl. *spoiling*). Dies kann durch Gradientenpulse, sogenannte *Spoiler*-Gradienten, erreicht werden, wodurch eine starke Dephasierung der Magnetisierung erzeugt wird. Eine weitere Methode bildet das HF-Spoiling [Crawley et al., 1988]. Durch Variation der Phase der eingestrahlten HF-Pulse zwischen aufeinanderfolgenden Anregung werden Phasenkorrelationen zwischen den HF-Pulsen eliminiert.

2.5 Signal-Rausch-Verhältnis

Das Signal-Rausch-Verhältnis (engl. *signal-to-noise ratio*, SNR) stellt einen wichtigen Parameter für die Qualität einer Bildgebungstechnik dar. Allgemein gilt für die Abhängigkeit des SNR von den MR-Bildgebungsparametern für den dreidimensionalen Fall:

$$\text{SNR} \propto \Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z \cdot \sqrt{T_{\text{RO}}} \cdot \sqrt{NEX} \quad (2.22)$$

Das SNR ist somit proportional zum Volumen des Bildelements (Voxel) und zur Wurzel aus der Auslesezeit T_{RO} und der Anzahl der Anregungen NEX .

SNR-Bestimmung

Um das SNR von Messdaten zu bestimmen, muss das Rauschniveau bzw. die Standardabweichung der Signalintensitäten bekannt sein. Für komplexe MR-Daten kann das Rauschen durch eine Gauß-Verteilung beschrieben werden. Werden stattdessen Magnitudeninformationen verwendet, entspricht das Rauschen in Regionen mit hohem SNR weiterhin einer Gauß-Verteilung, in Bereichen ohne MR-Signal jedoch treten starke Abweichungen von dieser Verteilung auf [Dietrich et al., 2008]. Diese müssen bei der SNR-Berechnung berücksichtigt werden [Henkelman, 1985].

Für Bereiche ohne MR-Signal in denen bei Magnitudendaten die Gauß-Verteilung nicht mehr gilt, lässt sich der Zusammenhang des Mittelwertes \bar{M} und der Standardabweichung σ_M der Signalintensitäten mit der Standardabweichung σ der Gauß-Verteilung angeben [Gudbjartsson and Patz, 1995]:

$$\bar{M} = \sigma \sqrt{\frac{\pi}{2}} \quad \text{und} \quad \sigma_M = \sigma \sqrt{2 - \frac{\pi}{2}} \quad (2.23)$$

Mit Hilfe von 2.23 lässt sich das SNR aus dem Verhältnis der Signalintensität im Objekt und der mittleren Intensität bzw. der Standardabweichung in einem Bereich ausserhalb des Objekts aus den Magnitudendaten berechnen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle SNR-Werte soweit nicht anders angegeben auf diese Weise berechnet.

NMR-Signal mit Rauschen

In den Bildbereichen innerhalb des Messobjekts kann das detektierte MR-Signal M mit der Signalintensität ohne Rauschen A und der Standardabweichung σ durch

$$M = \sqrt{A^2 + \sigma^2} \quad (2.24)$$

beschrieben werden [Miller and Joseph, 1993; Gudbjartsson and Patz, 1995].

Im Bereich hoher SNR-Werte gilt nach Gleichung 2.24 $M \rightarrow A$. Werden jedoch Bereiche mit niedrigem SNR betrachtet, kann der Rauschbeitrag nicht mehr vernachlässigt werden und muss bei der Beschreibung des Signalverlaufs (z.B. T_2 -Zerfall) berücksichtigt werden.

3 Physiologische Grundlagen der Atmung

In diesem Kapitel werden die physiologischen Grundlagen der Lungenatmung und des Energiestoffwechsels der Zelle (Zellatmung) skizziert. Dabei wird besonders auf den Sauerstoffmetabolismus eingegangen. Eine ausführlichere Darstellung findet sich in [Schmidt et al., 2010] und [Klinke et al., 2010].

Der allgemeine Begriff „Atmung“ bezeichnet den Prozess des Gasaustauschs zwischen Umgebung und Zellen, bei dem Sauerstoff aufgenommen und verstoffwechselt und Kohlendioxid abgegeben wird. Er lässt sich unterteilen in die äußere Atmung, die den Gasaustausch zwischen Umgebung und dem Lungeninnern, sowie zwischen den Lungen und dem Blutkreislauf beschreibt (3.1), und die innere oder Zellatmung, die intrazelluläre biochemischen Stoffwechselprozesse zur Energiegewinnung umfasst. (3.2).

3.1 Äußere Atmung

Das zentrale Organ für die äußere Atmung ist die Lunge. Die Lunge besteht aus einem linken und einem rechten Flügel und liegt umgeben vom Lungenfell beidseitig des Mediastinums in der Brusthöhle. Bei Inspiration vergrößert sich das Lungenvolumen und Umgebungsluft strömt über die äußeren Atemwege und die Luftröhre in die Hauptbronchien. Diese verzweigen sich in einem Bronchialbaum, an den die Alveolargänge anschließen, welche schließlich in die Alveolarsäckchen mit den Lungenbläschen (Alveolen) münden, den kleinsten funktionellen Einheiten der Lunge. Die Alveolen sind von einem dichten Kapillarnetz überzogen, das nur durch eine dünne Gewebemembran vom Alveolarraum getrennt ist. Der Gasaustausch zwischen Lungeninnerem und dem Kapillarblut findet mittels Diffusion über diese Membran statt und kann mit dem ersten Fickschen Gesetz über die Gaspartialdrücke beschrieben werden.

Atemvolumen

Die Gasmenge, die ein Mensch pro Atemzug ein- und ausatmet, wird als Atemzugvolumen (AZV) bezeichnet und beträgt bei einem Erwachsenen in Ruhe etwa $V_{AZV} = 500$ ml [Schmidt et al., 2010]. Sowohl bei der Inspiration als auch bei der Expiration können auch Gasmenge, die über das normale AZV hinausgehen, aufgenommen (Inspiratorisches Reservevolumen) bzw. abgegeben (Expiratorisches Reservevolumen) werden. Unabhängig von äußeren Faktoren bleibt bei der Expiration jedoch immer eine Gasmenge (Funktionelles Residualvolumen) in der Lunge zurück, um die Partialdrücke in den Alveolen während der In- und Expiration näherungsweise konstant zu halten. Die genaue Größe der Atemvolumen hängt von vielen Parametern wie Körpergröße, Geschlecht, Alter und Gesundheitszustand ab. In Abbildung 3.1 sind die durchschnittlichen Werte für einen Mann mit 70 kg Körpergewicht angegeben.

Ein Teil des eingeatmeten Gasvolumens füllt bei jedem Atemzug die zuleitenden Atemwege. Diese werden zwar belüftet, tragen jedoch nicht zum Gasaustausch bei. Dieses Volumen wird als anatomischer Totraum bezeichnet und beträgt für einen Erwachsenen etwa $V_{Tot} = 150$ ml. Somit erreichen bei Ruheatmung etwa $V_{Alv} = 350$ ml Atemluft pro Atemzug den Alveolarraum und tragen direkt zum Gasaustausch bei.

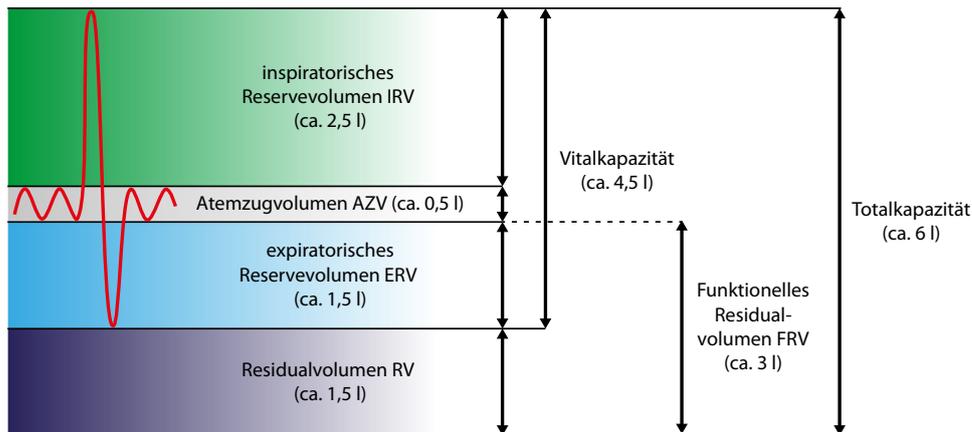


Abb. 3.1: Durchschnittliche Lungenvolumen für einen Mann mit 70 kg Körpergewicht. (Abb. nach [Klinke et al., 2010])

3.2 Innere Atmung (Zellatmung)

Mit dem Begriff innere Atmung oder Zellatmung werden die biochemischen Stoffwechselprozesse bezeichnet, durch die energiereiche Phosphatverbindungen unter dem Verbrauch von molekularem Sauerstoff synthetisiert werden. Dabei wird der Ausgangsstoff Glucose ($C_6H_{12}O_6$) vollständig zu Kohlendioxid (CO_2) und Wasser (H_2O) oxidiert, wobei Energie frei wird:



Der vollständige oxidative Abbau der Glucose läuft über die Entstehung vieler Zwischenprodukte ab, wobei sich der gesamte Stoffwechselprozess in drei Unterabschnitte gliedern lässt:

Glycolyse Die Glycolyse findet im Cytoplasma statt und beinhaltet die Spaltung des Glucosemoleküls, bei der 2 Moleküle des Energieträgers Adenosintriphosphat (ATP) sowie weitere energiereiche Zwischenprodukte entstehen.

Citratzyklus Der Citratzyklus beinhaltet eine Reihe von periodischen Umwandlungsprozessen in den Mitochondrien, durch die u.a. Zwischenprodukte für den vollständigen Abbau der Glucose in der Atmungskette bereitgestellt werden.

Atmungskette Die Atmungskette bildet den letzten Schritt des Glucoseabbaus und findet ebenfalls in den Mitochondrien statt. Dabei wird in mehreren Teilschritten (Elektronentransportkette) aus molekularem Sauerstoff und Wasserstoff in einer exothermen Reaktion Wasser gebildet. Die freiwerdende Energie dieser Reaktion wird in Form von ATP gespeichert, wobei pro Glucosemolekül 34 ATP-Moleküle entstehen. Dieser Prozess wird auch als oxidative Phosphorylierung bezeichnet.

Abbildung 3.2 zeigt schematisch die einzelnen Stoffwechselkomplexe innerhalb der entsprechenden Zellbereiche für eine Gehirnzelle mit Blut-Hirn-Schranke. Zusätzlich ist der Stoffwechselfad des in den Lungen aufgenommenen Sauerstoffs skizziert. Dieser wird gebun-

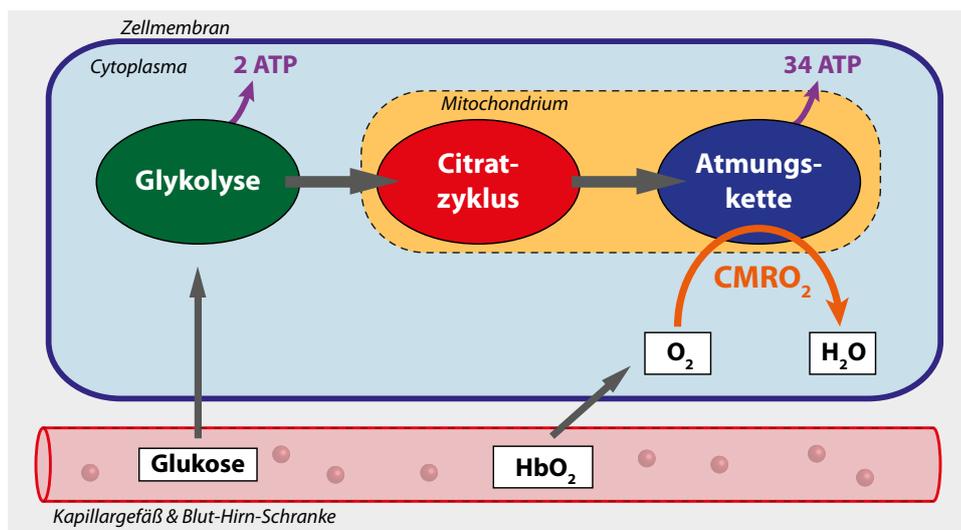


Abb. 3.2: Schematische Darstellung der Zellatmung für eine Gehirnzelle mit den Stoffwechselprozessen der Glykolyse, des Citratzyklus und der Atmungskette. Zusätzlich ist der Stoffwechselfad des Atemsauerstoffs aus dem Blut (HbO_2) eingezeichnet. Der molekulare Atemsauerstoff wird im Zuge der oxidativen Phosphorylierung mit der Stoffwechselrate CMRO_2 zu Wasser reduziert.

den an Hämoglobin¹ (Hb) über die Blutbahn zu den Zellen transportiert und gelangt über Diffusionsprozesse in die Mitochondrien. Dort wird er im Zuge der oxidativen Phosphorylierung zu Wasser reduziert. Die Rate, mit der dieser Prozess in Gehirnzellen stattfindet, wird als zerebrale Rate des Sauerstoffumsatzes (engl. *cerebral metabolic rate of oxygen consumption*, CMRO_2) bezeichnet.

Der vollständige oxidative Abbau eines Glucosemoleküls über den Citratzyklus und die Atmungskette liefert mehr als das Fünfzehnfache an ATP als der anaerobe Energiegewinnung durch Glykolyse und stellt in gesunden Zellen den Hauptstoffwechselfad der Energiegewinnung dar.

Tumorzellen hingegen weisen einen deutlich veränderten Energiestoffwechsel auf. Otto Warburg fand heraus, dass Tumorzellen ihre Energie fast ausschließlich durch anaerobe Verstoffwechslung von Glucose erzeugen [Warburg, 1923]. Dieser Stoffwechselfad wird, trotz der im Vergleich zum oxidativen Abbau weitaus geringeren ATP-Ausbeute, selbst bei Verfügbarkeit von Sauerstoff beibehalten, weshalb der Prozess als „aerobe Glykolyse“ bezeichnet wird. Die genauen Ursachen des veränderten Energiestoffwechsels von Tumorzellen sind bis heute nicht vollständig verstanden [Vander Heiden et al., 2009].

Auf Grund des veränderten Energiestoffwechsels von Tumoren im Vergleich zu gesundem Gewebe, kann der Sauerstoffumsatz (CMRO_2) als Tumormarker angesehen werden.

¹Ein geringer Anteil des Blutsauerstoffs liegt auch in gelöster Form vor. Dieser entspricht jedoch nur etwa 1,5% der Gesamtmenge [Klinke et al., 2010].

4 Quantifizierung des CMRO₂

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, ist Sauerstoff eines der zentralen Elemente für den Energiestoffwechsel des menschlichen Körpers. Neben Tumoren zeigen auch Krankheitsbilder wie M. Alzheimer [Fukuyama et al., 1994; Ishii et al., 1996] oder M. Parkinson [Powers et al., 2008] aber auch der normale Alterungsprozess [Yamaguchi et al., 1986; Ibaraki et al., 2010] Veränderungen des zellulären Sauerstoffmetabolismus.

In der Krebsdiagnostik und -therapie spielt Sauerstoff neben den Veränderungen im Tumorstoffwechsel [Rhodes et al., 1983; Mineura et al., 1986] insbesondere bei der Bestrahlung eine Rolle. Die Sauerstoffkonzentration im Tumor steht im Zusammenhang mit einem möglichen Therapieansprechen, da durch die Entstehung von Peroxiden die Effektivität der Strahlung im Gewebe erhöht wird [Feldmann, 1999; Vaupel et al., 2001].

Diese Beispiele zeigen, dass die Rate des Sauerstoffumsatzes (CMRO₂) einen wichtigen Indikator für pathologische Gewebeveränderungen darstellt. In diesem Kapitel werden die existierenden Methoden zur lokalisierten Messung des CMRO₂ beschrieben. Dabei wird insbesondere auf die Entwicklungen im Bereich der ¹⁷O-MRT eingegangen.

4.1 ¹⁵O-Positronenemissionstomographie

Bereits Ende der 1940er Jahre stellten Kety und Schmidt [1948] eine Methode zur nicht-lokalisierten Bestimmung des zerebralen Blutflusses (engl. *cerebral blood flow*, CBF) und des CMRO₂ vor. Aus den Konzentrationen von Distickstoffmonoxid (N₂O) in arteriellem und venösem Blut gelang es ihnen, unter Verwendung eines von ihnen entwickelten mathematischen Modells, den globale CMRO₂ des Gehirns berechnen.

Eine erste regionale Bestimmung des Sauerstoffumsatzes wurde in den 1970er Jahren mit Hilfe des Radionuklids Sauerstoff-15 (¹⁵O) am Menschen durchgeführt [Ter-Pogossian et al., 1970; Raichle et al., 1976]. Mit Hilfe lokaler Detektoren (Szintillationszähler) konnte das ¹⁵O-Signal für verschiedene Hirnregionen lokal gemessen werden. Die Weiterentwicklung dieser Technik war die Anwendung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) mit ¹⁵O als Tracernuklid [Mintun et al., 1984]. Die ¹⁵O-PET machte erstmals eine orts aufgelöste Bestimmung des CMRO₂ möglich und bildet bis heute den Goldstandard zur Darstellung und Quantifizierung des Sauerstoffumsatzes im Gehirn.

Bei dieser Methode wird das kurzlebige Radionuklid ¹⁵O ($T_{1/2} = 123\text{ s}$) dem Patienten in Gasform (¹⁵O₂, C¹⁵O) oder als angereichertes Wasser (H₂¹⁵O) verabreicht. Mit Hilfe eines Kompartiment-Modells lässt sich aus diesen Daten der CMRO₂ absolut quantifizieren. Das Modell muss dabei sowohl die Signalanteile von metabolisiertem H₂¹⁵O, von im Blut gelöstem bzw. an das Hämoglobin gebundenem ¹⁵O₂ und von H₂¹⁵O, welches durch Rezirkulation in das Messvolumen einströmt, berücksichtigen. Zur Bestimmung aller Modellparameter werden bei diesem Verfahren drei unabhängige Messungen durchgeführt, während derer mehrfache Entnahmen von Blutproben notwendig sind: eine C¹⁵O-Messung zur Bestimmung des zerebralen Blutvolumens (engl. *cerebral blood volume*, CBV), eine H₂¹⁵O-Messung zur Bestimmung des CBF und eine ¹⁵O₂-Messung zur Bestimmung des Anteils an Sauerstoff, der ins Gewebe diffundiert (engl. *oxygen extraction fraction*, OEF).

In der Praxis bleibt die Anwendung der ¹⁵O-PET auf wenige Zentren weltweit beschränkt, da auf Grund der kurzen Halbwertszeiten des Radionuklids ein enormer technischer Aufwand für den Betrieb erforderlich ist. Um das Isotop ¹⁵O in ausreichender Aktivität bereitstellen zu können, wird ein Zyklotron in direkter Nähe zum PET-Scanner benötigt, was einen flächendeckenden Einsatz dieser Methode ausschließt.

4.2 ¹⁷O-MR-Tomographie

Sauerstoff-17 (¹⁷O) ist eines von drei natürlich vorkommenden, stabilen Sauerstoffisotopen (¹⁶O, ¹⁷O, ¹⁸O). Es ist das einzige der drei Isotope, welches einen Kernspin ($I = 5/2$, [Alder and Yu, 1951]) besitzt und mittels NMR nachgewiesen werden kann. Die natürliche Häufigkeit von ¹⁷O liegt bei 0,037%¹ [Nier, 1950], wodurch es in angereicherter Form als *In-vivo*-Tracer verwendet werden kann.

Zum NMR-Signal von ¹⁷O tragen nur Atome bei, die im Wassermolekül in Form von H₂¹⁷O gebunden sind². Liegt das ¹⁷O in Form von ¹⁷O₂ vor, ist das Sauerstoffmolekül auf Grund zweier ungepaarter Elektronen paramagnetisch. Dies führt dazu, dass wegen der starken dipolaren Kopplung zwischen den Spins der Elektronen und des ¹⁷O-Kerns ¹⁷O₂ in der Gasphase oder gelöst in Wasser auf Grund der extrem kurzen T_2 -Zeit nicht zum ¹⁷O-Signal beiträgt. Ebenso wird ¹⁷O, welches an Hämoglobin gebunden ist, nicht detektiert. Die Korrelationszeit τ_c des HbO₂-Komplexes liegt etwa einen Faktor 10⁶ über dem τ_c freien Wassers [Cassoly, 1982; Steinhoff et al., 1993] und führt ebenfalls zu einem extrem verkürzten T_2 , so dass auch HbO₂ nicht zum ¹⁷O-Signal beiträgt [Irving and Lapidot, 1971].

Der Nachweis von ¹⁷O kann sowohl direkt über die Detektion des ¹⁷O-Signals auf der Larmorfrequenz der ¹⁷O-Kerne als auch indirekt über die Wechselwirkung zwischen ¹⁷O und ¹H erfolgen. Auf Grund der fehlenden Kopplung zwischen ¹⁷O₂ und ¹H gelten die zuvor gemachten Aussagen über die Beiträge zum ¹⁷O-Signal für beide Detektionsmethoden [Zhu et al., 2005]. Beide Detektionsverfahren wurden in der Vergangenheit in erster Linie in Tierexperimenten für Messungen des Sauerstoffmetabolismus eingesetzt. Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die Entwicklungen beider Methoden gegeben.

Indirekter Nachweis

Der indirekte Nachweis basiert auf der skalaren Kopplung zwischen ¹⁷O und ¹H im Wassermolekül [Reuben et al., 1962] und dem schnellen chemischen Austausch der Wasserprotonen [Meiboom, 1961]. Dieser Effekt führt dazu, dass die T_2 -Zeit der Wasserprotonen direkt mit der ¹⁷O-Konzentration zusammenhängt, während die T_1 -Zeit für Magnetfeldstärken, wie sie in der MRT verwendet werden, unbeeinflusst bleibt [Hopkins and Barr, 1987]. Auf diese Weise lässt sich mittels T_2 -gewichteter ¹H-Bildgebung die Änderung der ¹⁷O-Konzentration nachweisen.

¹99,76% (¹⁶O), 0,20% (¹⁸O) [Nier, 1950].

²Wenn im Folgenden von ¹⁷O-Signal gesprochen wird, handelt es sich dabei stets um das NMR-Signal, welches bei der Larmorfrequenz der ¹⁷O-Kerne, die im Wassermolekül gebunden sind, detektiert wird.

Der Einfluß der ¹⁷O-Konzentration auf die transversale Relaxationszeit von ¹H ist über weite Bereiche linear [Hopkins and Barr, 1987]. Die Wechselwirkung hängt jedoch neben der ¹⁷O-Konzentration von der Austauschrate der Wasserprotonen ab, die unter anderem vom pH-Wert und der Temperatur beeinflusst wird [Yeung and Lent, 1987]. Diese Zusammenhänge machen die indirekte Quantifizierung der ¹⁷O-Konzentration anfällig für konkurrierende Effekte.

Erste qualitative Nachweise der Änderung der ¹⁷O-Konzentration wurden mit T_2 -gewichteter Bildgebung durchgeführt [Hopkins and Barr, 1987; Hopkins et al., 1988, 1991; Arai et al., 1989]. Daneben wurden weitere Techniken zum indirekten Nachweis von ¹⁷O mit Hilfe von Entkopplungstechniken [Ronen and Navon, 1994; Ronen et al., 1998] und $T_{1\rho}$ -Bildgebung [Reddy et al., 1995; Charagundla et al., 1998; Sood, 2004] entwickelt.

In Tierexperimenten wurden die verschiedenen indirekten Techniken auch zur Quantifizierung des CBF [Kwong et al., 1991; Arai et al., 1998] und des CMRO₂ [Tailor et al., 2004; Mellon et al., 2009, 2010] eingesetzt.

Direkter Nachweis

Das NMR-Signal der ¹⁷O-Kerne kann auch direkt detektiert. Diese Methode bietet die Möglichkeit, die natürliche Häufigkeit als interne Konzentrationsreferenz für eine absolute Quantifizierung der H₂¹⁷O-Konzentration zu verwenden. Damit ist die Bestimmung von Konzentrationsänderungen möglich, die für jedes Bildgebungsvoxel unabhängig durchgeführt werden kann. Zusätzlich ist die ¹⁷O-Resonanz auf Grund der hohen Linienbreite und des niedrigen gyromagnetischen Verhältnisses insensitiv auf den Einfluß von B_0 -Inhomogenitäten [Zhu et al., 2005]. Der direkte Nachweis bietet speziell für die absolute Quantifizierung von *In-vivo*-Konzentrationen Vorteile gegenüber der indirekten Methode.

Ende der 1980er Jahre wurden erste *In-vitro*-Bildgebungsexperimente mit angereichertem H₂¹⁷O durchgeführt [Mateescu et al., 1987, 1989]. An Ratten konnte Arai et al. [1990] durch Gabe von ¹⁷O-Gas die Verstoffwechslung zu H₂¹⁷O über direkte ¹⁷O-Spektroskopie nachweisen. Schließlich waren es Pekar et al. [1991], die in einem *In-vivo*-Experiment an einer Katze die ersten ¹⁷O-Bilddaten aufnehmen konnten und durch die Gabe von ¹⁷O-Gas und der Bolusinjektion von H₂¹⁷O den CMRO₂ und CBF quantifizieren konnten. Diesen Messungen folgten weitere Experimente, bei denen die Quantifizierung des CMRO₂ am Tier durchgeführt wurde [Arai et al., 1991; Fiat and Kang, 1993; Zhu et al., 2007].

Die Quantifizierung des CMRO₂ mit Hilfe der Detektion des ¹⁷O-Signals am Menschen wurde in Machbarkeitsstudien von Fiat et al. [1993; 2004] und Zhu et al. [2006] gezeigt. Jedoch erst Atkinson und Thulborn [2010] gelang es, bei $B_0 = 9,4$ T den CMRO₂ für das gesamte Gehirn mit Hilfe der ¹⁷O-Bildgebung lokalisiert zu bestimmen.

4.3 Mathematische Modelle zur Quantifizierung des CMRO₂

Basierend auf den Arbeiten von Kety und Schmidt [1948] wurden verschiedenen Ansätze zur Quantifizierung des CMRO₂ entwickelt. Die Modelle beschreiben jeweils die zeitliche Änderung der ¹⁷O-Konzentration innerhalb eines Volumens, welche durch drei Prozesse beeinflusst wird:

Metabolisierung von ¹⁷O zu H₂¹⁷O: Durch oxidative Phosphorylierung (Abb. 3.2) wird ¹⁷O₂ zu H₂¹⁷O reduziert.

Einstrom von H₂¹⁷O: H₂¹⁷O, das in anderen Körperregionen metabolisiert wurde, strömt in das Untersuchungsvolumen ein.

Ausstrom von H₂¹⁷O: H₂¹⁷O, das im Untersuchungsvolumen metabolisiert wurde, diffundiert ins Blut und fließt ab oder wird durch chemische Reaktionen umgewandelt.

Diese Modelle wurden erfolgreich in Tierexperimenten angewendet. Sie benötigen zur vollständigen Bestimmung aller Modellparameter jedoch invasive Eingriffe in Form arterieller Blutentnahmen oder zusätzlicher Messungen, z.B. mit H₂¹⁷O-Bolusinjektionen [Zhu et al., 2005]. Daher sind diese Modelle nur bedingt für die Anwendung am Menschen geeignet.

Von Atkinson und Thulborn [2010] wurde ein mathematisches Modell entwickelt, welches den gesamten Signalverlauf eines dreiphasigen ¹⁷O-Inhalationsexperiments vor, während und nach der Gabe von angereichertem ¹⁷O-Gas beschreibt und ohne zusätzliche, invasive Messungen auskommt. Durch ein *Least-Squares-Fit* der Messdaten an die Modellgleichungen lässt sich daraus den CMRO₂ ohne weitere Messungen bestimmen.

Im Folgenden werden die Grundannahmen und Modellgleichungen des mathematischen Modells von Atkinson und Thulborn [2010] erläutert.

4.3.1 Dreiphasiges Modell der zeitlichen Änderung der H₂¹⁷O-Konzentration

Das Modell beschreibt die zeitliche Änderung der H₂¹⁷O-Konzentration in Form folgender Differentialgleichung [Kety and Schmidt, 1948; Fiat and Kang, 1992]:

$$\frac{d}{dt}M^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t) = \underbrace{2 \cdot \text{CMRO}_2 \cdot A^{17\text{O}}(t)}_{\text{Metabolisierung}} - \underbrace{K_L \cdot M^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t)}_{\text{Ausstrom}} + \underbrace{K_G \cdot B^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t)}_{\text{Einstrom}} \quad (4.1)$$

Dabei bezeichnet $M^{\text{H}_2^{17}\text{O}}$ die gesamte H₂¹⁷O Stoffmenge, $A^{17\text{O}}(t)$ die relative Anreicherung des Atemsauerstoffs mit ¹⁷O und $B^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t)$ die Stoffmenge an H₂¹⁷O im Blut, jeweils bezogen auf das betrachtete Volumen.³

³Die Größen beschreiben jeweils die ¹⁷O-Menge, die über die natürliche Häufigkeit hinausgeht.

K_L und K_G stellen Ratenkonstanten dar, die den Aus- und Einstrom von H_2^{17}O charakterisieren. Diese schließen nicht nur Diffusionsprozesse ein, sondern berücksichtigen z.B. auch die Abnahme der H_2^{17}O -Konzentration durch chemische Reaktionen des H_2^{17}O -Moleküls. Der Faktor 2 im ersten Term von Gleichung 4.1 berücksichtigt die Umwandlung von einem Mol $^{17}\text{O}_2$ in zwei Mol H_2^{17}O .

Ausgehend von Modellannahmen an den Inhalations- und Absorptionsprozess des $^{17}\text{O}_2$ in der Lunge kann der Term $A^{17\text{O}}(t)$ bestimmt werden. Wird für den Zeitraum $T_A \leq t \leq T_B$ Atemsauerstoff mit einem ^{17}O -Anreicherungsgrad α verabreicht, steigt die arterielle ^{17}O -Anreicherung für $t > T_A$ erst ausgehend von der natürlichen Häufigkeit bis auf den Wert α an und fällt für $t > T_B$ wieder auf die natürliche Häufigkeit ab. Geschieht der Austausch des Blutsauerstoffs mit einer Rate ρ , lässt sich dieser Prozess durch folgenden Differentialgleichung beschreiben:

$$\frac{d}{dt} A^{17\text{O}}(t) = \begin{cases} 0 & t \leq T_A \\ \rho (\alpha - A^{17\text{O}}(t)) & T_A \leq t \leq T_B \\ -\rho \cdot A^{17\text{O}}(t) & T_B \leq t \end{cases} \quad (4.2)$$

Die Lösung von 4.2 ist gegeben durch:

$$A^{17\text{O}}(t) = \begin{cases} 0 & t \leq T_A \\ \alpha (1 - e^{-\rho(t-T_A)}) & T_A \leq t \leq T_B \\ \alpha (1 - e^{-\rho(T_B-T_A)}) e^{-\rho(t-T_B)} & T_B \leq t \end{cases} \quad (4.3)$$

Für die Bestimmung des Terms $B^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t)$ wird die Menge an metabolisiertem H_2^{17}O im Blut von Atkinson und Thulborn [2010] als proportional zu der bis zum Zeitpunkt t aufgenommenen $^{17}\text{O}_2$ -Menge angenommen. Dies entspricht dem Integral von $A^{17\text{O}}(t)$:

$$B^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t) \propto \int_0^t A^{17\text{O}}(t) dt = \begin{cases} 0 & t \leq T_A \\ \alpha (t - T_A) - \frac{\alpha}{\rho} (1 - e^{-\rho(t-T_A)}) & T_A \leq t \leq T_B \\ \alpha (T_B - T_A) - \frac{\alpha}{\rho} (1 - e^{-\rho(T_B-T_A)}) e^{-\rho(t-T_B)} & T_B \leq t \end{cases} \quad (4.4)$$

Der Proportionalitätsfaktor von $B^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t)$ muss nicht explizit bekannt sein, da dieser in die Ratenkonstante K_G einfließt.

Mit den Ausdrücken 4.3 und 4.4 lässt sich die zeitliche Änderung der H₂¹⁷O-Konzentration (Glg. 4.1) lösen und man erhält die Modellgleichungen

$$M^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t) = \begin{cases} D & t \leq T_A \\ 2\alpha \text{CMRO}_2 \left[\frac{1}{K_L} - \frac{e^{-\rho(t-T_A)}}{K_L-\rho} \right] + \alpha \frac{K_G}{K_L} (t - T_A) \\ \quad + \alpha \frac{K_G}{K_L} \left[\frac{K_L e^{-\rho(t-T_A)}}{\rho(K_L-\rho)} - \frac{1}{\rho} - \frac{1}{K_L} \right] + c_1 e^{-K_L(t-T_A)} + D & T_A \leq t \leq T_B \\ 2\alpha \text{CMRO}_2 \frac{[1 - e^{-\rho(T_B-T_A)}]}{K_L-\rho} e^{-\rho(t-T_B)} + \alpha \frac{K_G}{K_L} T_D \\ \quad - \alpha K_G \frac{[1 - e^{-\rho(T_B-T_A)}]}{\rho(K_L-\rho)} e^{-\rho(t-T_B)} + c_2 e^{-K_L(t-T_B)} + D & T_B \leq t \end{cases} \quad (4.5)$$

mit D für die H₂¹⁷O-Konzentration, die der natürlichen Häufigkeit entspricht, und den Konstanten

$$c_1 = 2\alpha \text{CMRO}_2 \frac{\rho}{K_L(K_L-\rho)} - \alpha \frac{K_G}{K_L} \left(\frac{K_L}{\rho(K_L-\rho)} - \frac{1}{\rho} - \frac{1}{K_L} \right)$$

$$c_2 = -c_1 \left(1 - e^{-K_L(T_B-T_A)} \right).$$

Diese Gleichungen beschreiben die zeitliche Änderung der H₂¹⁷O-Konzentration und damit den detektierten Signalverlauf während eines Inhalationsexperiments mit angereichertem ¹⁷O-Gas.

Teil III

Material und Methoden

5 MR-Tomograph und HF-Spulen

In diesem Kapitel werden das MR-System sowie die verwendeten HF-Spulen vorgestellt. Dabei wird besonders auf die ^{17}O -Birdcage-Spule eingegangen, welche ausgehend von einer bestehenden Protonenspule im Rahmen der vorliegenden Arbeit für die direkte Messung von ^{17}O umgebaut und für den Einsatz am Menschen am MR-System implementiert wurde. Am Ende des Kapitel werden weitere HF-Spulen beschrieben, die zum Einsatz kamen.

5.1 MR-Tomograph

Alle Messungen wurden an einem Ganzkörper-MR-Tomographen der Firma Siemens (MAGNETOM 7T; Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) mit einer Grundmagnetfeldstärke von $B_0 = 6,98\text{ T}$ ($\nu_0(^1\text{H}) = 297\text{ MHz}$) durchgeführt (Abb. 5.1). Das System ist mit einem Breitbandverstärker (Dressler LPPA 13080W, $\nu = 30\text{ - }130\text{ MHz}$, $P_{\text{max}} = 8\text{ kW}$) ausgestattet, so dass neben Wasserstoff (^1H) auch Messungen an anderen Kernen (^{17}O , ^{23}Na , ^{31}P , ^{35}Cl etc.) durchgeführt werden können.

5.2 ^{17}O -Birdcage-Spule

Für den Bau einer ^{17}O -7-T-HF-Spule wurde eine ^1H -Kopfspule eines 1-T-MR-Systems (MAGNETOM Impact; Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) umgebaut. Die Spule hat einen Durchmesser von $d = 270\text{ mm}$ an der Frontseite und verjüngt sich in cranialer Richtung auf $d = 240\text{ mm}$. Über einen Hebelmechanismus kann die obere Spulenhälfte aufgeklappt werden, um den Kopf des Patienten zu lagern. Zusätzlich kann der Kopf von beiden Seiten über arretierbare Polster fixiert werden (Abb. 5.2).

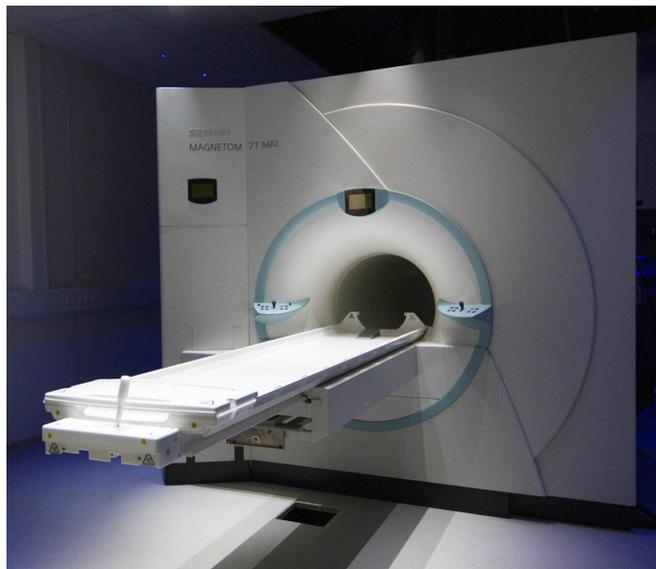


Abb. 5.1: 7-T-Ganzkörper-MR-Tomograph (MAGNETOM 7T; Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) am Deutschen Krebsforschungszentrum, Heidelberg.



Abb. 5.2: Außenansicht der ^{17}O -Birdcage-Kopfspule mit Spulensteckern, Fixierungshilfen zur stabilen Positionierung des Kopfes und Hebelmechanismus zum Öffnen der Spulenseite.

Bei der Spule handelt es sich um einen zirkular polarisierten Tiefpass-Birdcage (Kap. 2.1), der sowohl zum Senden als auch zum Empfang verwendet wird. Die gesamte Sende-/Empfangselektronik wurde für die Detektion von ^{17}O ersetzt und auf die Resonanzfrequenz von ^{17}O angepasst ($\nu_0 = 40,3\text{ MHz}$ bei $B_0 = 6,98\text{ T}$). In Abbildung 5.3 sind die einzelnen elektronischen Baugruppen schematisch dargestellt.

Im Folgenden wird ein kurzer Überblick über die elektronischen Komponenten der Spule gegeben und es wird auf die Messungen zur Anpassung der Komponenten an die Resonanzfrequenz von ^{17}O eingegangen.

5.2.1 Leiterstruktur

Die ursprüngliche Leiterstruktur der Birdcage-Spule wurde beibehalten. In Abbildung 5.4 ist der Aufbau der Leiterbahnen mit den verwendeten Kapazitätswerten schematisch dar-

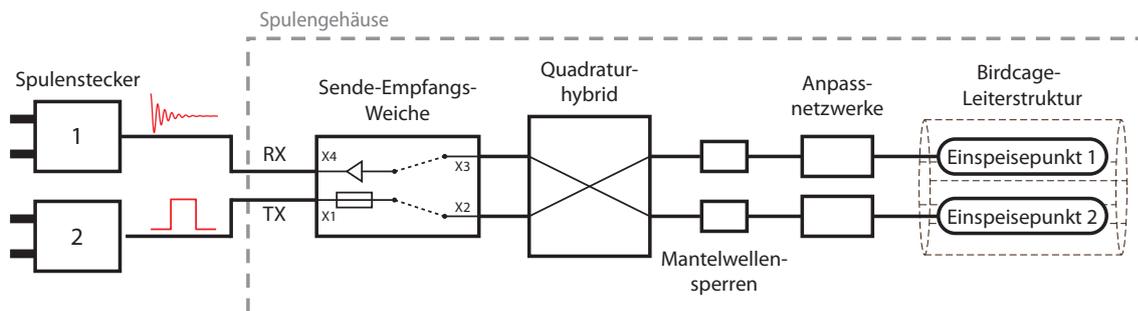


Abb. 5.3: Schematische Darstellung der elektronischen Komponenten der ^{17}O -Birdcage-Spule. Das Sendesignal des MR-Tomographen an Stecker 2 wird über eine Sicherung auf die Sende-/Empfangs-Weiche geleitet. Diese isoliert im Sendefall (TX) über aktiv geschaltete PIN-Dioden den Vorverstärker und schaltet ihn im Empfangsfall (RX) zu. Über ein Quadraturhybrid wird das Sendesignal in zwei Teilsignale jeweils halber Leistung und 90° Phasenversatz aufgespalten und über Mantelwellensperren und Anpassnetzwerke zu den Einspeisepunkten an der HF-Spule geleitet. Im Empfangsfall wird das zirkular polarisierte Signal durch das Quadraturhybrid phasenrichtig kombiniert und über den Vorverstärker und Stecker 1 zum MR-Tomographen geleitet.

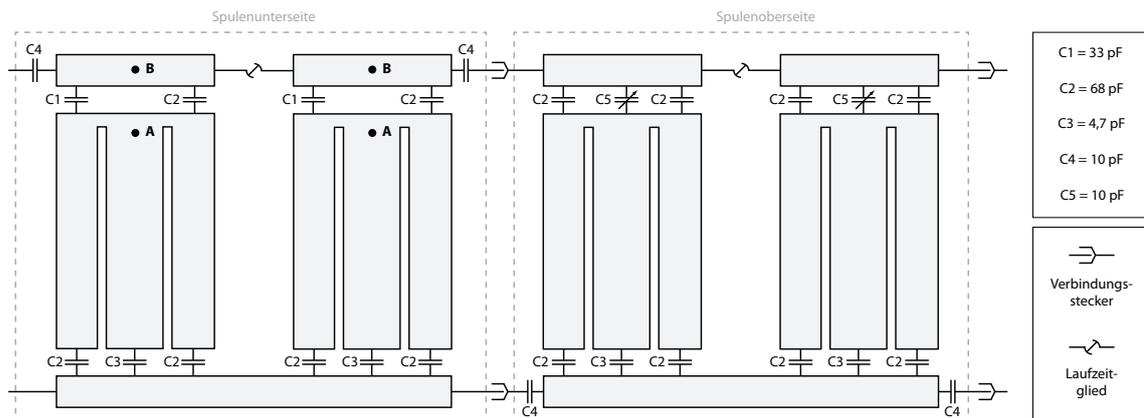


Abb. 5.4: Schaltbild der Birdcage-Leiterstruktur mit Kapazitätswerten und Laufzeitgliedern auf jeder Spulenhälfte. Es sind jeweils die Einspeisepunkte A und B für die zirkular polarisierte Anregung eingezeichnet. Die Bezeichnungen entsprechen den Punkten A und B an den Anpassnetzwerken in Abbildung 5.5.

gestellt. Die vier Leiterflächen haben jeweils eine Breite von 90 mm und wurden zur Verringerung von Wirbelströmen in Längsrichtung zweifach geschlitzt, wobei an einer Seite eine elektrische Verbindung zwischen den einzelnen Teilen bestehen blieb.

Die Spule ist in Form eines 4-beinigen Tiefpass-Birdcage (Kap. 2.1) aufgebaut. In den Endringen befinden sich je zwei Kondensatoren ($C4 = 10 \text{ nF}$) um Gleichströme zu blockieren sowie auf jeder Spulenhälfte eine variable Leitungsverlängerung (Laufzeitglied), mit der die elektrische Länge der Endringe leicht variiert werden kann. Dieses wurde für die Optimierung der Isolation der um 90° phasenverschobenen Anregungsmoden der Spule verwendet.

5.2.2 Anpassnetzwerke

Für eine optimale Leistungsübertragung muss die Impedanz an den Einspeisepunkten 1 & 2 der Spule dem Wellenwiderstand der Übertragungsleitungen entsprechen [Mispelter et al., 2006]. Stimmen diese nicht überein, kommt es zu Reflexionen und damit zu einem geringeren Leistungsübertrag. Da die Spulenimpedanz nicht dem Wellenwiderstand der Koaxialleitungen von 50Ω entspricht, werden Netzwerke zur Impedanzanpassung benötigt. Diese transformieren die komplexe Spulenimpedanz Z_S auf die reelle Leitungsimpedanz $Z_L = 50 \Omega$.

Die Frequenzabstimmung und Impedanzanpassung der Spule wurden direkt im MR-Tomographen bei Beladung mit dem Kopf eines Probanden vorgenommen, da die Spulenimpedanz von der Beladung sowie der elektrischen Umgebung abhängt. Über Messung der Reflexionsdämpfung an den Eingängen der Anpassnetzwerke wurden diese auf $Z_L = 50 \Omega$ bei $\nu = 40,3 \text{ MHz}$ angepasst. Zur Optimierung der zirkularen Polarisation wurde über eine Transmissionsmessung zwischen den Anpassnetzwerken die maximale Isolation zwischen den um 90° phasenverschobenen Anregungsmoden eingestellt.

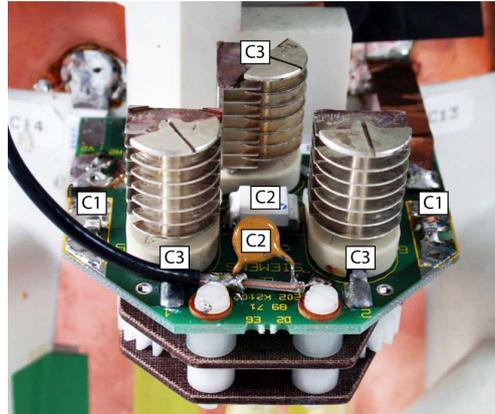
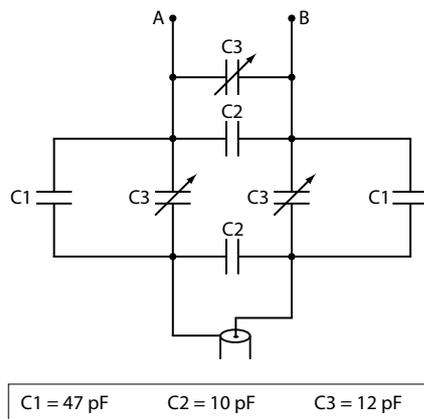


Abb. 5.5: Schaltbild der Anpassnetzwerke zur Impedanztransformation und Anpassnetzwerk des ^{17}O -Birdcage mit Luftplattentrimmern zur Impedanzanpassung. Die Einspeisepunkte A und B sind identisch mit den entsprechenden Punkten in Abbildung 5.4.

5.2.3 Sende-Empfangs-Weiche

Die Umschaltung der Spulenelektronik zwischen Sende- und Empfangsfall wird über eine Sende-Empfangs-Weiche vorgenommen. Mit Hilfe eines Steuerstroms von 100 mA bzw. einer Sperrspannung von -30 V, die vom MR-Tomographen über die Spulenstecker geliefert werden, werden PIN-Dioden geschaltet. Diese schützen den Vorverstärker im Sende-fall und schalten ihn im Empfangsfall zu. Zusätzlich wurde in der Weiche eine 800 mA Sicherung in den Sendepfad integriert, um bei einer Fehlfunktion des Tomographen die Patientensicherheit zu gewährleisten.

Für die optimale Ankopplung der übrigen Bauteile an die Sende-Empfangs-Weiche wurden alle Eingänge der Weiche über Messungen der Reflexionsdämpfung auf 50Ω angepasst. Bei der Einmessung wurden die jeweils freien Eingänge mit $50\text{-}\Omega$ -Widerständen reflexionsfrei abgeschlossen.

5.2.4 Quadraturhybrid

Die zirkular polarisierte Anregung der Probe erfordert den Betrieb der Spule in zwei um 90° phasenverschobenen Anregungsmoden, was durch ein Quadraturhybrids erreicht wird. Ein Quadraturhybrid ist ein symmetrisches Bauteil mit vier Anschlüssen (*ports*), welches ein Eingangssignal in zwei Teilsignale mit jeweils halber Leistung und 90° Phasenversatz aufteilt. Bei perfekter Anpassung der Eingangsimpedanzen wird die auf Port 1 anliegende Sendeleistung symmetrisch auf Port 2 und Port 3 aufgeteilt, wobei Port 4 mit abgeschlossenem Vorverstärker vollständig isoliert ist. Im Empfangsfall läuft die Signalleitung umgekehrt ab, d.h. die Eingangssignale der Ports 2 und 3 werden phasenrichtig an Port 4 kombiniert, der mit dem Vorverstärker verbunden ist. Da in der Praxis eine vollständige Isolation des Ports 4 im Sendefall nicht erreichbar ist, wird der Vorverstärker in dieser Phase zusätzlich über eine Schutzschaltung der Sende-Empfangs-Weiche gesichert.

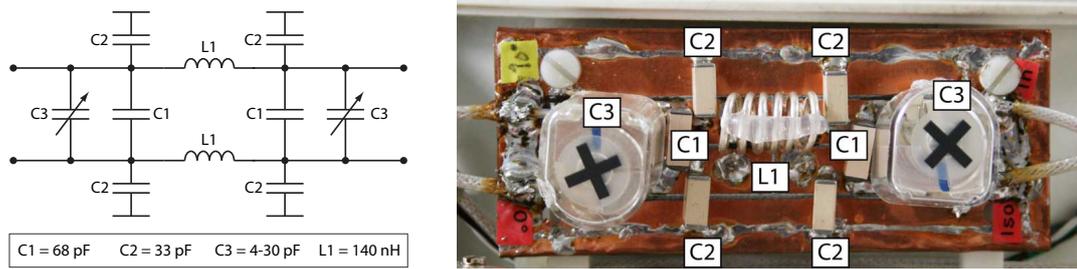


Abb. 5.6: Schaltbild des $\lambda/8$ -äquivalenten Quadraturhybrids für $\nu = 40,3 \text{ MHz}$ und das Quadraturhybrid der ^{17}O -Birdcage-Spule mit den entsprechenden Kapazitäten und Induktivitäten. Die zweite Induktivität ist auf der Unterseite des Quadraturhybrids angebracht.

Für die ^{17}O -Spule wurde ein $\lambda/8$ -äquivalentes Quadraturhybrid [Mispelter et al., 2006] aufgebaut. In Abbildung 5.6 ist das Schaltbild mit den Werten für $\nu = 40,3 \text{ MHz}$ dargestellt. Es wurden spannungsfeste ($U_{\max} = 3,6 \text{ kV}$), nichtmagnetische Bauteile verwendet. Die Verwendung von Luftplattentrimmern ($C3$) ermöglichte eine spätere Impedanzanpassung des Hybrids.

Die Anpassung des Quadraturhybrids erfolgte über Transmissionsmessung zwischen den Ports 1 und 4, wobei die übrigen Ports mit 50Ω terminiert wurden. Über die Variation der Induktivitäten und der Kapazitäten wurde das Minimum der Transmission nach Port 4 sowie die korrekten Amplituden und Phasen an den Ports 2 & 3 eingestellt. In dieser Konfiguration wurde anschließend die Leistungsaufteilung und Phasenverschiebung an den beiden übrigen Ports kontrolliert.

5.2.5 Mantelwellensperren

Während die Signalleitung in einem Koaxialkabel zwischen der Oberfläche des Innenleiters und der Innenseite der Abschirmung abläuft, können auf Grund von Potentialunterschieden auch Ausgleichsströme auf der Aussenseite der Abschirmung auftreten (Mantelwellen). Diese führen zu ungewollten Kopplungen zwischen den Bauteilen und zu zusätzlichen Spulenverlusten durch Abstrahlung. Um die Ausbreitung von Strömen auf dem Mantel zu verringern, werden sogenannte Mantelwellensperren (MWS) verwendet.

Üblicherweise werden hierfür breitbandige MWS in Form von Ferritkernen eingesetzt, was jedoch innerhalb des MR-Tomographen auf Grund der Sättigung des Ferrits und aus Sicherheitsgründen nicht möglich ist. Für die ^{17}O -Spule wurden schmalbandige, resonante MWS verwendet. Hierfür wurde ein Koaxialkabel um einen Teflontorus gewickelt und die Kabelschirmung nach dem Torus über einen Kondensator verbunden (Abb. 5.7). Dieser stellt zusammen mit der Induktivität der Wicklung einen Parallelschwingkreis dar, der Ströme auf dem Mantel dämpft. Die Signalströme im Innern des Koaxialkabels werden dadurch nicht beeinflusst.

Die Anpassung der MWS an die Resonanzfrequenz der Spule erfolgte über eine Transmissionsmessung. Mit Hilfe einer Pick-up-Spule wurde Sendeleistung auf den Mantel des Koaxialkabels eingekoppelt und hinter der MWS über eine am Kabel angebrachte Induk-

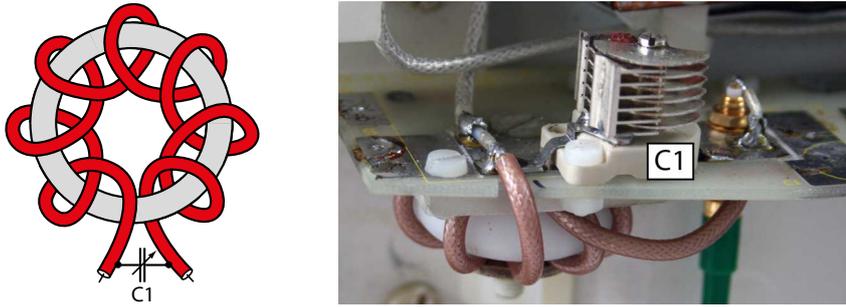


Abb. 5.7: Schematische Darstellung einer MWS und MWS der ^{17}O -Birdcage-Spule. Das signalleitende Koaxialkabel ist auf der Unterseite der Platine um einen Teflontorus gewickelt, wobei der Mantel vor und nach der Wicklung über einen Luftplattentrimmer verbunden ist.

tionsspule mit Ferritkern gemessen. Das Transmissionsminimum wurde über einen spannungsfesten Luftplattentrimmer auf die Resonanzfrequenz der Spule eingestellt.

5.3 ^{17}O -30-Kanal-Spule

Der Einsatz von *Phased-Array*-Spulen (Kap. 2.1), der in den letzten Jahren zu einer erheblichen Sensitivitätssteigerung in der ^1H -Bildgebung beigetragen hat, bietet auch für die ^{17}O -MRT eine Möglichkeit, die Sensitivität der Signaldetektion zu erhöhen. Aus diesem Grund wurde in der 7-Tesla-Arbeitsgruppe von Meise et al. [2011] eine 30-Kanal-Sende-Empfangspule für ^{17}O -Kopfmessungen entwickelt.

Die Spule besteht aus einem 8-beinigen Tiefpass-Sendebirdcage ($d = 340\text{ mm}$, $l = 284\text{ mm}$) in Kombination mit 30 Empfängskanälen, deren Spulen auf einer eng am Kopf anliegenden Helmstruktur aufgebracht sind. Die Sendespule ist auf die ^{17}O -Frequenz ($\nu_0 = 40,3\text{ MHz}$) abgestimmt und wird in Quadratur betrieben. Diese Spule wurde für die *In-vivo*- ^{17}O -Bildgebung am menschlichen Kopf verwendet.

5.4 ^1H -24-Kanal-Spule

Für die Aufnahme anatomischer ^1H -Daten wurde eine 24-Kanal-Kopfspule (Nova Medical, Inc., Wilmington, USA) verwendet. Die Spule besteht aus einem Sendebirdcage ($\nu_0 = 297\text{ MHz}$) in Kombination mit 24-Empfängskanälen und wird in Quadratur betrieben. Die Empfangsspulen sind auf einer Helmstruktur aufgebracht, die sich innerhalb des Sendebirdcage befindet. Dieser hat einen Durchmesser von $d_{\text{H}} = 305\text{ mm}$ und eine Länge von $l_{\text{H}} = 200\text{ mm}$ und ist umgeben von einer Abschirmung mit $d_{\text{A}} = 370\text{ mm}$.

6 Pulssequenzen und Bildrekonstruktion

Im ersten Teil dieses Kapitels werden die verwendeten Pulssequenzen kurz vorgestellt und ihre Eigenschaften erläutert. Es wird dabei besonders auf die dichteangepasste 3D-Radialsequenz [Nagel et al., 2009] eingegangen, da diese für die *In-vivo*- ^{17}O -Bildgebung verwendet wurde.

Der zweite Teil des Kapitels befasst sich mit einem Algorithmus zur Permutation der Akquisitionsreihenfolge bei Radialsequenzen, um durch gezielte Umsortierung der Datenakquisition variable zeitliche Auflösungen der Bilddaten zu erreichen. Darüber hinaus werden Bildrekonstruktionsmethoden für die Mehrkanal-Akquisition vorgestellt und der für die Rekonstruktion von ^{17}O -Daten implementierte *Adaptive-Combine*-Algorithmus [Walsh et al., 2000] wird beschrieben.

Die Programmierung von Pulssequenzen wurde innerhalb der Entwicklungsumgebung IDEA (*Integrated Development Environment for Applications*) durchgeführt. Diese basiert auf der Programmiersprache C++ und wird standardmäßig für die Sequenzentwicklung für MR-Tomographen der Firma Siemens eingesetzt.

6.1 Flipwinkelkalibrierung

Zu Beginn jeder Messung am MR-Tomographen muss der Zusammenhang zwischen der an der Spule angelegten Spannung und dem daraus resultierenden Flipwinkel über eine Kalibrationsmessung bestimmt werden. Hierbei wird vom Hersteller als Referenzspannung die Pulsspannung bezeichnet, die für einen Rechteckpuls von $\tau = 1$ ms Dauer einen Flipwinkel von $\theta = 180^\circ$ erzeugt, d.h. die Magnetisierung invertiert.

Wie in Gleichung 1.24 gezeigt, ist der Flipwinkel proportional zur B_1 -Feldstärke, dem gyromagnetischen Verhältnis γ und der Pulsdauer τ . Während γ und τ gegeben sind, muss die B_1 -Feldstärke für jedes Messobjekt experimentell bestimmt werden, da diese neben den festen elektrischen und geometrischen Eigenschaften auch durch die Beladung der Spule beeinflusst wird.

Während für ^1H eine integrierte Softwareroutine die Kalibration der Referenzspannung durchführt, muss dies bei ^{17}O manuell erfolgen. Hierfür wurde eine nicht-selektive Sequenz bestehend aus einem rechteckförmigen Anregungspuls mit nachfolgender FID-Auslese verwendet. Die Spannung des Anregungspulses wird in Schritten von 10 V bis zu einem Maximalwert U_{\max} erhöht und die Signalintensität durch Integration des FID-Signals berechnet. Für den Zusammenhang zwischen Signal und Flipwinkel gilt

$$S \propto M_{xy} \propto \sin \theta \quad (6.1)$$

wodurch die Referenzspannung über einen Sinus-Fit der Signalintensitäten bestimmt werden kann. Die Auswertung der Daten erfolgte in der Programmierumgebung MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick, USA).

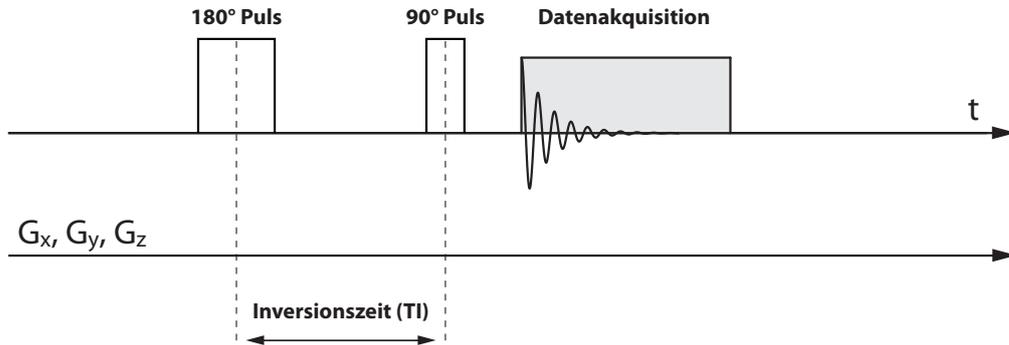


Abb. 6.1: Sequenzschema der nicht-selektiven Inversion-Recovery-Sequenz. Einem globalen 180° -Puls folgt nach einer Inversionszeit TI ein 90° -Anregungspuls mit anschließender FID-Auslese.

6.2 Nicht-selektive Sequenzen

Für die Bestimmung der T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten wurden nicht-selektive Messtechniken verwendet. Da hierbei keine Ortskodierung des Signals stattfindet, können die Daten sehr viel schneller aufgenommen werden als bei der Bildgebung, jedoch wird auf Grund der globalen Signaldetektion nur eine gemittelte Signalintensität aller Spinpakete innerhalb des Spulenvolumens detektiert.

6.2.1 Inversion-Recovery-Sequenz

Zur Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeit T_1 wurde eine nicht-selektive *Inversion-Recovery*-Sequenz (IR-Sequenz) implementiert. Bei dieser Sequenz wird die Magnetisierung durch einen globalen 180° -Puls invertiert und nach der Inversionszeit TI durch eine 90° -Anregung mit nachfolgender FID-Auslese detektiert. In Abbildung 6.1 ist das Sequenzschema wiedergegeben.

Mit der IR-Sequenz war es möglich, automatisch die FIDs einer Reihe verschiedener TI -Werte zu messen, wobei der Startwert, das Inkrement und die Anzahl der TI s vorgegeben werden konnte. Dadurch ließ sich mit einer Messung der gesamte T_1 -Verlauf (Abb. 1.2a) aufnehmen.

Zur Quantifizierung der T_1 -Zeiten wurde folgender Signalverlauf an die quadrierten Signalintensitäten gefittet:

$$S^2(TI) = [a(1 - (1 - \cos(\beta)))^2 e^{-\frac{2 \cdot TI}{T_1}} + c] \quad (6.2)$$

Hierbei wurde der Betrag des Inversionswinkels als zusätzlicher Fitparameter β angesetzt, da auf Grund von B_1 -Inhomogenitäten bei der globalen Anregung eine unvollständige Inversion der Magnetisierung zu erwarten war.

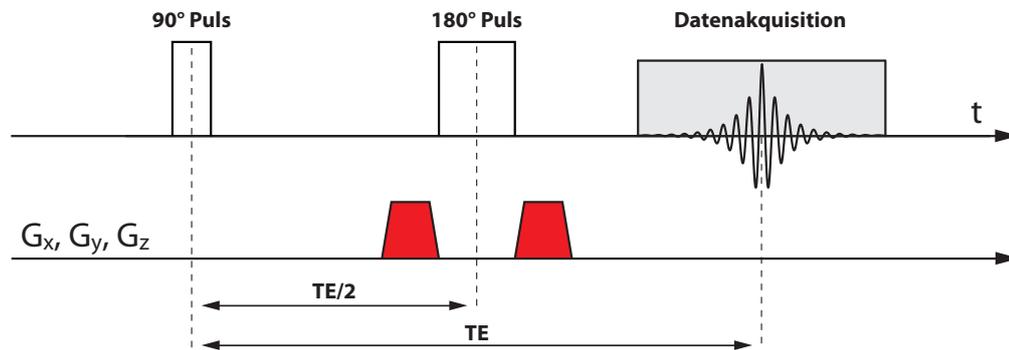


Abb. 6.2: Sequenzschema der nicht-selektiven Spin-Echo-Sequenz. Die Magnetisierung wird durch einen 90° -Puls angeregt und nach der Zeit $TE/2$ durch einen 180° -Puls invertiert, wodurch sich nach weiteren $TE/2$ ein Spin-Echo ausbildet, welches detektiert wird. Vor und nach dem 180° -Puls werden Spoiler-Gradienten (rot) geschaltet, um ungewollte Kohärenzpfade des Signals zu unterdrücken.

6.2.2 Spin-Echo-Sequenz

Zur Bestimmung der transversalen Relaxationszeit T_2 wurde eine nicht-selektive *Spin-Echo*-Sequenz (SE-Sequenz) implementiert. Nach einem globalen 90° -Anregungspuls wird die Magnetisierung nach einer Zeit $TE/2$ durch einen 180° -Puls invertiert. Nach weiteren $TE/2$ formiert sich ein Spin-Echo, welches detektiert wird. In Abbildung 6.2 ist das Sequenzschema dargestellt. Vor und nach dem 180° -Puls werden jeweils identische *Spoiler*-Gradienten geschaltet, um Modulationen im Signal zu vermeiden, die durch parasitäre Kohärenzen verursacht werden.

Mit der SE-Sequenz war es möglich, automatisch eine Reihe von Spin-Echos mit verschiedenen TE -Werten zu messen. Es konnten der Startwert von TE , das Inkrement, sowie die Gesamtzahl der TE s in den Sequenzparametern vorgegeben werden und damit innerhalb einer Messung der gesamte T_2 -Zerfall (Abb. 1.2b) aufgenommen werden.

Zur Bestimmung der T_2 -Zeiten wurde folgende Fitfunktion an die quadrierten Signalintensitäten gefittet:

$$S^2(TE) = a \cdot e^{-\frac{2 \cdot TE}{T_2}} + c \quad (6.3)$$

6.3 Radialsequenz

In diesem Abschnitt wird auf die allgemeinen Eigenschaften von Radialsequenzen eingegangen und speziell die für die ^{17}O -Bildgebung verwendete „dichteangepasste“ 3D-Radialsequenz von Nagel et al. [2009] beschrieben. Schließlich wird ein Algorithmus zur Umsortierung der Akquisitionsreihenfolge der Radialdaten erläutert, welcher für diese Arbeit implementiert wurde.

Für die ^{17}O -MRT sind wegen der schnellen T_2 -Relaxation Sequenzen mit sehr kurzen Echozeiten notwendig. Wie in Kapitel 2.2 gezeigt, hängt TE sowohl von der Art der Anregung (selektiv / nicht-selektiv) als auch von der k -Raum-Trajektorie der Sequenz ab.

Allgemein gilt, dass durch die Verwendung von 3D- anstelle von 2D-Techniken kürzere TE möglich sind, da keine schichtselektiven Anregungspulse mit entsprechenden Rephasier-Gradienten geschaltet werden, sondern kurze, nicht-selektive Pulse verwendet werden können. Der Vergleich radialer und kartesischer Sequenzen ergibt bei radialer Auslese zusätzlich den Vorteil, dass mit der Signalakquisition direkt im k -Raumzentrum ($k=0$) begonnen wird und damit sehr kurze Echozeiten realisierbar sind. Diese sind nur noch durch die Dauer des Anregungspulses und durch Hardware-Beschränkungen des MR-Tomographen begrenzt.

Bei Radialsequenzen wird das Signal jeweils beginnend bei $k=0$ auf radialen Trajektorien (Projektionen) bis zu einem Wert k_{\max} abgetastet. Bei isotroper, dreidimensionaler Verteilung der Projektionen im k -Raum ergibt sich damit ein kugelförmiges Abtastvolumen mit dem Radius k_{\max} um das k -Raumzentrum. Um Artefakte durch Unterabtastung des Signals zu vermeiden, muss das Nyquist-Kriterium (Kap. 2.2) für alle Abtastpunkte innerhalb dieses Volumens erfüllt werden. Dabei treten die größten Abstände zwischen den Datenpunkten in azimuthaler bzw. polarer Richtung, d.h. zwischen den einzelnen Projektionen, bei k_{\max} auf. Daraus ergibt sich für die zur Erfüllung des Nyquist-Kriteriums erforderliche Anzahl an Projektionen, folgende Bedingung [Bernstein et al., 2004]:

$$P_{\text{Nyquist}} \geq 4\pi (k_{\max}L)^2 = 4\pi \left(\frac{FOV}{2\Delta x} \right)^2 \quad (6.4)$$

Bei Radialsequenzen tritt Unterabtastung in der Regel nur bei hohen Frequenzen auf, wodurch sich das Artefaktverhalten von dem kartesischen Sequenzen unterscheidet [Scheffler and Hennig, 1998]. Während im kartesischen Fall eine Unterabtastung sofort zu kohärenten Artefakten in Form von Einfaltungen führt, werden die inkohärenten Streifenartefakte bei Radialsequenzen erst bei hohen Unterabtastungsraten sichtbar [Barger et al., 2002].

6.3.1 Bildrekonstruktion

Radiale k -Raumdaten liegen nicht auf einem äquidistanten Gitter, wodurch die Bildrekonstruktion nicht wie im Fall kartesischer Abtastung über eine FFT durchgeführt werden kann. Es bestehen verschiedene Möglichkeiten der Bildrekonstruktion wie die direkte Fourier-Transformation, gefilterte Rückprojektion oder das *Gridding* [O'Sullivan, 1985] mit anschließender FFT. Mit dem Aufkommen leistungsfähiger Computer hat sich der *Gridding*-Ansatz für die Rekonstruktion von nicht-kartesischen MR-Daten durchgesetzt.

Beim *Gridding* werden die radialen Daten mit Hilfe einer Wichtungsfunktion (Kaiser-Bessel-Funktion, [Jackson et al., 1991]) auf ein äquidistantes, kartesisches Gitter interpoliert. Da die Radialdaten eine nicht-konstante Abtastdichte aufweisen, ist hierbei zusätzlich die Verwendung einer Dichtekompensation zur Korrektur der Signalintensitäten notwendig. Im letzten Schritt wird durch Anwendung der FFT das Bild berechnet.

6.3.2 Dichteanpasste 3D-Radialsequenz (3D-DAPR)

Von Liao et al. [1997] wurde gezeigt, dass das Bildrauschen für eine homogene Abtastung des k -Raums minimiert wird. Bei radialer Datenakquisition mit konstanter Abtastrate entlang der Projektionen mit der Gradientenstärke $G(k)$ entsteht jedoch über das Kugelvolumen eine nicht-konstante Abtastdichte $D(k)$, die invers vom Radius k abhängt:

$$D(k) \propto \frac{1}{k^2 G(k)}$$

Von Nagel et al. [2009] wurde eine „dichteangepasste“ 3D-Radialsequenz (3D-DAPR) entwickelt, die bei radialer Abtastung des k -Raums durch Variation der Gradientenamplitude $G(k)$ während der Akquisition ab einem Radius k_0 eine homogene Abtastdichte erreicht. Dies führt zu einem SNR-Gewinn im Vergleich zur konventionellen radialen Auslese. Abhängig von der k -Raumposition bzw. dem Radius $k(t)$ wird $G(k)$ verkleinert, wodurch sich die Geschwindigkeit verringert, mit der der k -Raum nach außen durchfahren wird.

In Abbildung 6.3 ist das Sequenzschema der 3D-DAPR dargestellt. Einem nicht-selektiven Rechteckpuls folgen nach einer systembedingten Delayzeit ($t_{\text{delay}} = 50 - 70 \mu\text{s}$) Auslesegradienten in allen drei Raumrichtungen und die Signalakquisition, die bereits während des Anstiegs der Gradienten (engl. *ramp sampling*) beginnt. Die Echozeit ist dabei als der Abstand zwischen der Mitte des HF-Pulses und dem Beginn der Signalakquisition definiert. Der Datenaufnahme folgen in allen drei Raumrichtungen geschaltete *Spoiler*-Gradienten. Zusätzlich wird HF-Spoiling verwendet [Crawley et al., 1988].

Die Bildrekonstruktion erfolgt über einen *Gridding*-Algorithmus in der Programmierumgebung MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick, USA). Eine genaue Beschreibung der Sequenz und des Bildrekonstruktionsalgorithmus findet sich in [Nagel, 2009].

6.3.3 *Bit-reversal*-Algorithmus zur Permutation der Akquisitionsreihenfolge der Projektionen

Abhängig von der räumlichen Auflösung und dem FOV werden bei Radialsequenzen vor der Messung die Anzahl P der Projektionen und deren Richtungen (ϕ, θ) im k -Raum festgelegt. Bei der 3D-DAPR-Sequenz wird diese Verteilung mit Hilfe eines Algorithmus berechnet, der die Endpunkte der Projektionen spiralförmig auf der Kugeloberfläche verteilt, wodurch eine nahezu isotrope Verteilung erreicht wird [Rakhmanov et al., 1994]. Die zugehörigen Azimutal- und Polarwinkel für jede Projektion (ϕ_i, θ_i) werden dabei in einem Array mit den Indizes $i = \{1, \dots, P\}$ gespeichert. Bei der Datenaufnahme werden diese Projektionen dann sequenziell entlang der Spirale akquiriert.

Die sequenzielle Akquisition erzeugt somit bei Aufnahme aller P Projektionen bzw. ganzzahliger Vielfacher von P eine isotrope Verteilung der Projektionen im k -Raum. Eine Rekonstruktion nur eines Teils der Daten ist nicht möglich bzw. hat zur Folge, dass diese eine extrem inhomogene Abtastdichte aufweisen, was zu starken Artefakten führt. Somit ist die zeitliche Auflösung, mit der die Daten artefaktfrei rekonstruiert werden können, durch ganzzahlige Vielfache der Akquisitionsdauer der P Projektionen gegeben.

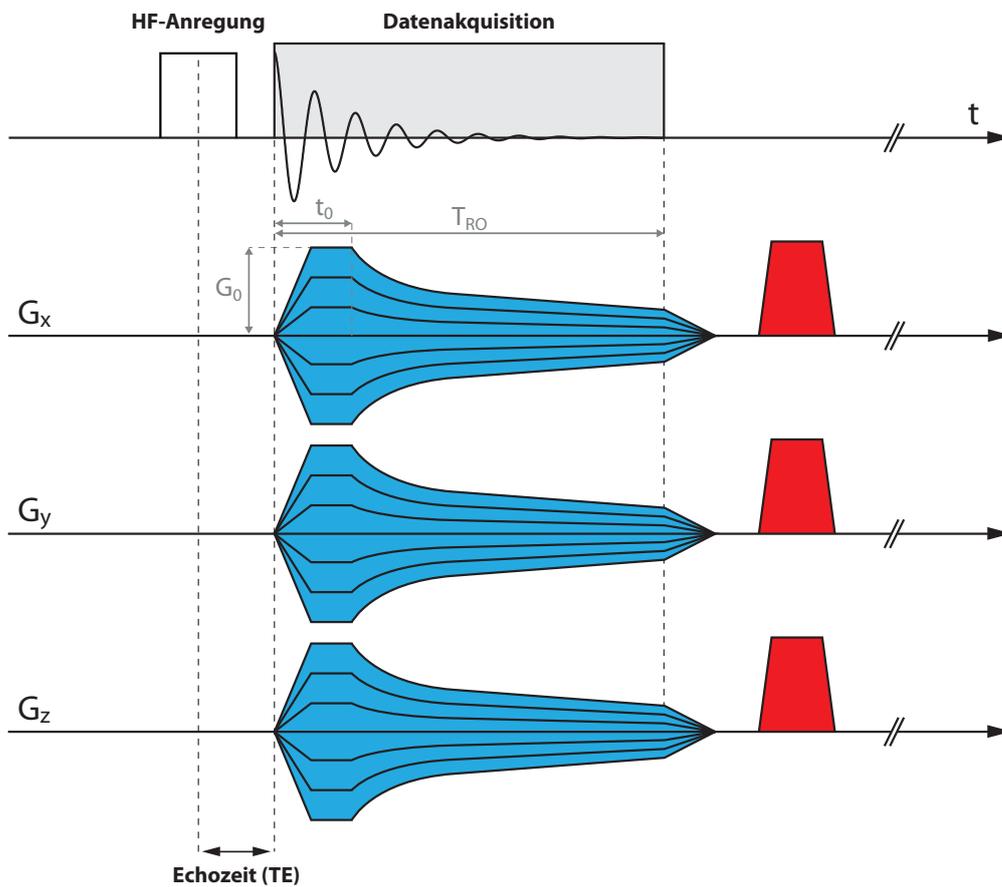


Abb. 6.3: Sequenzschema der dichteangepassten Radialsequenz 3D-DAPR. Einem nicht-selektiven Anregungspuls folgen nach kurzer Delayzeit radiale Auslesegradienten (blau) und die Datenakquisition (T_{RO}). Die Echozeit (TE) ist dabei definiert als der zeitliche Abstand zwischen Mitte des Anregungspulses und Beginn der Datenakquisition. Nach einer Zeit t_0 , welche den Anstieg der Gradienten und einen kurzen Anteil konstanter Amplitude (G_0) beinhaltet, wird die Gradientenamplitude abhängig von der Position $k(t)$ verringert, so dass für den Bereich $k(t) > k(t_0)$ eine homogene Abtastdichte des k -Raums erreicht wird. Nach der Datenakquisition werden Spoiler-Gradienten (rot) in allen drei Raumrichtungen geschaltet.

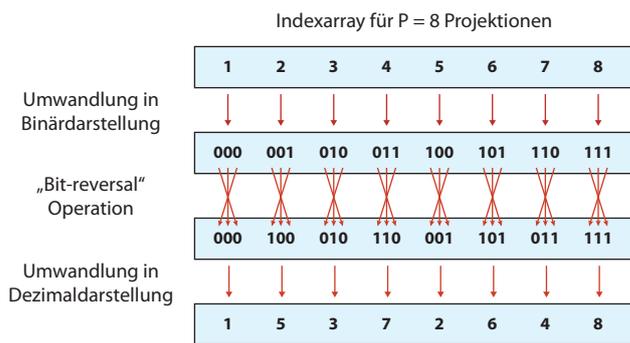


Abb. 6.4: Schematische Darstellung des *Bit-reversal*-Algorithmus am Beispiel von 8 Projektionen. Die ursprüngliche Reihenfolge der Projektionen wird geändert, indem die Indizes in Binärdarstellung umgewandelt werden und über die „*Bit-reversal*“-Operation die Ziffern der Binärdarstellung vertauscht werden. Die so geänderten Indizes werden wieder in Dezimaldarstellung umgewandelt und bilden eine Permutation des Ausgangsarrays.

Um eine Datenrekonstruktion mit variabler zeitlicher Auflösung zu ermöglichen, wurde in dieser Arbeit ein Permutations-Algorithmus zur Umsortierung der Akquisitionsreihenfolge der Projektionen in der 3D-DAPR-Sequenz implementiert. Über den *Bit-reversal*-Algorithmus [Song et al., 2001; Theilmann et al., 2004] wird die Akquisitionsreihenfolge der Projektionen geändert und dadurch eine höhere Flexibilität bei der Rekonstruktion der Bilddaten erreicht. Die Projektionen werden dabei nicht mehr sequenziell akquiriert und es wird eine näherungsweise isotrope Verteilung der Projektionen für alle Untermengen von P erreicht. Somit besteht die Möglichkeit die Daten retrospektiv mit verschiedenen zeitlichen Auflösungen zu rekonstruieren und eine optimale Kombination an SNR und Zeitauflösung zu erreichen.

***Bit-reversal*-Akquisition**

Wie bei der sequenziellen Akquisition wird vor Beginn der Messung für eine Anzahl P die Verteilung der Projektionen im k -Raum nach Rakhmanov et al. [1994] berechnet und die Akquisitionsreihenfolge in einem Indexarray gespeichert. Anschließend folgt die Permutation der Indizes mit Hilfe des *Bit-reversal*-Algorithmus. Ausgehend von der ursprünglichen Reihenfolge werden die einzelnen Indizes jeweils in Binärdarstellung umgewandelt. Anschließend wird die Reihenfolge der Ziffern der Binärdarstellung umgekehrt, was als „*Bit-reversal*“-Operation [Gold and Rader, 1969] bezeichnet wird. Schließlich werden die Indizes wieder in Dezimaldarstellung umgewandelt und ergeben so das permutierte Indexarray. In Abbildung 6.4 ist der Algorithmus anhand eines Indexarrays mit 8 Projektionen schematisch dargestellt.

Auf diese Weise entsteht eine Permutation, bei der die Indizes zu jedem Zeitpunkt nahezu gleichverteilt auf dem Gesamtarray aller Indizes sind. Für alle Teilmengen, deren Anzahl an Projektionen eine Potenz von zwei darstellen, sind diese sogar exakt gleichverteilt, für alle anderen Teilmengen entsteht eine nahezu gleichmäßige Verteilung über allen Indizes [van der Corput, 1935].

Bei der Implementation der *Bit-reversal*-Sortierung in der 3D-DAPR-Sequenz wurde eine Indexarray mit einer Länge von 2^{17} Bits (131 072 Einträge) berechnet und diese mit Hilfe des *Bit-reversal*-Algorithmus permutiert. Aus diesem Array wurden dann, abhängig von der in der Sequenz gewählten Anzahl an Projektionen, jeweils die entsprechenden Indizes extrahiert.

Die Bildrekonstruktion von Nagel et al. [2009] wurde an die *Bit-reversal*-Akquisition angepasst, so dass eine Rekonstruktion der Daten mit einer variablen Anzahl an Projektionen durchgeführt werden konnte.

6.4 Mehrkanal-Akquisition

Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, kann durch den Einsatz von Mehrkanal-Spulen das SNR erheblich verbessert werden. Von Roemer et al. [1990] wurde gezeigt, dass die optimale Kombination der Einzelspulentdaten

$$C_j(x, y), j = \{1, \dots, N\} \quad (6.6)$$

welche das SNR maximiert, die Kenntnis der Amplitude und Phase der B_1 -Felder jeder Spule (Sensitivitätsprofil, \mathbf{b}) sowie der Rauschkorrelation der Einzelelemente (\mathbf{R}_n) erfordert. Aus diesen Parametern lässt sich dann für jedes Pixel ein komplexer Filtervektor

$$\mathbf{m} = \mathbf{R}_n^{-1} \mathbf{b} \quad (6.7)$$

bestimmen, mit dem das kombinierte, komplexe Bild I durch Summation der gewichteten Einzelspulenbeiträge berechnet werden kann:

$$I(x, y) = \sum_{j=1}^N m_j^*(x, y) C_j(x, y) \quad (6.8)$$

Da die Spulensensitivitäten und Rauschparameter vom Messobjekt abhängen und diese Daten in der Praxis meist nicht zur Verfügung stehen, wird stattdessen häufig das *Sum-of-Squares*-Verfahren (SoS) [Roemer et al., 1990] zur Kombination der Einzelspulentdaten verwendet:

$$I(x, y) = \sum_{j=1}^N C_j^2(x, y) \quad (6.9)$$

Bei dieser Methode wird jedes Pixel mit sich selbst gewichtet, d.h. die komplexen Einzelspulenbilder werden als Sensitivitätsprofile verwendet. Dabei geht die Phaseninformation der Daten verloren und man erhält Magnitudenbilder.

Durch die Summation der Magnitudenbilder der Einzelspulen kommt es zu einer konstruktiven Überlagerung des Rauschens und damit zu einem systematischen Fehler in den Signalintensitäten der Bilddaten. Dieser Effekt führt zu einem Rauschuntergrund im Bild der um den Faktor \sqrt{N} im Vergleich zur optimalen Kombination der Daten erhöht ist [Constantinides et al., 1997]. Für hohe SNR-Werte nähert sich das SNR bei der SoS-Methode dem SNR der optimalen Spulenkombination [Larsson et al., 2003] an, für den Fall niedrigen SNR sowie vieler Spulenelemente jedoch ergeben sich durch die Spulenkombination mit dem SoS-Verfahren erhebliche SNR-Einbußen.

Bei der ^{17}O -Bildgebung mit der 30-Kanal- ^{17}O -Spule stellt die SoS-Rekonstruktion daher eine sehr ineffiziente Methode zur Kombination der Einzelspulendaten dar. Aus diesem Grund wurde für die Mehrkanal-Akquisition von ^{17}O -Daten der dreidimensionale *Adaptive-Combine-Algorithmus* [Walsh et al., 2000] zur effizienten Kombination der Einzelspulen in der Programmierumgebung MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick, USA) implementiert. Dieser wird im folgenden Abschnitt erläutert.

Adaptive-Combine-Algorithmus zur Rekonstruktion von Mehrkanal-Daten

Ausgehend von einem stochastischen Ansatz, bei dem sowohl das MR-Signal als auch das Rauschen in Form von Korrelationsmatrizen beschrieben werden, wird beim *Adaptive-Combine-Algorithmus* (AC) ein komplexer Gewichtungsvektor für die Kombination der Einzelspulendaten berechnet. Im Folgenden wird kurz auf die Berechnung dieser Gewichtungsvektoren eingegangen. Für ein tiefergehendes Verständnis des Verfahrens wird auf [Walsh et al., 2000] verwiesen.

Für die Kombination der Einzelspulendaten mit dem AC-Algorithmus sind zwei Datensätze notwendig: die Bilddaten sowie ein Rauschdatensatz mit identischer Akquisitionsbandbreite. Anhand dieser Daten wird dann blockweise ein Gewichtungsvektor für die Einzelspulen berechnet und daraus das kombinierte Bild in diesem Bereich rekonstruiert.

Hierfür wird in jedem Bildbereich $sROI$ die Kreuzkorrelationsmatrix \mathbf{R}_s aus den Einzelspulendaten $C_j(x, y)$ berechnet:

$$\mathbf{R}_s(j, k) = \sum_{(x, y) \in sROI} C_j(x, y) C_k^*(x, y) \quad , j = 1, \dots, N, k = 1, \dots, N \quad (6.10)$$

Dabei kann die Größe von $sROI$ frei gewählt werden, wobei für die Rekonstruktion der ^{17}O -Daten meist Blockgrößen von 3-8 Pixeln in alle drei Raumrichtungen verwendet werden. Zusätzlich wurden die Bilddaten bei der Implementation für ^{17}O vor Berechnung der Korrelationsmatrizen mit einem Gaussfilter variabler Breite geglättet.

Zusammen mit der Rauschkorrelationsmatrix \mathbf{R}_n wird daraus das Matrixprodukt gebildet:

$$\mathbf{P} = \mathbf{R}_n^{-1} \mathbf{R}_s \quad (6.11)$$

Aus der Korrelationsanalyse der Signal- und Rauschdaten ergibt sich nach Walsh et al. [2000], dass der zugehörige Eigenvektor \mathbf{v}_{\max} zum maximalen Eigenwert $\lambda_{\max} = \max\{\lambda_1, \dots, \lambda_i\}$ der Matrix \mathbf{P}

$$\mathbf{P} \cdot \mathbf{v}_i = \lambda_i \cdot \mathbf{v}_i \quad (6.12)$$

den optimalen Gewichtungsvektor $\mathbf{m} = \mathbf{v}_{\max}$ für die Kombination der Einzelspulendaten in diesem Bildbereich ergibt. Unter Verwendung von 6.8 wird schließlich das kombinierte Bild in diesem Bildbereich $sROI$ berechnet.

6.5 *Pseudo-Multiple-Replica*-Methode zur Berechnung von SNR-Karten

Auf Grund des nicht-linearen Bildrekonstruktionsprozesses bei der Kombination der Einzelspulendaten von Empfangsarrays weist das Rauschen im kombinierten Bild eine Ortsabhängigkeit auf [Constantinides et al., 1997]. Daher ist in diesem Fall die Bestimmung des SNR anhand zweier ROIs in Bereichen mit MR-Signal und in einem Bereich ohne MR-Signal, der nur Rauschen enthält, nicht mehr anwendbar. Von Robson et al. [2008] wurde aus diesem Grund die „*Pseudo-Multiple-Replica*“-Methode vorgeschlagen, die ein Monte-Carlo-Verfahren zur pixelweisen Bestimmung des SNR darstellt [Riffe et al., 2007].

Anstatt der realen Aufnahme einer genügend hohen Anzahl an identischen Bildern und der statistischen Auswertung der Signalintensitäten in jedem Pixel, wird bei dem „*Pseudo-Multiple-Replica*“-Verfahren jeweils skaliertes, weißes Rauschen auf die Messdaten addiert und die Bildrekonstruktion ausgeführt. Dieser Prozeß wird wiederholt, bis eine genügend hohe Anzahl an Daten zur statistischen Auswertung vorliegen. Um die korrekte Skalierung des synthetischen Rauschens zu erreichen, werden Rauschdaten benötigt, die mit identischen Akquisitionsparametern wie die Bilddaten aufgenommen wurden. Über die Berechnung der Rauschkorrelation des Empfangsarrays wird auch die Rauschcharakteristik der Kanäle im synthetischen Rauschen berücksichtigt.

Durch die Rekonstruktion der Messdaten mit synthetischem Rauschen wird für jedes Pixel im Bild das SNR aus dem Mittelwert und der Standardabweichung berechnet. Diese Methode wurde verwendet, um einen quantitativen Vergleich des SoS- und AC-Methode für die Rekonstruktion von Mehrkanal- ^{17}O -Daten durchzuführen (Kap. 13.4) sowie für die Berechnung des SNR bei der *Bit-reversal*-Akquisition (Kap. 12).

7 Atemsystem

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein effizientes Atemsystem zur Gabe von ^{17}O -Gas im MR-Tomographen entwickelt. Das System wurde in Zusammenarbeit mit einem Masterstudenten aufgebaut, der in Komponententests die Funktionalität der einzelnen Bauteile und deren MR-Tauglichkeit untersuchte. An Probanden wurden physiologische Tests durchgeführt, um einen gefahrlosen Einsatz am Menschen sicherzustellen. Die Ergebnisse dieser Messungen finden sich in [Begovatz, 2010].

In diesem Kapitel wird zunächst auf die Eigenschaften des Sauerstoffisotops ^{17}O eingegangen und es werden die besonderen Anforderungen an ein Atemsystem für ^{17}O -Gas erläutert. Anschließend werden die einzelnen Komponenten des entwickelten Atemsystems und deren Funktionsweise beschrieben.

7.1 Sauerstoff-17 (^{17}O)

Sauerstoff-17 (^{17}O) besitzt als einziges stabiles Sauerstoffisotop einen Kernspin ($I = 5/2$, [Alder and Yu, 1951]) und kann somit mit NMR-Methoden detektiert werden (Kap. 4.2).

Das Isotop ^{17}O verhält sich im menschlichen Stoffwechsel äquivalent zu ^{16}O und ist daher gesundheitlich unbedenklich [Koletzko et al., 1997]. Durch die Äquivalenz hinsichtlich der Verstoffwechslung bildet ^{17}O einen natürlichen Tracer, der die Blut-Hirn-Schranke überwindet und bis in die Zelle diffundieren kann, was ihn von allen anderen gängigen MR-Kontrastmitteln unterscheidet.

Die Anreicherung von ^{17}O ist mit Verfahren zur Isotopentrennung (Tiefemperatur-Rektifikation¹) möglich, wobei sich ^{17}O -Anreicherungsgrade von über 90% erreichen lassen. Durch den geringen Massenunterschied der Sauerstoffisotope ist die ^{17}O -Anreicherung ein sehr aufwendiger Prozess, der nur an wenigen Anlagen weltweit durchgeführt wird. Kommerziell erhältlich ist das Isotop in Form von angereichertem $^{17}\text{O}_2$ und H_2^{17}O , wobei für die Anwendung am Menschen die „medizinische Qualität“ (engl. *medical grade*) des

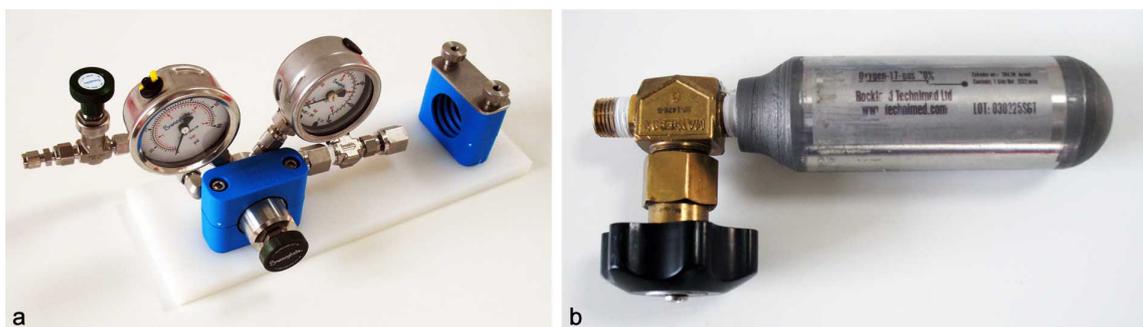


Abb. 7.1: (a) Zweistufiger Druckminderer und (b) $^{17}\text{O}_2$ -Gasflasche ($V = 150 \text{ cm}^3$). Der Gaszylinder enthält 5 l angereichertes $^{17}\text{O}_2$ mit einem Anreicherungsgrad von 70%.

¹Bei der Tiefemperatur-Rektifikation handelt es sich um ein Verfahren zur Trennung von Gasen durch Verflüssigung des Gasgemisches bei tiefen Temperaturen. Auf Grund unterschiedlicher Siedepunkte lassen sich dadurch die einzelnen Komponenten bzw. Isotope trennen.

Produkts sichergestellt sein muss. Der Preis für angereichertes $^{17}\text{O}_2$ (70%) medizinischer Qualität liegt derzeit bei ca. 2300 €/l.

Für die durchgeführten Inhalationsexperimente wurde angereichertes $^{17}\text{O}_2$ Gas medizinischer Qualität mit einem Anreicherungsgrad von 70% verwendet (Rockland Technimed Ltd., Airmont, NY, USA). Abbildung 7.1 zeigt einen zweistufigen Druckminderer (Swagelok, Solon, USA) sowie eine $^{17}\text{O}_2$ -Gasflasche ($V = 150 \text{ cm}^3$) gefüllt mit 5l Gas² wie sie für die Experimente verwendet wurden.

7.2 Anforderungen an ein $^{17}\text{O}_2$ -Atemsystem

Der Einsatz von $^{17}\text{O}_2$ als Tracergas während einer MR-Messung stellt besondere Anforderungen an die Gasapplikation und das verwendete Atemsystem. Es müssen verschiedene Randbedingungen erfüllt werden, die sich durch die MR-Messung selbst und durch die Verwendung des seltenen und teuren $^{17}\text{O}_2$ ergeben.

Ziel der Entwicklung eines MR-kompatiblen Atemsystems für $^{17}\text{O}_2$ war, die für ein Inhalationsexperiment notwendige Gasmenge von $V = 2 - 5 \text{ l}$ mit maximaler Effizienz in den Stoffwechsel des Probanden einzubringen. Dies galt sowohl für die Zuleitung des Gases zum Patienten als auch für die Art und Weise der Inhalation des $^{17}\text{O}_2$.

Kommerziell erhältliche, MR-kompatible Atemsysteme, wie sie für die Versorgung von Patienten mit konventionellem Sauerstoff im MR-Tomographen eingesetzt werden, lassen sich nicht für die $^{17}\text{O}_2$ -Gabe verwenden, da diese einen kontinuierlichen Fluß an Gas bereitstellen und damit sehr ineffizient arbeiten. Aus der Verwendung von $^{17}\text{O}_2$ ergeben sich folgende Anforderungen an das Atemsystem:

- auf Grund der geringen Gasmengen an $^{17}\text{O}_2$ müssen sämtliche Volumina innerhalb des Systems möglichst klein sein, so dass keine Verluste durch Toträume entstehen
- die Gasabgabe muss von außerhalb des MR-Tomographen regelbar sein, da sich die Messung in verschiedene Atemphasen mit und ohne $^{17}\text{O}_2$ -Gabe aufteilt
- die Absorption des $^{17}\text{O}_2$ -Gases in der Lunge muss durch die Vermeidung von Totraumatemung optimiert werden, um die Menge des abgeatmeten $^{17}\text{O}_2$ zu minimieren

Der Einsatz innerhalb des MR-Tomographen während einer MR-Messung stellt zusätzliche Anforderungen an das Atemsystem. Hierbei sind vor allem die MR-Kompatibilität aller Bauteile, die sich innerhalb des Untersuchungsraums befinden, sowie die Geometrie und Platzverhältnisse innerhalb der HF-Spule zu berücksichtigen (Kap. 5.2).

7.3 Demand Oxygen Delivery System (DODS)

Die einfachste und gängigste Methode der Patientenversorgung mit Sauerstoff besteht in der Bereitstellung von O_2 in einem kontinuierlichen Gasfluss über eine Maske oder Nasenbrille. Mit Flußraten von $1 - 6 \text{ l/min}$ wird eine konstante Sauerstoffsättigung im Blut erreicht,

²Bei den Volumenangabe von $^{17}\text{O}_2$ ist an dieser Stelle und im Folgenden immer das Volumen bei Normaldruck (1 bar) gemeint.



Abb. 7.2: „Demand Oxygen Delivery System“ (DODS) mit angeschlossener Nasenbrille, über die das angereicherte $^{17}\text{O}_2$ dem Patienten zugeführt wird. Durch das Funktionsprinzip des DODS, welches zu Beginn der Inspiration einen kurzen Gasbolus abgibt, wird sichergestellt, dass das $^{17}\text{O}_2$ zum Gasaustausch der Lunge im Alveolarraum beiträgt.

wobei der Gasfluß sowohl während der Inspiration als auch während der Expiration und den Atempausen aufrechterhalten wird.

Kostengründe in der Versorgung von Patienten mit medizinischem Sauerstoff führten Ende der 1970er Jahre zu der Entwicklung sogenannter *Demand Oxygen Delivery Systems* (DODS), welche nicht mehr kontinuierlich, sondern nur noch bei Bedarf, d.h. während der Inspiration des Patienten, Sauerstoff zur Verfügung stellen [Auerbach et al., 1978]. Mit diesem Prinzip wurde im Vergleich zu den Systemen mit kontinuierlichen Gasfluß eine erhebliche Effizienzsteigerung erreicht. DODS werden in allen Bereichen eingesetzt, in denen eine effiziente Nutzung einer begrenzten Menge an Sauerstoff wichtig ist, was vor allem für den Alltag mobiler Patienten mit COPD³, aber auch für Anwendungen wie beispielsweise im Bergsport gilt. Basierend auf diesem Prinzip sind heute verschiedene Typen von DODS-Geräten kommerziell verfügbar, die sich untereinander nur geringfügig unterscheiden [McCoy, 2000; Bliss et al., 2004].

Für den Aufbau des $^{17}\text{O}_2$ -Atemsystems wurde ein gepulstes DODS verwendet (Oxytron 3; Weinmann, Hamburg, Deutschland), welches den Sauerstoff über eine angeschlossene Nasenbrille an den Patienten abgibt (Abb. 7.2). Ein Drucksensor im Gerät detektiert den Unterdruck, der beim Einatmen des Patienten an der Öffnung der Nasenbrille entsteht und löst über ein Magnetventil einen $^{17}\text{O}_2$ -Bolus aus. Durch die Abgabe des Sauerstoffs in der Anfangsphase der Inspiration gelangt der verabreichte $^{17}\text{O}_2$ -Bolus bis in den Alveolarraum der Lungen und trägt damit zum Gasaustausch bei [Bliss et al., 2004]. Auf diese Weise wird verhindert, dass das Gas den anatomischen Totraum der Atemorgane füllt und unverbraucht wieder abgeatmet wird. Das Gasvolumen pro Bolus lässt sich in 10 ml Schritten von $V_{\text{Puls}} = 10 - 70 \text{ ml/Puls}$ einstellen, was Pulslängen von ca. 50 - 450 ms entspricht [Begovatz, 2010].

³ *chronic obstructive pulmonary disease* (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)

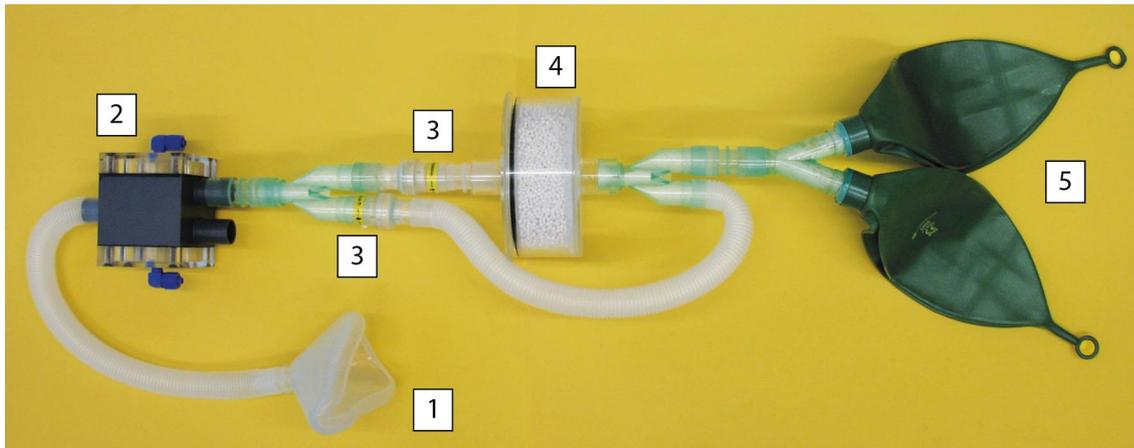


Abb. 7.3: Geschlossenes Rückatemsystem mit Atemmaske (1), pneumatischem Ventil (2), Einwegventilen (3), CO₂-Absorber (4) und Reservoirbeuteln (5). Das Rückatemsystem wird mit einer Halterung über dem Brustkorb des Patienten platziert und an der Patientenliege befestigt.

7.4 Rückatemsystem

Das im vorigen Abschnitt beschriebene Funktionsprinzip des DODS führt zu einer effizienten Gabe des ¹⁷O₂, sodass das Gas bis in den Alveolarraum der Lungen transportiert wird [Bliss et al., 2004]. Das physikalische Prinzip des Gasaustauschs in den Lungenbläschen durch Diffusion (Kap. 3.1) hat jedoch zur Folge, dass ein Teil des im Alveolarraum befindlichen ¹⁷O₂ mit jedem Atemzug wieder abgeatmet wird. Um die Effizienz des gesamten Atemsystems zu erhöhen, wurde zusätzlich ein geschlossenes Rückatemsystem entwickelt, welches das abgeatmete Gas auffängt und dem Patienten in den folgenden Atemzügen wieder zur Verfügung stellt. Auf diese Weise wird die Wahrscheinlichkeit der Absorption des ¹⁷O₂ zusätzlich erhöht.

Das Rückatemsystem (Abb. 7.3) besteht aus einer Atemmaske, Kunststoffatemschläuchen ($d = 22$ mm), zwei Reservoirbeuteln (je $V = 21$), CO₂-Absorber (Atemkalk), zwei Einwegventilen und Konnektoren und wurde aus kommerziellen, bio- und MR-kompatiblen Bauteilen aufgebaut (Intersurgical, Sankt Augustin, Deutschland). Der Atemkalk wurde in einem zylindrischen Kunststoffbehälter ($V = 460$ cm³) in das System integriert, der über zwei Konnektoren ($d = 22$ mm) verfügt.

Da das Rückatemsystem nur während und nach einer ¹⁷O₂-Gabe benötigt wird, wurde ein pneumatisches Umschaltventil entwickelt, welches den Patienten mit der Umgebungsluft oder dem Rückatemsystem verbindet. Das Ventil enthält keine metallischen Bauteile und wird mit Druckluft geschaltet, wodurch es im MR-Tomographen einsetzbar ist und von außerhalb des Untersuchungsraums angesteuert werden kann. Zwei Druckluftzuleitungen, die vom Kontrollraum bis in den MR-Tomographen verlaufen und jeweils an den Seiten des Ventilblocks befestigt sind, steuern über Gummimembranen die Durchlassrichtung des Ventils. Durch Anlegen eines Überdrucks von 250 mbar an einer der Membranen wird der Luftweg an der jeweiligen Seite des Ventils geschlossen. Das Konstruktionsprinzip, wonach bei Anlegen eines Überdrucks eine Ventilseite geschlossen ist, stellt sicher, dass bei Ausfall der Druckverbindung das Ventil komplett geöffnet ist und der Patient frei atmen kann.

In Abbildung 7.3 ist das Rückatemsystem mit pneumatischem Ventil und Atemmaske abgebildet. Das System wird mit Hilfe einer Halterung über dem Brustkorb des Patienten platziert und an der Patientenliege befestigt. Der genaue Aufbau des gesamten Atemsystems im MR-Tomographen, wie er für das Inhalationsexperiment verwendet wurde, wird im nächsten Kapitel beschrieben.

8 Inhalationsexperiment

In diesem Kapitel werden der genaue Ablauf des Inhalationsexperiments mit $^{17}\text{O}_2$ (Kap. 15) und die Methoden zur Auswertung der Daten beschrieben. Es wird zunächst auf den Aufbau des Atemsystems im MR-Tomographen und auf die verschiedenen Atemphasen während der Messung eingegangen. Anschließend werden die zur Korrektur eines Signaldrifts des MR-Systems verwendete Methode erläutert sowie die Analysemethoden für die dynamischen ^{17}O -Daten vorgestellt.

8.1 Aufbau des Atemsystem

In Abbildung 8.1 ist das Atemsystem mit Zu- und Steuerleitungen zwischen Magnetbohrung und MR-Kontrollraum schematisch dargestellt. Über das DODS (Kap. 7.3) mit vorgeschaltetem Druckminderer wurde $^{17}\text{O}_2$ zum Probanden geleitet. Das DODS befand sich dabei ausserhalb des Tomographenraums, da es auf Grund des integrierten Magnetventils nicht in der Tomographenumgebung betrieben werden kann. Über einen knickstabilen Schlauch ($l = 10\text{ m}$, $V = 120\text{ ml}$) war das DODS mit der Nasenbrille des Probanden in der Magnetbohrung verbunden. Von Begovatz [Begovatz, 2010] wurde gezeigt, dass die Funktionsweise des DODS durch die Verlängerung der Zuleitung nicht beeinträchtigt wird. Sowohl der Auslösemechanismus bei Beginn der Inspiration als auch die Gasvolumina für Pulseinstellungen $V_{\text{Puls}} > 20\text{ ml/Puls}$ blieben trotz der größeren Schlauchlänge zwischen DODS und Nasenbrille konstant.

In physiologischen Tests, die in Zusammenarbeit mit der Abteilung Sportmedizin der Universitätsklinik Heidelberg durchgeführt wurden, wurde gezeigt, dass Pulsvolumina von $V_{\text{Puls}} = 30 - 40\text{ ml/Puls}$ notwendig sind, um eine konstante O_2 -Konzentration innerhalb des Rückatemsystems zu erreichen [Begovatz, 2010]. Für das Inhalationsexperiment wurde schließlich ein $^{17}\text{O}_2$ -Pulsvolumen von $V_{\text{Puls}} = 40\text{ ml/Puls}$ verwendet.

In Kombination mit dem DODS wurde das Rückatemsystem (Kap. 7.4) verwendet. Der Proband trug über der Nasenbrille eine Atemmaske, welche über das pneumatische Umschaltventil mit dem Rückatemsystem verbunden war. Zum Schalten des pneumatischen Ventils wurde Stickstoff (N_2) verwendet, der über zwei Druckluftschläuche mit angeschlossenen Schaltern (Abb. 8.1, V1 & V2) vom Kontrollraum zum Ventil geleitet wurde.

Damit am Ende der $^{17}\text{O}_2$ -Gabe kein ungenutztes Gas in der Schlauchleitung vom DODS zum Probanden verbleibt, wurden die $^{17}\text{O}_2$ -Schläuche ebenfalls mit Stickstoff durchgespült. Hierzu wurde die Zuleitung zum DODS über einen Dreiwegehahn (Abb. 8.1, V3) von $^{17}\text{O}_2$ auf N_2 umgestellt und so innerhalb weniger Gaspulse das noch im Schlauch befindliche $^{17}\text{O}_2$ zum Probanden geleitet.

8.2 Atemphasen während der Messung

Ein Inhalationsexperiment gliedert sich in mehrere Atemphasen, in denen der Atemsauerstoff des Probanden eine unterschiedliche $^{17}\text{O}_2$ -Anreicherung aufweist. Für die Verwendung des in Kapitel 7 vorgestellten Atemsystems gliederte sich die Messung in vier Phasen (Abb. 8.2):

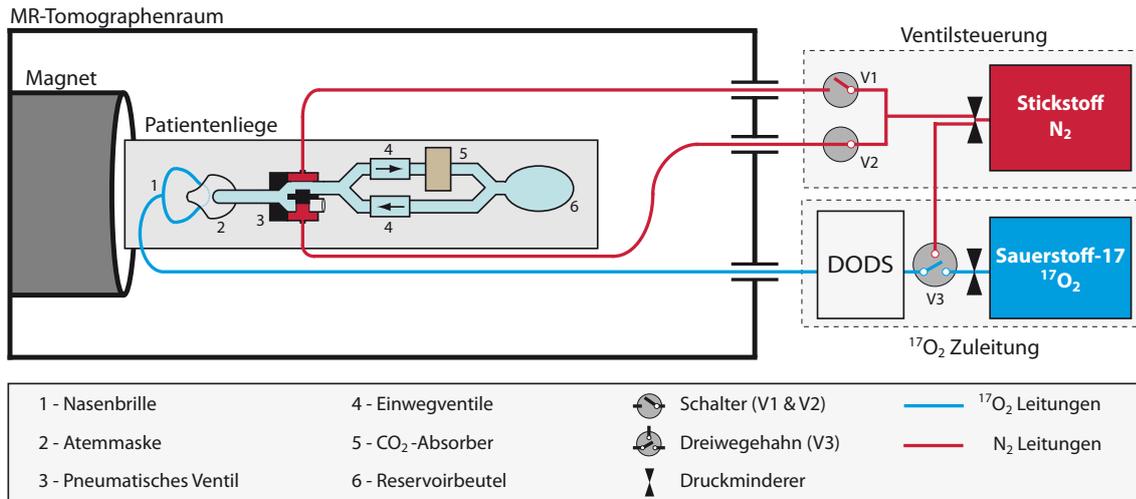


Abb. 8.1: Schematische Darstellung des Aufbaus des Atemsystems zur ¹⁷O₂-Gabe im MR-Tomographen. Gezeigt sind die Komponenten des Systems (DODS, Rückatemsystem) sowie die Zu- und Steuerleitungen für die ¹⁷O₂-Gabe (blau) und Druckluftsteuerung mittels Stickstoff (rot). Dieser war zusätzlich über einen Dreiweghahn (V3) mit dem DODS verbunden, so dass am Ende der ¹⁷O₂-Atemphase im Schlauch verbliebenes ¹⁷O₂ zum Patienten gespült werden kann. Das gesamte System kann von außerhalb des Tomographenraums gesteuert werden.

Phase I - Baseline In der ersten Phase der Messung atmete der Proband Raumluft, d.h. die ¹⁷O-Konzentration entsprach der natürlichen Häufigkeit. Die Signalintensität in jedem Voxel wurde für die absolute Quantifizierung des CMRO₂ als Konzentrationsreferenz verwendet.

Phase II - DODS In der zweiten Phase wurde dem Probanden über das DODS 70% angereichertes ¹⁷O₂ mit $V_{\text{Puls}} = 40 \text{ ml/Puls}$ zugeführt. Gleichzeitig wurde zu Beginn dieser Phase das System von Raumluftatmung auf das Rückatemsystem umgestellt. Abhängig von der Effizienz, mit der das verabreichte ¹⁷O₂ in der Lunge absorbiert wurde, ergibt sich für diese Phase eine ¹⁷O₂-Konzentration der Atemluft von $\alpha \leq 70\%$. Am Ende dieser Phase wurde die Gaszufuhr über das DODS gestoppt. Um im Zuleitungsschlauch zurückbleibendes ¹⁷O₂ effizient zu nutzen, wurde 6 Atemzüge N₂ zum Ausspülen verabreicht.

Phase III - Re-Breathing In der dritten Phase erfolgte die Atmung ausschließlich innerhalb des Rückatemsystems ohne zusätzliche Zufuhr von ¹⁷O₂ über das DODS. Abhängig von der Effizienz, mit der das in der DODS-Phase verabreichte ¹⁷O₂ absorbiert wurde, lag die ¹⁷O₂-Anreicherung innerhalb des geschlossenen Systems in dieser Phase bei $\beta \leq \alpha$.

Phase IV - Wash-Out In der vierten und letzten Phase der Messung wurde das System wieder geöffnet und auf Raumluftatmung umgestellt, d.h. die Konzentration an ¹⁷O₂ entsprach wieder der natürlichen Häufigkeit.

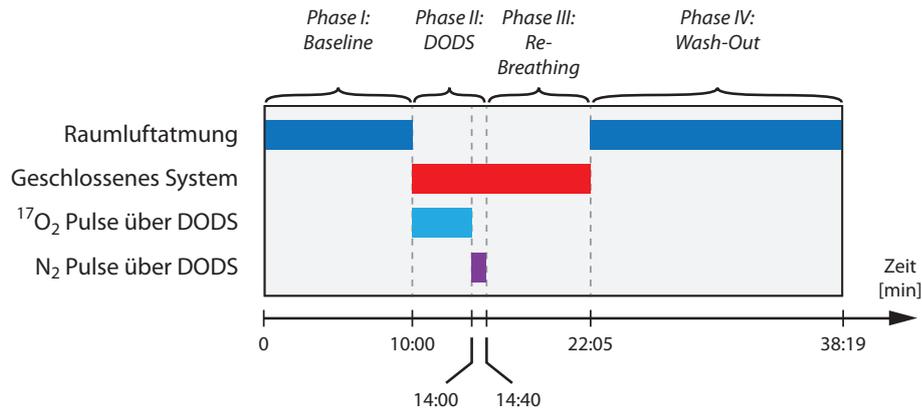


Abb. 8.2: Schematische Darstellung des genauen zeitlichen Ablaufs des durchgeführten Inhalationsexperiments. Die Messdauer betrug 38:19 min und lässt sich abhängig vom Angebot an $^{17}\text{O}_2$ in der Atemluft des Probanden in vier Phasen (I-IV) unterteilen.

8.3 Korrekturmethode des Signaldrifts

Die Dauer eines Inhalationsexperiments liegt im Bereich von 30-60 min. Es ist bekannt, dass auf Grund thermischer Effekte der Gradientenspulen oder Instabilitäten des Senders das MR-Signal innerhalb dieser Zeitdauern geringfügig variieren kann. Da für die Quantifizierung des CMRO_2 die relativen Signaländerungen über die Zeit betrachtet werden, muss sichergestellt werden, dass keine systematischen Signaldrifts die Daten verfälschen.

Im Inhalationsexperiment (Kap. 15) wurden Referenzröhrchen als konstante Signalquellen innerhalb des FOV verwendet, um die Signaldrifts zu korrigieren. Diese waren mit destilliertem Wasser gefüllt und wurden an beiden Seiten des Kopfes des Probanden angebracht. Über die zeitliche Signalveränderung dieser Referenzproben während der Messung wurde der systematische Signaldrift des Systems bestimmt und zur Korrektur der Intensitätswerte der Voxel innerhalb des Kopfes verwendet.

Hierzu wurden ROIs in die Bildbereiche der Referenzproben gelegt und für die gesamte Zeitserie jeweils die gemittelte Signalintensität bestimmt. Über den Fit eines Polynoms vierter Ordnung wurden die Referenzdaten angenähert (Kap. 15.2):

$$f(x) = c_1 + c_2 \cdot x + c_3 \cdot x^2 + c_4 \cdot x^3 + c_5 \cdot x^4 \quad (8.1)$$

Aus dem Kehrwert der Funktionswerte des Polynoms wurden Korrekturfaktoren für jeden Datensatz berechnet. Mit diesen wurden die Inhalationsdaten multipliziert, um den systematischen Signaldrift auszugleichen.

8.4 Analysemethoden zur Quantifizierung des CMRO_2

Der CMRO_2 wird in absoluten Einheiten von mol/min pro Volumen bzw. pro Gramm Gewebe angegeben. Daher müssen die Signalintensitäten der ^{17}O -Messdaten in Stoffmengen von H_2^{17}O umgerechnet werden.

Unter der Annahme, dass die Signalintensität zur Konzentration proportional ist, kann die Stoffmenge pro Voxel über die natürliche Häufigkeit von ^{17}O bestimmt werden. Dabei wird die mittlere Signalintensität I pro Voxelgröße V_{Voxel} während der ersten Phase des Inhalationsexperiments (*Baseline*-Phase) auf die natürliche Häufigkeit von H_2^{17}O normiert:

$$I_{\text{Baseline}} \propto V_{\text{Voxel}} \cdot \lambda \cdot NA \cdot C_{\text{H}_2\text{O}} \quad (8.2)$$

V_{Voxel} : Voxelgröße [l]

λ : Wasseranteil des Voxels ($0 \leq \lambda \leq 1$)

NA : Natürliche Häufigkeit von ^{17}O

$C_{\text{H}_2\text{O}}$: Molarität von Wasser [mol/l]

Mit Gleichung 8.2 lässt sich die Änderung der H_2^{17}O -Menge pro Voxel über die relativen Signaländerungen bestimmen (Einpunktkalibration).

Zur Analyse der Daten wurde eine Auswertesoftware in der Programmierumgebung MATLAB (The MathWorks, Inc., Natick, USA) entwickelt. In Abbildung 8.3 ist die Benutzeroberfläche zur Auswertung der dynamische Daten und Bestimmung des CMRO_2 gezeigt.

Die Software erlaubt die Definition von ROIs, in denen der Signalverlauf für die gesamte Zeitserie ausgewertet wird. Stehen koregistrierte, morphologische Aufnahmen zur Verfügung, lassen sich ROIs auch anhand dieser Bilder definieren, wodurch eine bessere Abgrenzung anatomischer Strukturen möglich ist. Nach Definition der Messparameter (Atemphasen, Driftkorrektur, Anreicherungsgrade α, β , etc.) lässt sich der Fit des in Kapitel 14 beschriebenen mathematischen Modells an die Daten durchführen und der CMRO_2 für die gewählte ROI bestimmen.

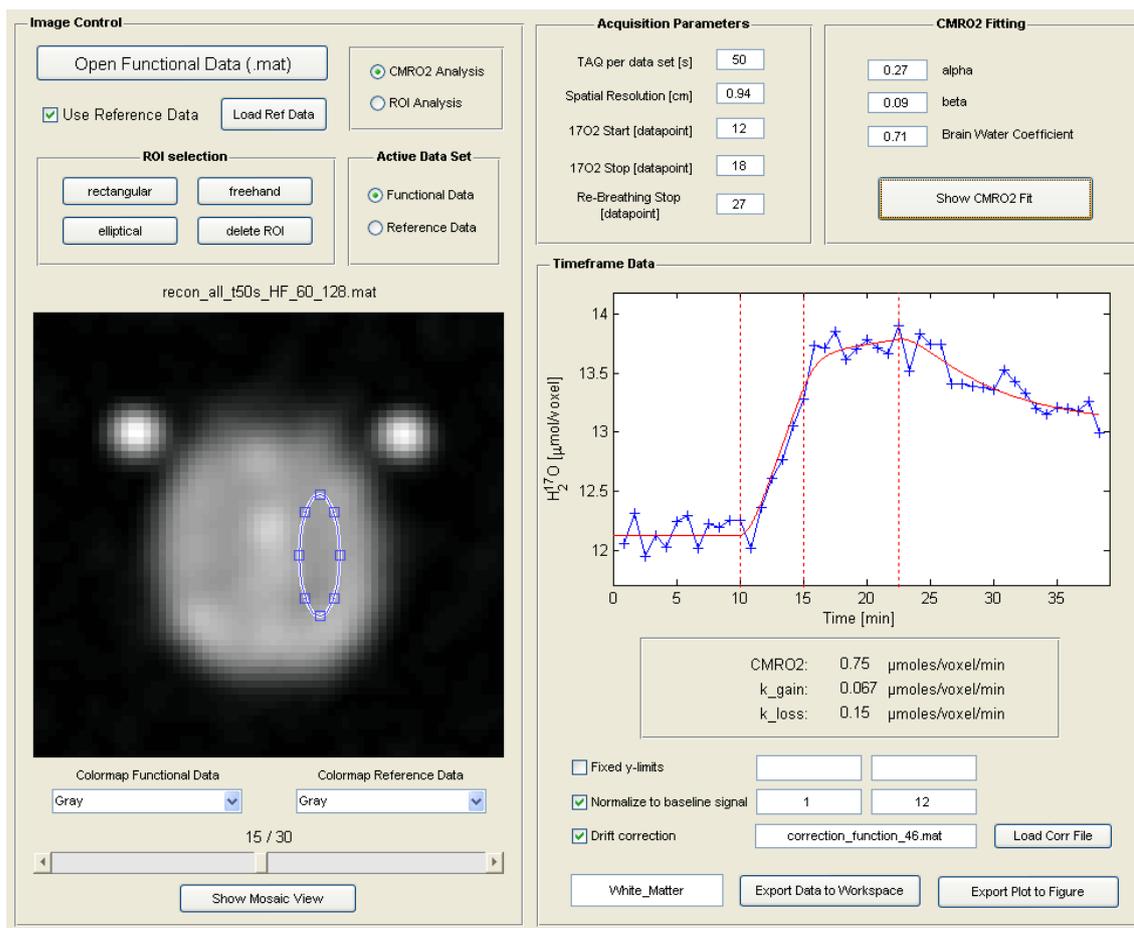


Abb. 8.3: Benutzeroberfläche der Auswertesoftware zur Analyse der dynamischen ^{17}O -Daten und Bestimmung des CMRO_2 mit Hilfe der Modellgleichungen 14.4.

Teil IV

Messungen und Ergebnisse

9 ^{17}O -Birdcage-Spule

In diesem Kapitel werden die Sendeeffizienz sowie die B_1 -Feldhomogenität der ^{17}O -Birdcage-Spule untersucht. Ein direkter Vergleich mit bestehenden ^{17}O -Spulen war nicht möglich, da in der Literatur keine vergleichbaren Spulen beschrieben sind. Aus diesem Grund wurde eine qualitative Abschätzung der Sendeeffizienz über den Vergleich der Referenzspannungen mit drei kommerziellen ^{23}Na -Kopfspulen gleicher Bauart vorgenommen, wobei die unterschiedlichen gyromagnetischen Verhältnisse und geometrischen Abmessungen berücksichtigt wurden. Die Ergebnisse dieser Messungen sind im ersten Teil des Kapitels beschrieben (9.1).

Die B_1 -Feldhomogenität der ^{17}O -Birdcage-Spule wurde anhand dreidimensionaler Flipwinkelkarten untersucht. Durch die Berechnung des relativen Flipwinkels innerhalb des Spulenvolumens wurden die Variationen im Anregungswinkel über das gesamte FOV bestimmt. Flipwinkelkarten in koronarer und transversaler Richtung sowie einzelne Profile sind im zweiten Teil des Kapitels dargestellt (9.2).

9.1 Abschätzung der Sendeeffizienz

Für den Vergleich der Sendeeffizienzen wurden jeweils doppelresonante $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ -Kopfspulen (Rapid Biomed GmbH, Rimpar, Deutschland) gleicher Bauart für die Detektion von ^{23}Na bei 1,5 T ($\nu = 16,8$ MHz), 3 T ($\nu = 32,6$ MHz) und 7 T ($\nu = 78,6$ MHz) verwendet. Diese sind, wie die ^{17}O -Birdcage-Spule, zirkular polarisierte Send-Empfangs-Spulen und unterscheiden sich nur leicht in ihren geometrischen Abmessungen (Tab. 9.1).

Die Messungen der Referenzspannung U_{ref} wurden jeweils bei identischer Beladung (Kopf eines Probanden) durchgeführt. Nach der Definition der Referenzspannung und Gleichung 1.24 muss für alle Spulen bei U_{ref}

$$\frac{\theta_{\text{ref}}}{\tau_{\text{ref}}} = \gamma \cdot B_{1,\text{ref}} = \text{const} \quad (\text{mit } \theta_{\text{ref}} = 180^\circ, \tau_{\text{ref}} = 1 \text{ ms}) \quad (9.1)$$

gelten, wobei für die B_1 -Feldstärke im Zentrum einer Birdcage-Spule nach Mispelter et al. [2006] folgender Zusammenhang besteht:

$$B_1 \propto U \cdot \eta_{\text{geom}} \quad \text{mit} \quad \eta_{\text{geom}} = \frac{l}{\sqrt{l^2 + d^2}} \left(1 + \frac{d^2}{l^2 + d^2} \right) \zeta \quad (9.2)$$

Die unterschiedlichen geometrischen Abmessungen gehen dabei über einen Faktor η_{geom} ein, der den Durchmesser (d) und die Länge (l) des Birdcage-Resonators berücksichtigt sowie einen Korrekturfaktor ζ enthält, der von der Anzahl der Beine abhängt.

Um eine Abschätzung der Sendeeffizienz der ^{17}O -Birdcage-Spule vorzunehmen, wurde der Faktor

$$\kappa = \gamma \cdot \eta_{\text{geom}} \cdot U_{\text{ref}} \quad (9.3)$$

Tab. 9.1: Vergleich der Referenzspannungen U_{ref} der ^{17}O -Birdcage-Spule und drei $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ -Kopfspulen gleicher Bauart. Zur Abschätzung der Sendeeffizienz wurden zusätzlich die unterschiedlichen gyromagnetischen Verhältnisse und geometrischen Abmessungen der Spulen in einem Faktor $\kappa = \gamma \cdot \eta_{\text{geom}} \cdot U_{\text{ref}}$ berücksichtigt. Der Vergleich der ^{17}O -Spule mit der ^{23}Na -Spule, deren Frequenz der ^{17}O -Frequenz am nächsten kommt, zeigt eine übereinstimmende Sendeeffizienz.

Kern	N_{Beine}	d [mm]	l [mm]	$ \gamma $ [MHz/T]	ν [MHz]	$\frac{\eta_{\text{geom}}}{\eta_{\text{geom},^{17}\text{O}}}$	U_{ref} [V]	$\frac{\kappa}{\kappa_{^{17}\text{O}}}$
^{17}O	4	255	270	5,77	40,3	1,00	407	1,00
^{23}Na	8	325	240	11,27	78,6	0,99	342	1,62
^{23}Na	8	325	240	11,27	32,6	0,99	211	1,00
^{23}Na	8	325	240	11,27	16,8	0,99	110	0,52

für alle Spulen bestimmt, in den zusätzlich das gyromagnetische Verhältnis und der Geometriefaktor η_{geom} einfließen. In Tabelle 9.1 sind die jeweiligen Spuleneigenschaften und die Ergebnisse der Messungen wiedergegeben.

Mit $U_{\text{ref}} = 407 \text{ V}$ wurde für die ^{17}O -Spule die höchste Referenzspannung gemessen. Dieser Wert liegt 19% bis 270% über den Referenzspannungen für die verschiedenen ^{23}Na -Spulen. Wird jedoch der Faktor κ betrachtet, der die unterschiedlichen gyromagnetischen Verhältnisse und Spulengeometrien miteinbezieht, zeigt sich für die ^{23}Na -Spule bei 1,5 T ein um 48% niedrigerer Wert, für die ^{23}Na -Spule bei 7 T ein um 62% höherer Wert im Vergleich zur ^{17}O -Spule. Für die ^{23}Na -Spule bei 3 T, deren Frequenz 19% unter der ^{17}O -Frequenz liegt, stimmen die Werte überein. Ein Vergleich der ^{23}Na -Spulen untereinander zeigt trotz gleicher Bauart einen starken Anstieg der Referenzspannung mit zunehmender Frequenz. Der Wert von U_{ref} steigt von 110 V (16,8 MHz) auf bis zu 342 V (78,6 MHz), was einer Zunahme um etwa 210% entspricht.

9.2 Messung der B_1 -Homogenität

Die Homogenität des B_1 -Feldes einer Spule lässt sich mit der MR-Bildgebung bestimmen (B_1 -Mapping). Dabei wird für jeden Bildpunkt innerhalb des Spulenvolumens der relative Flipwinkel bestimmt, der bei einer gegebenen Sendespannung erreicht wird.

Für die Berechnung von dreidimensionalen Flipwinkelkarten wurde ein homogenes, zylindrisches Phantom (0,6% NaCl-Lösung, $h = 200 \text{ mm}$, $d = 190 \text{ mm}$) verwendet. Mit der 3D-DAPR-Sequenz (Kap. 6.3.2) wurden 12 Datensätze mit einer nominellen¹ Auflösung von $\Delta V = (8 \text{ mm})^3$ mit $TR > 50 \text{ ms}$, $TE = 0,57 \text{ ms}$, $T_{\text{RO}} = 5,6 \text{ ms}$, $\tau = 1 \text{ ms}$, $G_0 = 9,13 \text{ mT/m}$, $t_0 = 0,35 \text{ ms}$ und 1 Mittelung aufgenommen. Die Pulsspannungen wurden dabei im Bereich von $U = 10 - 340 \text{ V}$ (Schrittweite 30 V) variiert. Der relative Flipwinkel wurde jeweils über die Bestimmung der Referenzspannung (Kap. 6.1) für jedes Voxel berechnet.

In Abbildung 9.1 sind die Flipwinkelkarten ausgewählter (a) koronarer und (b) transversaler Schichten und (c,d) jeweils zentrale Profile einer mittleren Schicht gezeigt. Die dargestellten Schichten decken einen Bereich von 13,6 cm in y - bzw. z -Richtung (jeweils

¹Es wird hier und im Folgenden stets das theoretische Auflösungsvermögen angegeben, das sich aus $1/2k_{\text{max}}$ (Kap. 2.3) ergibt. Die reale Auflösung liegt auf Grund der schnellen Relaxation etwas über diesem Wert und ist abhängig von der T_2^* -Zeit und Auslesebandbreite.

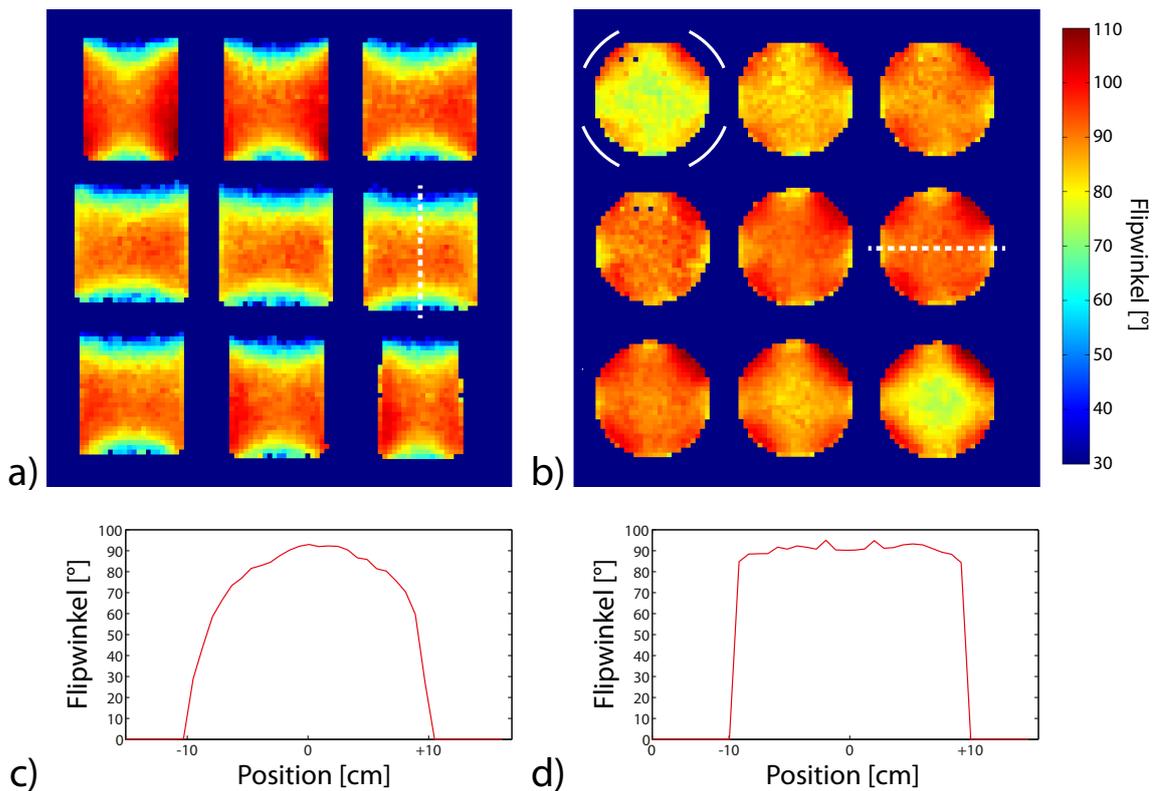


Abb. 9.1: Flipwinkellkarten der ^{17}O -Birdcage-Spule in (a) koronarer und (b) transversaler Schichtrichtung und (c,d) zentrale Profile jeweils einer mittleren Schicht (Positionen gestrichelt). Der Flipwinkel im Zentrum der Spule wurde auf 90° normiert. Die gezeigten Schichten decken einen Bereich von 13,6 cm in y - bzw. z -Richtung (jeweils senkrecht zur Zeichenebene) ab. In transversaler Schichtrichtung (b) sind im ersten Bild die Positionen der 4 Spulenleiter relativ zum Phantom eingezeichnet (weiße Markierungen). Die Daten zeigen eine symmetrische Anregung des Phantoms mit einer Überhöhung des Flipwinkels in der direkten Nähe der Leiterbahnen.

senkrecht zur Zeichenebene) ab. Sie zeigen eine symmetrische Anregung der Probe, wobei sowohl in den koronaren als auch in den transversalen Schichten eine Überhöhung des Flipwinkels in der direkten Nähe der Leiterbahnen erkennbar ist (maximal 24%).

Das transversale Profil (9.1d) weist eine maximale Variation der Flipwinkels von $\pm 6\%$ über die Ausdehnung des Phantoms auf. Im koronaren Profil (9.1c) treten stärkere räumliche Unterschiede des Flipwinkel auf, die über die gesamte Länge des Phantoms maximal 73% betragen. In einem Bereich von $z = 8,0 - 23,2$ cm liegen diese jedoch unter 25%.

10 Bestimmung der Relaxationszeiten von ^{17}O

Die Relaxationszeiten stellen in der Bildgebung wichtige Größen für die Wahl der Sequenzparameter dar. Die Kenntnis von T_1 und T_2 bzw. T_2^* ist für die Optimierung des Bildgebungsprotokolls als auch für die Erzeugung spezieller Bildkontraste von Bedeutung.

Um die Sequenzparameter der 3D-DAPR-Sequenz für die ^{17}O -Bildgebung (Kap. 11) zu optimieren, wurden die Relaxationszeiten von ^{17}O in verschiedenen Modelllösungen gemessen. Außerdem wurden die Relaxationszeiten am Kopf eines Probanden bestimmt. Dazu wurden die T_1 - und T_2 -Zeiten global gemessen sowie orts aufgelöste T_2^* -Messungen durchgeführt und die T_2^* -Zeiten für die verschiedenen Hirnregionen bestimmt. Die Unterschiede in T_2^* wurden später ausgenutzt, um einen Bildkontrast mit unterdrücktem CSF-Signal zu erzeugen (Kap. 13.3).

Zusätzlich wurde der Einfluß des MR-Kontrastmittels Gd-DTPA¹ auf die ^{17}O -Relaxationszeiten in Modelllösungen untersucht. In der klinischen ^1H -Bildgebung wird dieses Kontrastmittel speziell bei Tumorpatienten sehr häufig eingesetzt. Daher ist es wichtig, den Einfluß von Gd-DTPA auf die ^{17}O -Bildgebung zu bestimmen, um Veränderungen des Bildkontrasts bzw. der Konzentrationsberechnung von ^{17}O zu vermeiden.

In diesem Kapitel werden die Ergebnisse der Messungen der Relaxationszeiten von ^{17}O in verschiedenen Modelllösungen und *in vivo* vorgestellt. Im ersten Teil des Kapitels werden die Ergebnisse von Phantommessungen an H_2O , NaCl-Lösung und Agarosegel beschrieben (10.1) und der Einfluß des Kontrastmittels Gd-DTPA auf die ^{17}O -Relaxationszeiten untersucht (10.2). Anschließend werden im zweiten Teil die Resultate der *In-vivo*-Messungen am Kopf und an Muskelgewebe von Probanden präsentiert. In globalen Messungen wurden die T_1 - und T_2 -Zeiten des Kopfes (10.3.1) sowie des Wadenmuskels (10.3.2) bestimmt. Darüber hinaus wurden von einem Probanden dreidimensionale T_2^* -Karten des Kopfes berechnet (10.3.3).

10.1 Messungen der Relaxationszeiten an Modelllösungen

Die T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten von ^{17}O wurden in Proben mit destilliertem Wasser, 0,9% NaCl-Lösung und 2,5% Agarosegel (0,9% NaCl) bestimmt.

In Abbildung 10.1 sind die Ergebnisse der Messungen mit den zugehörigen Fits dargestellt. Für die Bestimmung der T_1 -Zeiten wurde die IR-Sequenz (Kap. 6.2.1) mit TI -Werten im Bereich 1,0-30,4 ms und $TR = 130$ ms, $TE = 0,45$ ms, $\tau_{180} = 1,2$ ms, $\tau_{90} = 0,6$ ms, 32 Mittelungen verwendet. Die Bestimmung der T_2 -Zeiten erfolgte mit Hilfe der SE-Sequenz (Kap. 6.2.2) mit TE -Werten von 4,8-22,3 ms und $TR = 180$ ms, $\tau_{90} = 0,8$ ms, $\tau_{180} = 1,6$ ms, 24 Mittelungen.

Die T_1 - und T_2 -Zeiten wurden jeweils über einen *Least-Squares*-Fit (deutsch „Methode der kleinsten Quadrate“) der Gleichungen 6.2 bzw. 6.3 an die quadrierten Signalintensitäten bestimmt [Gudbjartsson and Patz, 1995]. Es sind keine Abweichungen der Messdaten vom

¹Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-DTPA) ist ein ^1H -MRT-Kontrastmittel, das komplexierte Gadolinium-Ionen enthält.

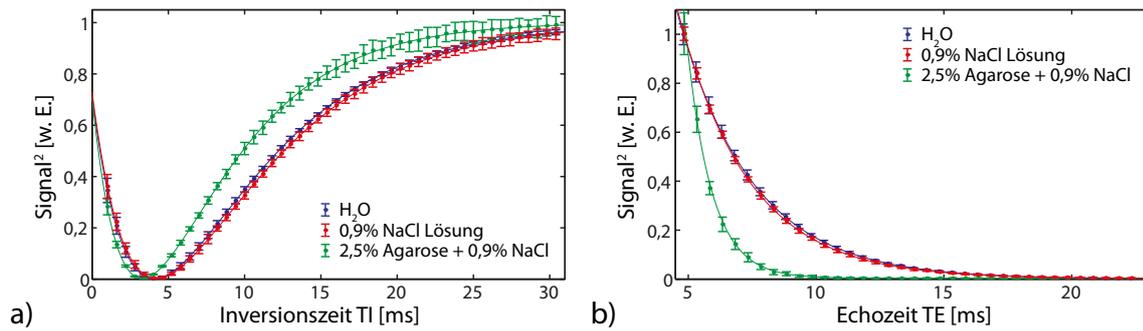


Abb. 10.1: Messdaten und Fitfunktionen zur Bestimmung der (a) T_1 - und (b) T_2 -Zeiten von H_2O , 0,9% NaCl und 2,5% Agarosegel (0,9% NaCl). Aufgetragen sind die quadrierten Signalintensitäten mit den Fitfunktionen der Gleichungen 6.2 bzw. 6.3. Die Messdaten zeigen sowohl für T_1 als auch für T_2 eine gute Übereinstimmung mit den mono-exponentiellen Fitfunktionen ($R^2 > 0,999$).

mono-exponentiellen Verlauf der Fitfunktionen erkennbar ($R^2 > 0,999$). Bei den *Inversion-Recovery*-Messungen (Abb. 10.1a) zeigen die Fitkurven, dass für den Fitparameter β (Glg. 6.2) keine vollständige Inversion der Magnetisierung erreicht wurde. Der Inversionswinkel lag für alle Proben bei $\beta = 147 \pm 2^\circ$.

In Tabelle 10.1 sind die berechneten Relaxationszeiten der einzelnen Proben zusammengefasst. Der Vergleich der Werte von destilliertem Wasser und NaCl-Lösung zeigt nur einen geringen Unterschied von 1,8% für T_1 bzw. 6,9% für T_2 . Das Agarosegel hingegen weist deutlich kürzere Relaxationszeiten auf, die für T_1 19%, für T_2 66% unter den entsprechenden Werten für H_2O liegen.

Tab. 10.1: Relaxationszeiten der untersuchten Modelllösungen aus Abbildung 10.1. Angegeben sind jeweils die aus den Fits bestimmten Werte für T_1 und T_2 sowie die zugehörigen Standardabweichungen.

Substanz	T_1 [ms]	T_2 [ms]
H_2O	$6,65 \pm 0,01$	$5,81 \pm 0,01$
0,9% NaCl-Lösung	$6,84 \pm 0,02$	$5,53 \pm 0,02$
2,5% Agarose + 0,9% NaCl	$5,38 \pm 0,03$	$1,96 \pm 0,02$

10.2 Abhängigkeit der Relaxationszeiten von Gd-DTPA

Um den Einfluß des Kontrastmittels Gd-DTPA (Magnevist; Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Deutschland) auf das ^{17}O -Signal zu untersuchen, wurden die ^{17}O -Relaxationszeiten bei verschiedenen Gd-DTPA-Konzentrationen gemessen. In wässrigen Lösungen (0,9% NaCl) mit 0,01 mmol/l bis 10 mmol/l Gd-DTPA wurden jeweils die T_1 - und T_2 -Zeiten mit Hilfe der IR- und SE-Sequenz (Kap. 6.2) bestimmt.

In Abbildung 10.2 sind die T_1 - und T_2 -Werte in Abhängigkeit der Gd-DTPA-Konzentration aufgetragen. Die Relaxationszeiten für die niedrigste Gd-DTPA-Konzentration stimmen näherungsweise mit den Werten für reine 0,9% NaCl-Lösung überein (Tab. 10.1). Eine Erhöhung der Konzentration führte nur zu geringen Änderungen der T_1 -Zeit mit

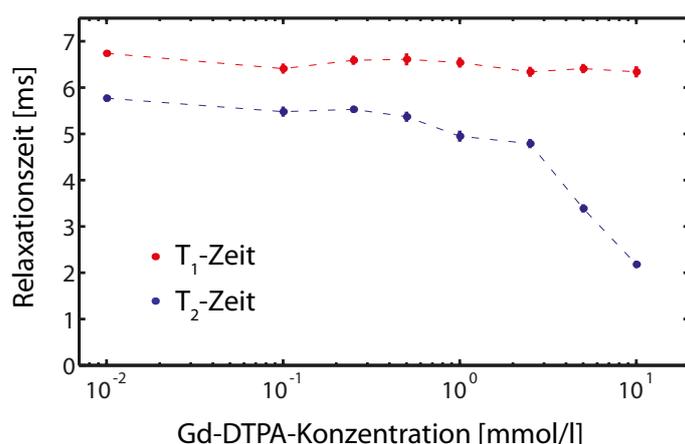


Abb. 10.2: Abhängigkeit der ^{17}O -Relaxationszeiten von der Konzentration des Kontrastmittels Gd-DTPA in 0.9% NaCl-Lösung. Während sich die T_1 -Zeiten über den gesamten Konzentrationsbereich nur wenig ändern (6%), wird bei den T_2 -Zeiten, besonders für hohe Gd-DTPA-Konzentrationen, eine starke Verkürzung beobachtet (62%).

einer maximale Abnahme von 6% bei 10 mmol/l. Die T_2 -Zeit dagegen änderte sich weitaus stärker über den untersuchten Konzentrationsbereich. Von 0,01 bis 2,5 mmol/l zeigte sich eine Abnahme von $T_2 = 5,77$ ms auf 4,79 ms (17%), bei der Konzentration von 10 mmol/l sogar auf $T_2 = 2,18$ ms (62%).

10.3 Relaxationszeiten *in vivo*

10.3.1 Nicht-selektive T_1 - und T_2 -Messungen am Kopf

In *In-vivo*-Messungen wurden die T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten des Kopfes an 10 gesunden Probanden im Alter von 25 bis 44 Jahren (Mittelwert 30 ± 5 Jahre) untersucht. Hierfür wurden die in Kapitel 6.2 beschriebenen nicht-selektiven IR- bzw. SE-Sequenzen verwendet.

Für die Bestimmung der T_1 -Zeiten wurden die Signalintensitäten für 40 verschiedene Inversionszeiten im Bereich von $TI = 1,0 - 16,6$ ms in Schritten von $\Delta TI = 0,4$ ms mit $TR = 130$ ms, $TE = 0,45$ ms, $\tau_{90} = 0,6$ ms, $\tau_{180} = 1,2$ ms, 20 Mittelungen in $T_{AQ} = 1:44$ min gemessen. Die T_2 -Messungen wurden mit 20 verschiedenen Echozeiten im Bereich von $TE = 4,8 - 12,4$ ms mit Schrittweiten von $\Delta TE = 0,4$ ms und $TR = 340$ ms, $\tau_{90} = 0,8$ ms, $\tau_{180} = 1,6$ ms, 24 Mittelungen in $T_{AQ} = 2:43$ min durchgeführt.

In Abbildung 10.3 sind die Messdaten mit Standardabweichungen und zugehörigen Fitkurven für einen repräsentativen Datensatz eines Probanden dargestellt. Die Relaxationszeiten wurden durch *Least-Squares*-Fits der Gleichungen 6.2 bzw. 6.3 an die quadrierten Signalintensitäten bestimmt. Die mono-exponentiellen Fitfunktionen weisen eine sehr gute Übereinstimmung mit den Messdaten auf ($R^2 > 0,999$).

In Tabelle 10.2 sind die berechneten T_1 - und T_2 -Relaxationszeiten zusammengefasst. Die Messwerte variieren nur geringfügig über alle Probanden. Aus den Daten ergeben sich Mittelwerte und Standardabweichungen für die globalen ^{17}O -Relaxationszeiten des Kopfes von $T_1 = 5,77 \pm 0,14$ ms und $T_2 = 3,52 \pm 0,22$ ms.

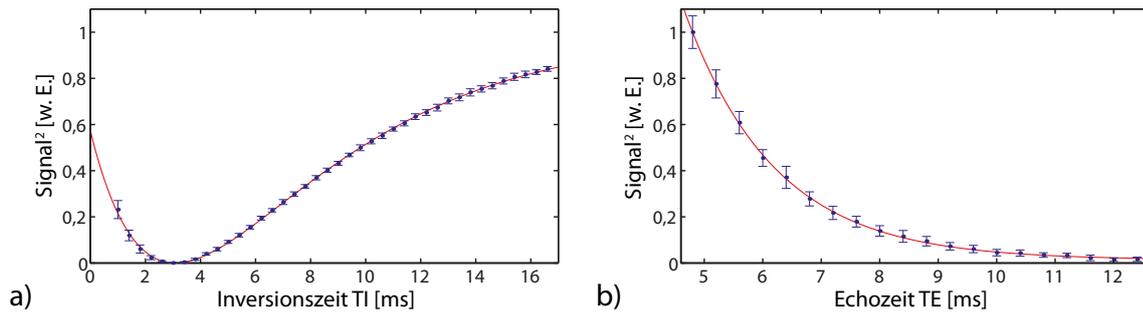


Abb. 10.3: Bestimmung der (a) T_1 - und (b) T_2 -Relaxationszeit am Kopf eines Probanden (Tab. 10.2). Aufgetragen sind die quadrierten Signalintensitäten mit zugehörigen Standardabweichungen und angepassten Fitfunktionen. Die Daten zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit den monoexponentiellen Fitfunktionen ($R^2 > 0,999$).

Tab. 10.2: Globale ^{17}O -Relaxationszeiten des Kopfes gemessen an 10 gesunden Probanden. Angegeben sind jeweils die Werte für die T_1 - und T_2 -Zeiten mit zugehörigen Standardabweichungen sowie die Mittelwerte über die gesamte Testgruppe.

Proband	T_1 [ms]	T_2 [ms]
1	$5,57 \pm 0,06$	$3,19 \pm 0,08$
2	$5,89 \pm 0,09$	$3,49 \pm 0,08$
3	$6,07 \pm 0,10$	$3,85 \pm 0,05$
4	$5,71 \pm 0,11$	$3,76 \pm 0,05$
5	$5,71 \pm 0,08$	$3,44 \pm 0,04$
6	$5,70 \pm 0,09$	$3,38 \pm 0,06$
7	$5,71 \pm 0,10$	$3,48 \pm 0,04$
8	$5,79 \pm 0,10$	$3,26 \pm 0,05$
9	$5,83 \pm 0,07$	$3,77 \pm 0,04$
10	$5,76 \pm 0,08$	$3,60 \pm 0,04$
Mittelwert	$5,77 \pm 0,14$	$3,52 \pm 0,22$

10.3.2 Nicht-selektive T_1 - und T_2 -Messungen am Muskel

Neben dem Gehirn weist Muskelgewebe den höchsten Sauerstoffumsatz im Körper auf. Speziell der Herzmuskel ist somit ein mögliches Anwendungsgebiet der ^{17}O -MRT [McCommis et al., 2010].

Anhand von nicht-selektiven Messungen mit der IR- und SE-Sequenz (Kap. 6.2) wurden die T_1 - und T_2 -Zeiten der Wadenmuskeln² eines gesunden Probanden gemessen. Hierfür wurden beide Unterschenkel des Probanden in der Spule gelagert.

Es wurden Werte von $T_1 = 4,02 \pm 0,20$ ms und $T_2 = 2,38 \pm 0,08$ ms gemessen. Im Vergleich zu den Relaxationszeiten des Kopfes (Tab. 10.2) entspricht dies einer um 30% kürzeren T_1 -Zeit und einer um 32% kürzeren T_2 -Zeit.

²Durch die nicht-selektive Signalakquisition werden die gemittelten Relaxationszeiten der Unterschenkel gemessen. Da die Hauptbestandteile neben Muskelgewebe, Fett- und Knochengewebe, jedoch nur geringe Beiträge zum ^{17}O -Signal liefern, entspricht dies in guter Näherung dem Signal der Muskeln.

10.3.3 Ortsaufgelöste T_2^* -Messungen am Kopf

Die T_2^* -Relaxationszeit hängt von den magnetischen Inhomogenitäten innerhalb des Messobjekts ab (Kap. 1.6). Da die Inhomogenitäten über das Probenvolumen und über verschiedene Gewebetypen stark variieren können, wurden die T_2^* -Zeiten in einer ortsaufgelösten Messung (T_2^* -Mapping) bestimmt. Auf Grund der Bildgebung ergeben sich dabei Messzeiten von über einer Stunde pro dreidimensionalem Datensatz, so dass diese Messung nur an einem Probanden durchgeführt werden konnte.

Mit der 3D-DAPR-Sequenz (Kap. 6.3.2) wurden 9 Datensätze mit einer nominellen Auflösung von $\Delta V=(6,7\text{ mm})^3$ und jeweils unterschiedlichen Echozeiten im Bereich von $TE=0,7-8,0\text{ ms}$ mit $TR=18\text{ ms}$, $\theta=66^\circ$, $T_{\text{RO}}=5,6\text{ ms}$, $G_0=10\text{ mT/m}$, $t_0=0,4\text{ ms}$, $\tau=1\text{ ms}$, 25000 Projektionen, 1 Mittelung und $T_{\text{AQ}}=7:30\text{ min}$ in insgesamt $T_{\text{Total}}=67:30\text{ min}$ aufgenommen. Zur Unterdrückung von *Gibbs-Ringing*-Artefakten und zur Erhöhung des SNR wurde ein Hanning-Filter verwendet. Die T_2^* -Zeit wurde anschließend voxelweise durch einen mono-exponentiellen *Least-Squares*-Fit der Gleichung 6.3 an die Signalquadrate berechnet. Hierbei wurde das Rauschen in einer Region des Bildes ohne Signal bestimmt und als Konstante c in die Fitfunktion eingesetzt.

Um unterschiedliche Hirnregionen in den ^{17}O -Daten abgrenzen zu können, wurden zusätzlich anatomische ^1H -Bilder des Probanden mit einer 3D-GRE-Sequenz mit $TR=6,6\text{ ms}$, $TE=2,4\text{ ms}$, Matrixgröße: 448×448 , Schichten: 256, $\Delta V=(0,5\times 0,5\times 0,7)\text{ mm}^3$ in $T_{\text{AQ}}=6:37\text{ min}$ aufgenommen. Anschließend wurde eine Koregistrierung mit den ^{17}O -Bildern durchgeführt.

In Abbildung 10.4 sind T_2^* -Parameterkarten ausgewählter transversaler, sagittaler und koronarer Schichten dargestellt. Auf den Bildern sind deutlich die Bereiche der Ventrikel zu erkennen, die durch die Zerebrospinalflüssigkeit (engl. *cerebrospinal fluid*, CSF) eine im Vergleich zum umliegenden Hirngewebe deutlich längere T_2^* -Zeit (47%) aufweisen. In den Parameterkarten wurden für verschiedene Regionen des Kopfes bzw. Gehirns die T_2^* -Zeiten bestimmt. Die Werte für Hirngewebe, CSF und die Glaskörper der Augen sind in Tabelle 10.3 wiedergegeben. Hierfür wurden anhand der koregistrierten, anatomischen ^1H -Bilder ROIs definiert und diese Bereiche bei der Analyse der ^{17}O -Daten verwendet. Eine weitergehende Unterscheidung speziell der weißen und grauen Substanz war auf Grund der Auflösung von $\Delta V=(6,7\text{ mm})^3$ und des starken *blurrings* der Daten nicht möglich.

Tab. 10.3: T_2^* -Relaxationszeiten verschiedener Bereiche des Kopfes, bestimmt aus den in Abbildung 10.4 dargestellten T_2^* -Parameterkarten. Bereiche weißer und grauer Substanz konnten auf Grund der geringen räumlichen Auflösung nicht getrennt aufgelöst werden.

Region	T_2^* [ms]
Weißer/Graue Substanz	$1,97 \pm 0,13$
Kleinhirn	$1,76 \pm 0,17$
CSF	$2,90 \pm 0,15$
Augen	$3,39 \pm 0,29$

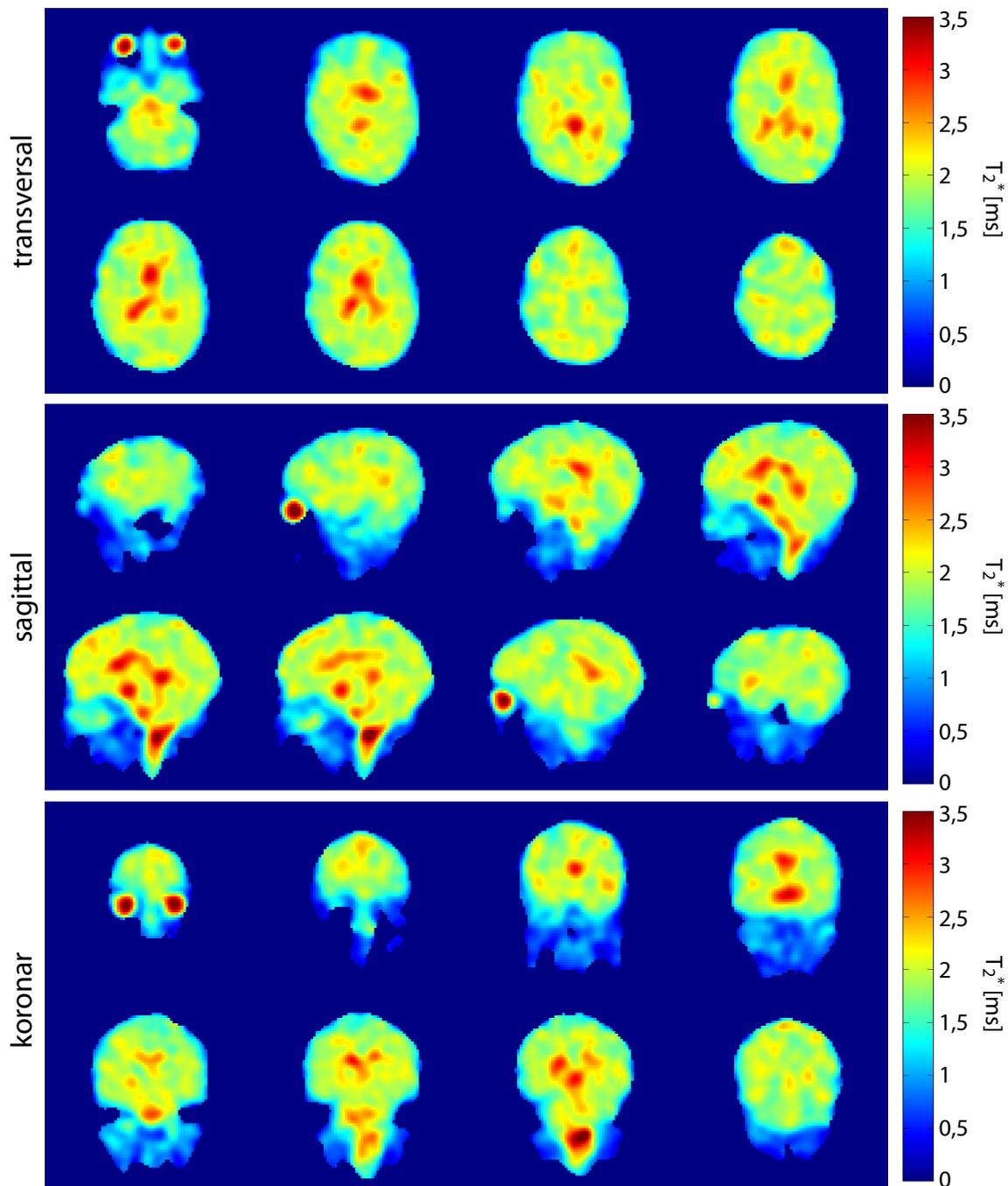


Abb. 10.4: T_2^* -Parameterkarten ausgewählter transversaler, sagittaler und koronarer Schichten des Kopfes eines Probanden. Deutlich zu erkennen sind die CSF-gefüllten Bereiche der Ventrikel, die sich durch ihre im Vergleich zum umliegenden Hirngewebe längere T_2^* -Zeit deutlich abheben.

11 Protokolloptimierung der 3D-DAPR-Sequenz unter SAR-Beschränkungen

Die MR-Bildgebung mit ^{17}O stellt auf Grund der schnellen transversalen Signalrelaxation besondere Anforderungen an die verwendeten Bildgebungssequenzen. Wie in Kapitel 6.3 beschrieben, sind Sequenzen mit sehr kurzen TE notwendig, um den Signalverlust durch T_2^* -Zerfall zu minimieren. In dieser Arbeit wurde für die ^{17}O -Bildgebung die 3D-DAPR-Radialsequenz (Kap. 6.3.2) verwendet, deren TE nur von der Dauer des Anregungspulses (τ) und einem konstanten Delay (t_{delay}) zwischen Signalanregung und -akquisition abhängt.

Während das maximale ^{17}O -MR-Signal theoretisch bei minimalem TE und damit minimalem τ erreicht würde, begrenzen die SAR-Richtlinien [Directive2004/40/EC, 2004] auf klinischen MR-Tomographen die Verwendung sehr kurzer Pulslängen bzw. erfordern eine Reduzierung der Pulsleistung, so dass für $\tau \rightarrow 0$ gilt $\theta \rightarrow 0$. Diese Beschränkung hat zur Folge, dass in der Praxis eine Verkürzung von TE anstatt zum Anstieg des Signals zu einem Signalverlust führen kann.

Um optimale Sequenzparameter zu bestimmen, die das SNR pro Zeiteinheit maximieren, wurden Simulationen der Signalgleichung der 3D-DAPR-Sequenz (Glg. 2.20) unter Berücksichtigung der SAR-Richtlinien mit den in Kapitel 10 bestimmten ^{17}O -Relaxationszeiten durchgeführt [Stobbe and Beaulieu, 2008]. Die Resultate dieser Simulationen werden im ersten Teil des Kapitels präsentiert (11.1). Im zweiten Teil werden Phantomexperimente vorgestellt, die zur Überprüfung der Simulationsergebnisse durchgeführt wurden (11.2).

11.1 Optimierung der Parameter τ und TR unter SAR-Beschränkungen

Das Signalverhalten der 3D-DAPR-Sequenz wird durch die FLASH-Gleichung beschrieben, wonach die Signalstärke bei gegebenem TR für das minimale TE und den Ernstwinkel θ_E maximal wird (Kap. 2.4). Die Signalgleichung berücksichtigt jedoch nicht die auf klinischen MR-Tomographen geltende Begrenzung der Sendeleistung durch die SAR-Richtlinien [Directive2004/40/EC, 2004], welche die deponierte Leistung und damit den Flipwinkel θ beschränken. Infolgedessen sind die Parameter τ , θ und TR nicht mehr vollständig unabhängig voneinander wählbar.

Auf Grund der SAR-Beschränkungen ist der Ernstwinkel (Glg. 2.21) für die in der Praxis bei der ^{17}O -Bildgebung verwendeten Repetitionszeiten ($TR < 15$ ms, $TE \approx 0,5$ ms) nicht erreichbar. In Abbildung 11.1 ist der Ernstwinkel θ_E für die T_1 -Zeit des menschlichen Kopfes (Tab. 10.2) und der maximal erreichbare Flipwinkel θ_{SAR} für $TR = 1 - 30$ ms aufgetragen. Zur Bestimmung von θ_{SAR} wurde ein Referenzdatensatz ($TR_0 = 10$ ms, $\tau_0 = 0,6$ ms, $\theta_0 = 50^\circ$) mit 100% SAR-Belastung (10 W/kg im Kopf) aufgenommen. Anhand dieser Para-

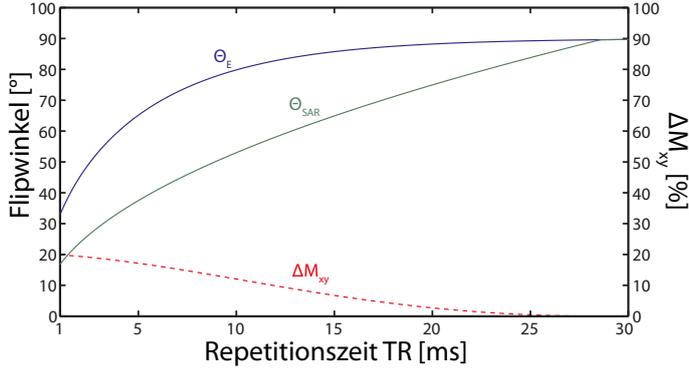


Abb. 11.1: Ernstwinkel θ_E für $T_1 = 5,77\text{ms}$ und maximaler Flipwinkel θ_{SAR} , der unter Einhaltung der SAR-Beschränkungen erreichbar ist (Glg. 11.1). In rot ist die prozentuale Differenz der Signalwerte dargestellt, die sich aus der Signalgleichung 2.20 für die verschiedenen Flipwinkel ergibt (rechte Skala).

meter wurde der Flipwinkel θ_{SAR} berechnet nach [Haacke et al., 1999]:

$$\theta_{SAR} = \theta_0 \cdot \sqrt{\frac{\tau}{\tau_0} \cdot \frac{TR}{TR_0}} \quad (11.1)$$

Der Ernstwinkel wird für die gewählten Parameter erst für $TR > 28\text{ms}$ erreicht. In Abbildung 11.1 ist zusätzlich die prozentuale Differenz der Transversalmagnetisierung M_{xy} dargestellt, die sich aus Gleichung 2.20 für die verschiedenen Flipwinkel ergibt. Diese beträgt maximal 20%, für die in der Praxis häufig verwendeten Werte von $TR = 10 \pm 2\text{ms}$ liegt der Unterschied bei $12 \pm 2\%$.

Zur Bestimmung einer optimalen Parameterkombination aus Pulslänge τ und Repetitionszeit TR , die das maximale SNR pro Zeiteinheit liefert, wurden Simulationen der Signalgleichung der 3D-DAPR-Sequenz durchgeführt. Dabei wurden die Parameter TR und τ im Bereich von $TR = 5 - 30,0\text{ms}$ bzw. $\tau = 0,1 - 3,0\text{ms}$ variiert und die nach Gleichung 2.20 verfügbare Transversalmagnetisierung berechnet. Abhängig von τ wurde jeweils das minimal erreichbare TE verwendet ($TE = \tau/2 + t_{\text{delay}}$) und der Ernstwinkel bestimmt. Falls dieser auf Grund der SAR-Limitationen nicht erreichbar war, wurde der nach Gleichung 11.1 maximal mögliche Flipwinkel gewählt. Für T_1 und T_2 wurden die Werte der *In-vivo*-Relaxationszeiten für den Kopf ($T_1 = 5,77\text{ms}$) und für Hirngewebe ($T_2^* = 1,97\text{ms}$) eingesetzt (Kap. 10).

Mit diesen Parametern wurde anschließend für alle Kombinationen aus τ und TR das relative SNR pro Zeiteinheit berechnet, das neben der relativen Transversalmagnetisierung die Anzahl möglicher Mittelungen bei unterschiedlichem TR berücksichtigt [Stobbe and Beaulieu, 2008]:

$$SNR_{\text{rel}} = \frac{M_{xy}}{M_{xy0}} \cdot \sqrt{\frac{TR_0}{TR}} \cdot 100\% \quad (11.2)$$

Die Simulationsergebnisse sind in Abbildung 11.2 dargestellt.

Das relative SNR besitzt für gegebenes τ kein Maximum und ist für alle τ bei minimalem TR maximal. Die Pulslänge dagegen besitzt ein Maximum, das für die untersuchten TR -Werte im Bereich von $\tau = 0,50 - 0,93\text{ms}$ liegt. Für die Parameter des Referenzprotokolls sind die relativen SNR-Werte für festes $TR_0 = 10\text{ms}$ und $\tau_0 = 0,6\text{ms}$ in Abbildung 11.2b

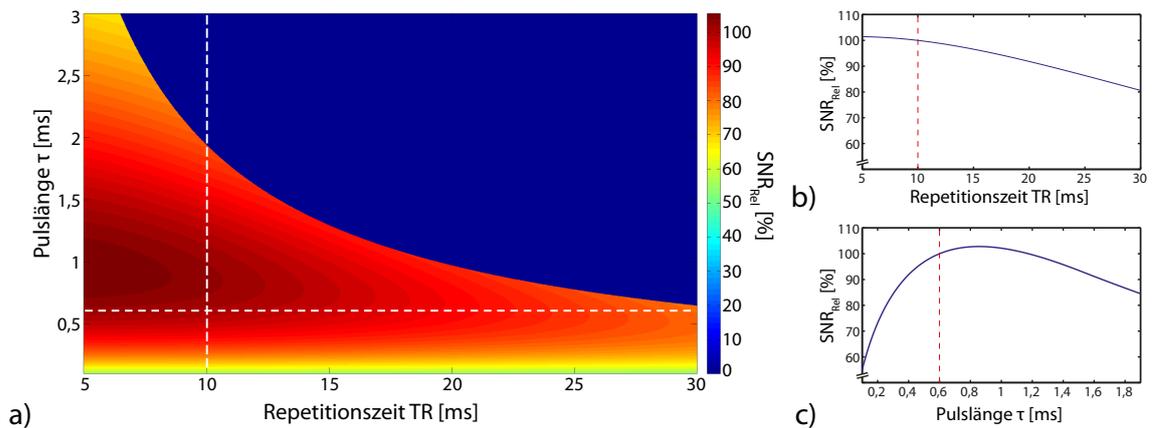


Abb. 11.2: Simulation des relativen SNR für verschiedene Kombinationen der Sequenzparameter τ und TR , bezogen auf einen Referenzdatensatz mit $TR_0 = 10$ ms, $\tau_0 = 0,6$ ms, $\theta_0 = 50^\circ$ (weißes Kreuz). Es wurden nur Parameterkombinationen mit Flipwinkeln $\theta \leq 90^\circ$ untersucht. Während sich für konstantes τ_0 ein monotoner Abfall des relativen SNR mit TR zeigt (b), existiert für konstantes TR_0 ein Maximum bei $\tau = 0,85$ ms (c). In rot (---) sind jeweils die Parameter des Referenzprotokolls eingezeichnet.

und 11.2c gezeigt. Die optimale Pulslänge liegt bei $\tau = 0,85$ ms und führt zu einem Anstieg des relativen SNR um 2,8 %, das minimale TR führt zu einem Anstieg um 1,4 %.

Die Simulationen sind unabhängig von der verwendeten Signalauslese, da lediglich die verfügbare Transversalmagnetisierung zu Beginn der Signalakquisition betrachtet wird. Für den Vergleich des relativen SNR gilt die Annahme, dass die Akquisitionsparameter konstant sind.

11.2 Überprüfung der Simulationsergebnisse in Phantommessungen

Zur Überprüfung der Simulationsergebnisse wurden Messungen an einem Phantom (2,5% Agarose, $T_1 = 5,61$ ms, $T_2 = 1,97$ ms) durchgeführt. Es wurden Messreihen bei konstantem $TR = 10$ ms sowie bei konstantem $\tau = 0,8$ ms durchgeführt. Diese Daten wurden mit den Simulationen des relativen SNR, berechnet mit den entsprechenden Relaxationszeiten, verglichen.

In Abbildung 11.3 sind die Simulationsergebnisse und Messdaten dargestellt. Die Messungen geben qualitativ den Verlauf der Simulationen wieder, d.h. für $TR = \text{const}$ tritt ein Maximum auf (Abb. 11.3a), für $\tau = \text{const}$ fällt das relative SNR monoton ab (Abb. 11.3b). Ein quantitativer Vergleich der Daten zeigt, dass die Position des Maximums für $TR = \text{const}$ in der Simulation bei $\tau = 0,9$ ms in den Messdaten bei $\tau = 1,1$ ms auftritt. Die Abweichung beträgt somit etwa 20%. Für $\tau = \text{const}$ tritt eine deutliche Abweichung der Messergebnisse von den Simulationdaten auf, da das SNR im Bereich von $TR = 8$ -20 ms in den Simulationen um 13%, in den Messungen um 46% abfällt.

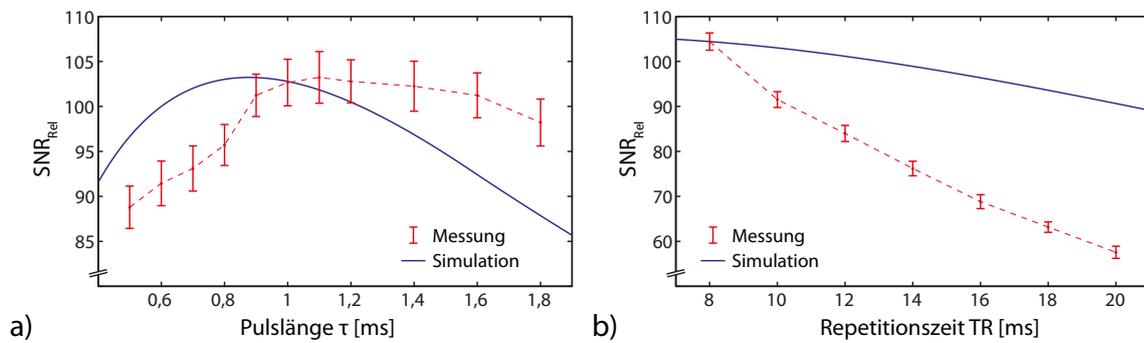


Abb. 11.3: Relatives SNR in Abhängigkeit von (a) τ ($TR = 10$ ms) und (b) TR ($\tau = 0,8$ ms). Dargestellt sind jeweils durch Simulationen berechnete Werte und experimentelle Messdaten. Die qualitativen Signalverläufe stimmen überein, wobei das Maximum des SNR_{Rel} bei den Messdaten im Vergleich zu den Simulationsergebnissen um 0,2 ms verschoben auftritt. Für konstantes τ zeigt sich in den Messungen ein monotoner Abfall des relativen SNR, der jedoch deutlich stärker ausfällt als durch die Simulationen berechnet.

12 Rekonstruktion von Radialdaten mit variabler Zeitauflösung

Wie in Kapitel 6.3.3 gezeigt, bietet die sequenzielle Akquisitionsreihenfolge der Projektionen in der 3D-DAPR-Sequenz nur wenig Flexibilität bei der Rekonstruktion von zeitlich aufgelösten Daten. Aus diesem Grund wurde auf Basis des *Bit-reversal*-Algorithmus (Abb. 6.4) eine Methode zur Permutation der Akquisitionsreihenfolge der Projektionen in der 3D-DAPR-Sequenz implementiert. Diese ermöglicht, retrospektiv eine beliebige Untermenge des Gesamtdatensatzes an Projektionen bei einer näherungsweise isotropen Abtastung des k -Raums zu rekonstruieren (Kap. 6.3.3). Auf diese Weise kann die Zeitauflösung der Bilddaten theoretisch zwischen der Akquisitionsdauer nur einer Projektion ($\Delta t = TR$) und des gesamten Datensatzes ($\Delta t = T_{AQ}$) frei gewählt werden. Die untere Grenze für die Wahl der Zeitauflösung ergibt sich einzig durch das SNR ($\propto \sqrt{P}$) und durch den Grad der Unterabtastung (Glg. 6.4), die bei einer zu geringen Anzahl an Projektionen zu starken Artefakten führt.

In Simulationen wurde der Einfluß der veränderten Verteilung der Projektionen im k -Raum auf die Bildrekonstruktion untersucht (12.1). Anschließend wurden in Phantomexperimenten die Auswirkungen der veränderten Datenaufnahme auf die Bildqualität und das SNR bestimmt (12.2) sowie die zeitliche Stabilität des Signals untersucht (12.2).

12.1 Simulationen an synthetischen Daten

Bei der *Bit-reversal*-Methode wird in der Regel nur eine Untermenge der Gesamtzahl an Projektionen für einen Datensatz rekonstruiert. Daher liegt keine isotrope k -Raumabtastung wie bei der sequenziellen Aufnahme mehr vor. Die Verteilung der Projektionen im k -Raum hat jedoch Einfluß auf die Bildqualität der rekonstruierten Daten, wodurch erhöhtes Rauschen [Liao et al., 1997] und Unterabtastungsartefakte [Scheffler and Hennig, 1998] entstehen können.

Um diesen Effekt isoliert von weiteren Einflußgrößen zu untersuchen, wurden Simulationen an synthetischen Daten durchgeführt. Hierfür wurde die Implementation eines dreidimensionalen Phantoms in analytischer Form verwendet [Nagel, 2009]. Die Datenakquisition wurde mit der 3D-DAPR-Sequenz für ^{17}O simuliert, wobei Relaxationseffekte und Rauschen nicht berücksichtigt wurden. Die Datenaufnahme wurde jeweils für die sequenzielle und die *Bit-reversal*-Methode simuliert. Die sequenzielle Akquisition entspricht dabei der isotropen Abtastung des k -Raums (Kap. 6.3.3).

Für den Vergleich der Akquisitionsmethoden wurden Datensätze mit $P = 6000$, $P = 8000$, $P = 12000$, $P = 20000$ und $P = 30000$ Projektionen untersucht. Die *Bit-reversal*-Daten wurden ausgehend von einem Datensatz mit $P = 100000$ Projektionen jeweils mit den entsprechenden Untermengen an Projektionen rekonstruiert¹.

¹Für den Vergleich der Bilder mit $P = 6000$ wurden für die *Bit-reversal*-Methode aus den $P_{\text{ges}} = 100000$ insgesamt 16 Datensätze rekonstruiert und hiervon der zweite mit dem isotrop aufgenommen sequenziellen Datensatz verglichen. Für den Vergleich der übrigen Datensätze mit $P > 6000$ wurde analog verfahren.

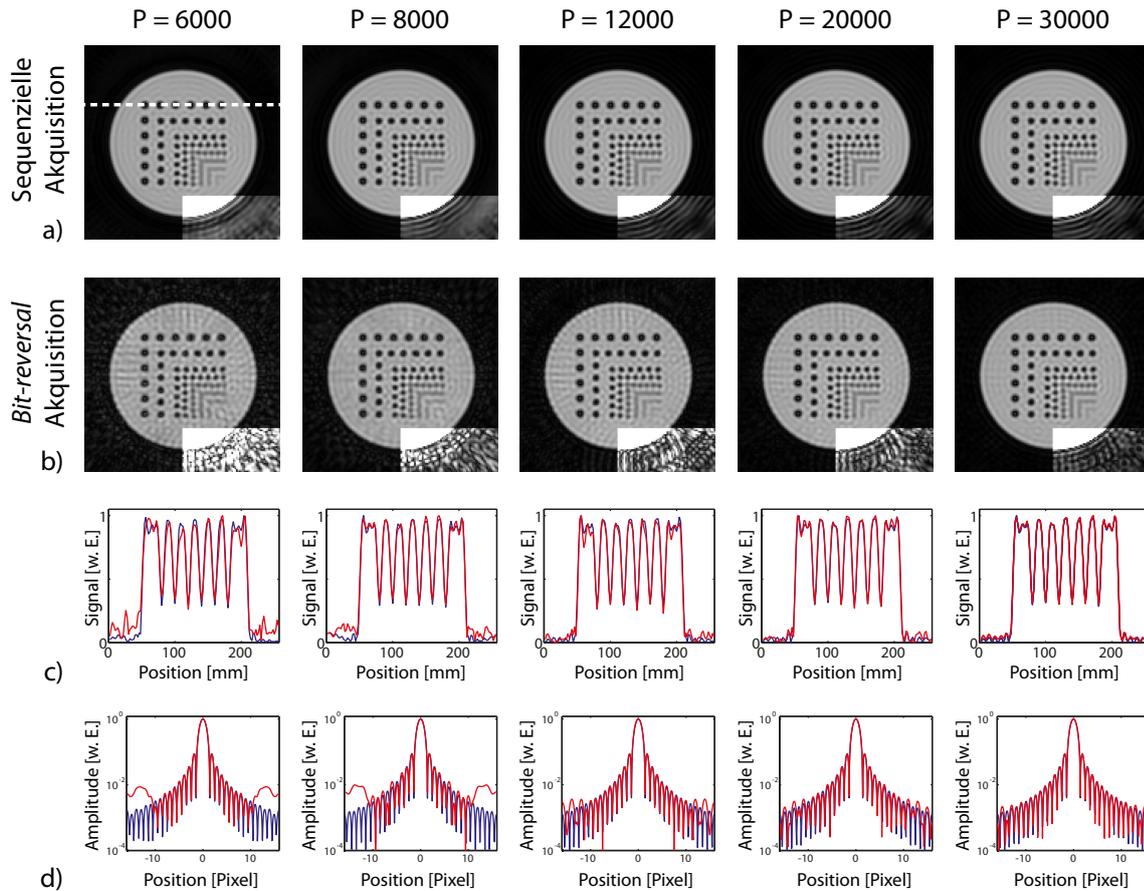


Abb. 12.1: Rekonstruktion synthetischer Phantomdaten zur Analyse des Einfluß der Projektionsverteilung bei (a) sequenzieller und (b) Bit-reversal-Akquisition. Am rechten unteren Rand der Bilder wurde jeweils die Signalintensität in einem Ausschnitt um das zehnfache erhöht, um Artefakte besser sichtbar zu machen. In (c) sind Profile durch die oberste horizontale Reihe an Auflösungsstäben für die sequenzielle (blau) und Bit-reversal-Akquisition (rot) verglichen. In (d) sind die PSF der sequenziellen (blau) und Bit-reversal-Methode (rot) logarithmisch dargestellt. Durch die Bit-reversal-Akquisition treten deutlich mehr Einfaltungsartefakte (b & d) auf.

Die Datenauslese wurde für eine isotrope Auflösung von $\Delta V = (4 \text{ mm})^3$ mit den Parametern $T_{\text{RO}} = 5 \text{ ms}$, $G_0 = 19,9 \text{ mT/m}$ und $t_0 = 0,36 \text{ ms}$ simuliert. Nach Gleichung 6.4 sind mit den gewählten Parametern etwa 7100 Projektionen notwendig, um das Nyquist-Kriterium im Bereich des Phantoms ($d = 190 \text{ mm}$) zu erfüllen (Kap. 6.3). In Abbildung 12.1 sind die Simulationsergebnisse dargestellt. Neben den rekonstruierten Bilddaten sind Profile durch die oberste Reihe an Auflösungsstäben jeweils normiert auf das Maximum und die Punktantwortfunktion für die entsprechenden Akquisitionsparameter dargestellt. Der Vergleich der Bilder (12.1a und 12.1b) mit gleicher Anzahl an Projektionen zeigt ein deutlich höheres Niveau an Artefakten sowohl im Bereich des Phantoms als auch im signalfreien Bereich für die *Bit-reversal*-Daten. Dabei wird der größte Unterschied für den unterabgetasteten Datensatz mit $P = 6000$ beobachtet, während mit zunehmender Anzahl an Projektionen die Unterschiede geringer werden. Bei beiden Methoden sind *Gibbs-Ringing*-Artefakte an den Kanten des Phantoms erkennbar.

Die Profile (12.1c) zeigen ebenfalls, dass für eine kleinere Anzahl an Projektionen die Intensitätswerte der *Bit-reversal*-Daten besonders außerhalb des Phantoms abweichen. Die Unterschiede sind für $P = 6000$ und $P = 8000$ deutlich erkennbar. Für eine zunehmende Projektionsanzahl werden die Abweichungen geringer und für $P = 30000$ ist kein Unterschied zwischen den sequenziellen und den *Bit-reversal*-Daten mehr erkennbar.

Abbildung 12.1d zeigt jeweils die PSF der sequenziellen und der *Bit-reversal*-Daten in logarithmischer Darstellung. Bei $P = 6000$ und $P = 8000$ kommt es für die PSF der *Bit-reversal*-Methode für Bereiche $x < -10$ Pixel und $x > +10$ Pixel zu einer starken Abweichung vom Verlauf der sequenziellen PSF. Die Amplitude der Nebenmaxima der PSF nimmt für die *Bit-reversal*-Daten in den äußeren Bereichen wieder zu und liegt dort bis zu 480% über dem Wert für die sequenzielle Akquisition. Die Unterschiede zwischen den PSF nehmen für eine zunehmende Anzahl an Projektionen ab. Für $P = 30000$ stimmen die Kurvenverläufe nahezu überein.

12.2 Phantommessungen

In Phantommessungen an einem zylindrischen Auflösungsphantom (NiSO_4 -Lösung, $d = 190$ mm) wurden die beiden Akquisitionsmethoden verglichen. Mit der 3D-DAPR-Sequenz wurden jeweils Datensätze mit einer nominellen Auflösung von $\Delta V = (7,5 \text{ mm})^3$ und identischen Messparametern von $TR = 10$ ms, $TE = 0,57$ ms, $\theta = 56^\circ$, $T_{RO} = 5,6$ ms, $\tau = 1$ ms, $G_0 = 9,78 \text{ mT/m}$, $t_0 = 0,35$ ms und 1 Mittelung aufgenommen.

Wie in den Simulationen zuvor wurden isotrope Datensätze mit $P = 6000$, $P = 8000$, $P = 12000$, $P = 20000$ und $P = 30000$ Projektionen sowie für die Rekonstruktion der *Bit-reversal*-Daten ein Datensatz mit $P = 100000$ Projektionen akquiriert. Die jeweiligen Bilder wurden wie in Abschnitt 12.1 beschrieben rekonstruiert.

In Abbildung 12.2a und 12.2b sind Bilddaten für eine ausgewählte transversale Schicht dargestellt. Die Bilder wurden auf das Intensitätsmaximum innerhalb der Schicht normiert. In Abbildung 12.2c sind zusätzlich Profile durch die unterste Reihe an Auflösungsstäben jeweils normiert auf das Maximum aufgetragen.

Die Bilder zeigen ein erhöhtes Signalniveau der *Bit-reversal*-Daten in Regionen außerhalb des Phantoms. Innerhalb des Phantoms sind keine Unterschiede bzw. Artefakte erkennbar. Der Vergleich der Profildaten zeigt für $P = 6000$ ebenfalls ein erhöhtes Signalniveau außerhalb des Objekts. Für $P \geq 12000$ sind keine Unterschiede mehr erkennbar.

Da in den *Bit-reversal*-Bildern vermehrt Artefakte in den Bereichen ausserhalb des Phantoms auftreten, führt die Bestimmung des SNR über den ROI-Ansatz zu einer Überschätzung des Rauschens. Daher wurde für einen quantitativen Vergleich der Methoden das SNR innerhalb einer zentralen Schicht mit Hilfe der *Pseudo-Multiple-Replica*-Methode bestimmt (Kap. 6.5). Hierfür wurden jeweils ein Signal- sowie ein Rauschdatensatz ohne Einstrahlung von Pulsspannung mit identischen Akquisitionsparametern aufgenommen. In Tabelle 12.1 sind Werte für die in Abbildung 12.2 dargestellten Datensätze angegeben.

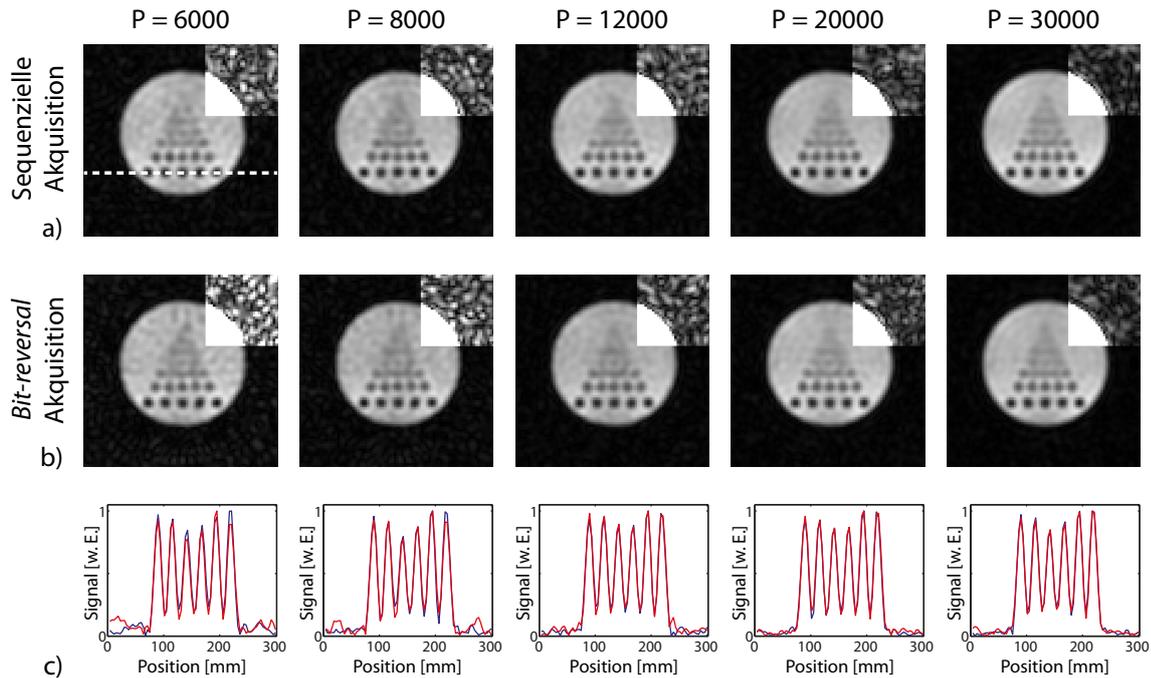


Abb. 12.2: Phantommessungen zum Vergleich der (a) sequenziellen und (b) *Bit-reversal*-Akquisition. Zusätzlich sind Profile durch die unterste Reihe von Auflösungsstäben dargestellt. In den Bilddaten ist für die *Bit-reversal*-Methode ein leicht erhöhter Rauschhintergrund erkennbar.

Tab. 12.1: Vergleich der SNR-Werte der sequenziellen und *Bit-reversal*-Akquisition bestimmt aus den in Abbildung 12.2 gezeigten Datensätzen mit Hilfe der Pseudo-Multiple-Replica-Methode (Kap. 6.5). Das SNR der beiden Akquisitionsmethoden stimmt für alle untersuchten Projektionszahlen innerhalb der Fehlergrenzen überein.

	P = 6000	P = 8000	P = 12000	P = 20000	P = 30000
Sequenziell	28 ± 2	34 ± 2	41 ± 3	52 ± 3	69 ± 3
<i>Bit-reversal</i>	30 ± 2	34 ± 2	40 ± 3	51 ± 3	69 ± 3

Das SNR der sequenziellen und der *Bit-reversal*-Daten stimmt für alle untersuchten Projektionszahlen innerhalb der Fehlergrenzen überein (Tab. 12.1). Die *Bit-reversal*-Methode liefert somit identische Ergebnisse bezüglich des SNR, zeigt jedoch auf Grund der veränderten Projektionsverteilung im k -Raum eine stärkere Artefaktbildung ausserhalb des Phantoms. Dieser Effekt tritt besonders für die Projektionsmengen $P = 6000$ und $P = 8000$ auf. Erhöht sich die Anzahl an Projektionen nehmen diese Effekte ab. Für $P \geq 12000$ Projektionen lassen sich keine signifikanten Abweichungen von der sequenziellen Akquisitionsmethode mehr feststellen.

Wirbelströme

Um den Einfluß von Wirbelströmen zu untersuchen, die durch die geänderte Schaltung der Gradienten bei der *Bit-reversal*-Methode verstärkt auftreten können, wurden Bilddaten

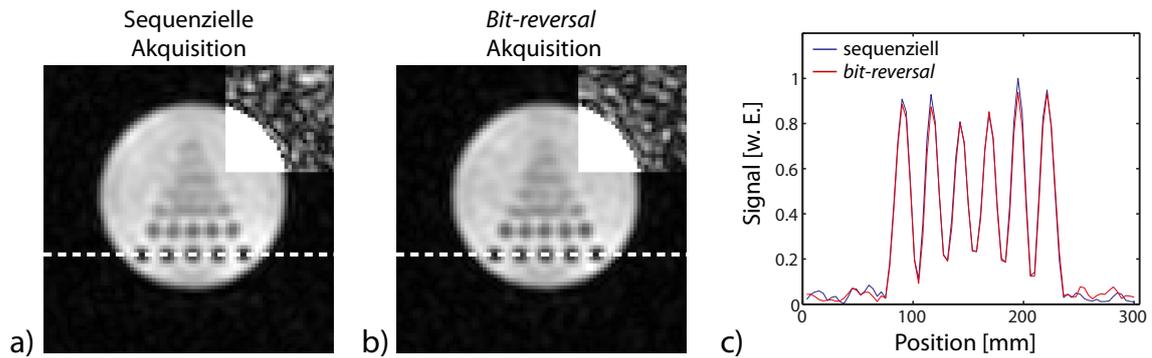


Abb. 12.3: Vergleich einer ausgewählten Schicht aufgenommen mit der (a) sequenziellen Akquisitionsreihenfolge der Projektionen und (b) der *Bit-reversal*-Methode. Die Daten wurden mit identischen Protokollparametern und Verteilungen der Projektionen im k -Raum aufgenommen und unterschieden sich lediglich in der Reihenfolge der Akquisition der einzelnen Projektionen. In (c) sind Profile durch die unterste Reihe an Auflösungsstäben dargestellt. Es sind weder in den Bild-daten noch in den Profilen signifikante Unterschiede zwischen den Akquisitionsmethoden zu erkennen.

mit identischen Sequenzparametern von $TR = 8,5$ ms, $TE = 0,58$ ms, $\theta = 56^\circ$, $T_{RO} = 5,6$ ms, $\tau = 1$ ms, $G_0 = 9,78$ mT/m, $t_0 = 0,35$ ms, 20000 Projektionen und 1 Mittelung mit beiden Methoden aufgenommen. Die Daten unterschieden sich lediglich in der Akquisitionsreihenfolge der Projektionen, Anzahl und Verteilung der Projektionen waren identisch.

Abbildung 12.3 zeigt den Vergleich für eine ausgewählte Schicht. Sowohl in den Bildern als auch an den Profilen weisen die Daten keine signifikanten Unterschiede auf. Ein SNR-Vergleich ergibt für die sequenzielle Akquisition $SNR_{seq} = 38 \pm 3$, für die *Bit-reversal*-Akquisition $SNR_{bit} = 36 \pm 3$. Innerhalb der Fehlergrenzen stimmen die SNR-Werte überein. Somit lässt für einen Gesamtdatensatz mit $P = 20000$ kein Unterschied zwischen den beiden Akquisitionsmethoden ausmachen.

Zeitliches Signalverhalten

Bei der Rekonstruktion von Daten, die mit der *Bit-reversal*-Methode aufgenommen wurden, hängt die Verteilung der Projektionen im k -Raum von der Gesamtzahl an Projektionen P_{ges} und der rekonstruierten Untermenge ab. Um die hierdurch entstehenden Signalschwankungen bei der Aufnahme dynamischer Daten zu untersuchen, wurden *Bit-reversal*-Daten mit $P = 100000$ aufgenommen und in 12 Datensätzen mit jeweils $P = 8000$ rekonstruiert. Zum Vergleich wurden 12 Datensätze mit identischen Sequenzparametern von $TR = 12$ ms, $TE = 0,58$ ms, $\theta = 58^\circ$, $T_{RO} = 5,6$ ms, $\tau = 1$ ms, $G_0 = 9,78$ mT/m, $t_0 = 0,35$ ms, 8000 Projektionen und 1 Mittelung sequenziell akquiriert.

In Abbildung 12.4 sind die Signalintensitäten für 12 aufeinanderfolgende Datensätze jeweils für die sequenzielle und die *Bit-reversal*-Akquisition ausgewertet. Dabei wurde der Mittelwert und die Standardabweichung einer ROI im Bereich des Phantoms für alle Datensätze analysiert. Innerhalb der Fehlergrenzen, die sich aus den Standardabweichungen der ROIs ergeben, stimmen die Signalverläufe für beide Methoden überein. Werden die Signalmittel-

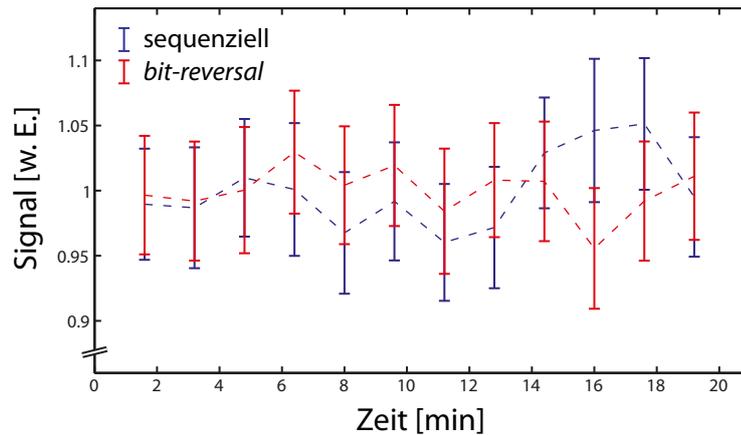


Abb. 12.4: Vergleich der zeitlichen Stabilität des Signals von 12 dynamischen Datensätzen, aufgenommen mit sequenzieller Akquisition in 12 aufeinanderfolgenden Einzelmessungen mit $P = 8000$ (blau) und in einer Einzelmessung ($P = 100000$) mit dem Bit-reversal-Algorithmus und rekonstruiert in Blöcken von je $P = 8000$ (rot). Die Signalintensitäten schwanken für beide Methoden um weniger als $\pm 5\%$. Die Bit-reversal-Methode zeigt keine signifikanten Abweichungen von der sequenziellen Akquisition.

werte über alle 12 Messungen betrachtet, ergibt eine normierte Standardabweichung für die sequenzielle Akquisition 3,9%, für die *Bit-reversal*-Akquisition 1,9%. Somit führt die *Bit-reversal*-Methode nicht zu systematischen Signalvariationen auf Grund der geänderten Projektionsverteilung und Akquisition.

13 *In-vivo*- ^{17}O -MR-Tomographie bei natürlicher Häufigkeit

Die ^{17}O -MR-Bildgebung am Menschen stellt auf Grund der geringen Signalstärke und der schnellen T_2 -Relaxation von ^{17}O eine Herausforderung dar. In der Literatur sind bis heute nur einzelne ^{17}O -Bildgebungsexperimente am Menschen bei 1,5 T [Fiat et al., 1993, 2004] und bei 9,4 T [Atkinson and Thulborn, 2010] beschrieben, wobei keine Veröffentlichungen für 7 T existieren. In diesem Kapitel werden Anwendungen der ^{17}O -MRT bei natürlicher Häufigkeit gezeigt. Hierfür wurden *In-vivo*-Aufnahmen bei gesunden Probanden ohne Gabe von angereichertem ^{17}O -Gas durchgeführt.

Mit der ^{17}O -Birdcage-Spule wurden Bilder des Kopfes (13.1) und der Unterschenkel (13.2) von Probanden aufgenommen und auf SNR und Kontrastverhalten untersucht. Durch den Vergleich der ^{17}O -Signalintensitäten in weißer Substanz und CSF wurde eine Abschätzung des detektierbaren H_2^{17}O -Anteils für die Konzentrationsbestimmung durchgeführt.

Die Erzeugung von Bildkontrasten, bei denen das Flüssigkeitssignal mit Hilfe von Inversionspulsen unterdrückt wird [Hajnal et al., 1992a], ist in der ^{17}O -Bildgebung auf Grund der schnellen Relaxation nur begrenzt möglich. Für die Bestimmung des CMRO_2 ist jedoch lediglich das Signal des Hirngewebes von Bedeutung, da nur dieses zum Sauerstoffumsatz beiträgt. Durch die Unterdrückung der Signalanteile von CSF, Blut und bei pathologischer Veränderung Ödem könnte eine spezifischere Detektion des Hirngewebes erreicht werden. Um bei ^{17}O eine Flüssigkeitsunterdrückung zu erzielen, wurde eine Subtraktionstechnik angewendet [Essig et al., 2000]. Mit dieser konnte das CSF-Signal in ^{17}O -Bildern unterdrückt und damit eine Gewichtung von Gewebe mit kurzem T_2^* (z.B. Hirngewebe) erreicht werden (13.3).

Darüber hinaus wurden *In-vivo*-Daten mit einer 30-Kanal- ^{17}O -Spule [Meise et al., 2011] aufgenommen. Für eine optimale Bildrekonstruktion der Mehrkanal-Daten wurde der *Adaptive-Combine*-Algorithmus zur Kombination der Einzelspuleninformationen implementiert [Walsh et al., 2000]. Der durch den *Adaptive-Combine*-Algorithmus erreichbare SNR-Gewinn für die ^{17}O -Anwendung wurde im Vergleich mit dem *Sum-of-Squares*-Verfahren [Roemer et al., 1990] analysiert (13.4).

13.1 ^{17}O -Bildgebung am Kopf

An einem gesunden Probanden wurde das SNR und ^{17}O -Kontrastverhalten anhand von ^{17}O -Aufnahmen des Kopfes bei natürlicher Häufigkeit untersucht. Hierfür wurden Bilder mit einer nominellen Auflösung von $\Delta V = (5,0 \text{ mm})^3$ mit $TR = 12 \text{ ms}$, $TE = 0,6 \text{ ms}$, $\theta = 32^\circ$, $T_{\text{RO}} = 6,7 \text{ ms}$, $G_0 = 10,7 \text{ mT/m}$, $t_0 = 0,5 \text{ ms}$, $\tau = 1 \text{ ms}$, 10000 Projektionen und 5 Mittelungen in $T_{\text{AQ}} = 10 \text{ min}$ aufgenommen.

In Abbildung 13.1 sind ausgewählte transversale Schichten dargestellt. Die Bilder weisen im Bereich des Hirnparenchyms im Mittel ein SNR von 19 auf, die flüssigkeitsgefüllten Ventrikel ($\text{SNR} = 28$) und Augen ($\text{SNR} = 32$) zeigen deutlich höheres SNR als das umliegende Hirngewebe. Das SNR wurde anhand zweier ROIs bestimmt, die im Rauschen und im Signalebereich platziert wurden. In den Aufnahmen sind Hirnstamm, Kleinhirn,

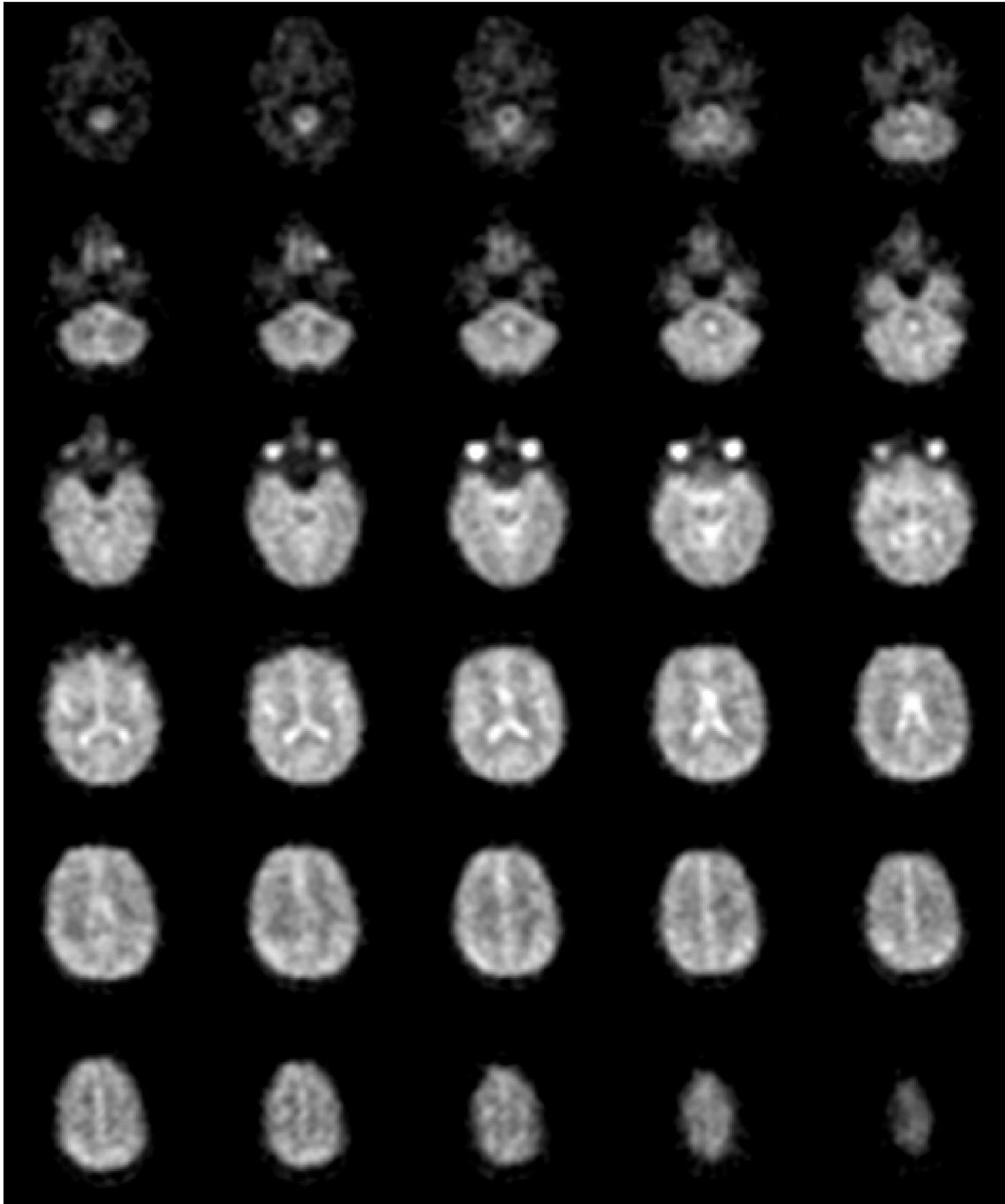


Abb. 13.1: *Transversale Schichten eines 3D-Datensatzes des Kopfes eines gesunden Probanden bei natürlicher Häufigkeit von ^{17}O . Die Bilder wurden mit einer nominellen Auflösung von $\Delta V = (5,0 \text{ mm})^3$ in $T_{AQ} = 10 \text{ min}$ aufgenommen. Zur Unterdrückung von Gibbs-Ringing-Artefakten und Steigerung des SNR wurde ein Hannig-Filter verwendet. Bereiche mit hohem Flüssigkeitsanteil, wie die Ventrikel oder die Augen, zeigen eine deutlich höhere Signalintensität als das umliegende Gewebe. Durch die verwendete Echozeit von $TE = 0,6 \text{ ms}$ weisen die Bilder eine T_2^* -Gewichtung auf.*

vierter Ventrikel, Interhemisphärenspalt sowie teilweise die subkutane Fettschicht erkennbar. Eine Separation einzelner Gyri ist auf Grund der räumlichen Auflösung der Daten von $\Delta V=(5,0\text{ mm})^3$ nicht möglich.

Für die Umrechnung von ^{17}O -Signalintensitäten in H_2^{17}O -Konzentrationen, wie dies für Inhalationsexperimente durchgeführt wird, muss bekannt sein, ob das detektierte ^{17}O -Signal der gesamten H_2^{17}O -Konzentration im Bildgebungsvoxel entspricht. Durch die Quadrupolwechselwirkung kann auf Grund unterschiedlicher Gewebestrukturen in verschiedenen Kompartimenten die Dynamik des ^{17}O -Spinsystems verändert sein und sich damit Veränderungen im Bildkontrast einstellen, die nicht auf Spindichteveränderungen und mono-exponentielle Relaxation zurückzuführen sind (Kap. 1.6).

Um eine Abschätzung der detektierten H_2^{17}O -Konzentrationen durchzuführen, wurden die relativen Signalintensitäten zwischen weißer Substanz (Gewebekompartiment) und CSF (Flüssigkeitskompartiment) verglichen. Hierzu wurden die Signalintensitäten S in beiden Kompartimenten aus den Daten in Abbildung 13.1 bestimmt und um den jeweiligen Wassergehalt des Kompartiments [Whittall et al., 1997] und den mono-exponentiellen T_2^* -Zerfall mit den entsprechenden Relaxationszeiten (Tab. 10.3) korrigiert. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 13.1.

Tab. 13.1: Vergleich der Signalintensitäten S weißer Substanz und CSF zur Abschätzung des detektierbaren H_2^{17}O -Anteils. Die Intensitätswerte wurden um den Wassergehalt der Kompartimente und den jeweiligen T_2^* -Zerfall (Tab. 10.3) korrigiert.

Kompartiment	S [w. E.]	Wassergehalt	T_2^* [ms]	S_{korr} [w. E.]
Weißer Substanz	$13,4\pm 0,7$	0,71	$1,97\pm 0,13$	$25,6\pm 1,4$
CSF	$19,7\pm 1,1$	1,00	$2,90\pm 0,15$	$24,2\pm 1,4$

Die korrigierten Signalintensitäten in weißer Substanz und CSF stimmen innerhalb der Fehlergrenzen überein und zeigen somit das gleiche Kontrastverhalten.

13.2 ^{17}O -Bildgebung am Muskel

Wie das Gehirn weist Muskelgewebe eine hohe aerobe Stoffwechselrate auf und stellt ein mögliches Anwendungsgebiet der ^{17}O -MRT dar [McCommis et al., 2010].

An einem gesunden Probanden wurden ^{17}O -Bilder der Unterschenkel mit der 3D-DAPR-Sequenz mit einer nominellen Auflösung von $\Delta V=(6,2\text{ mm})^3$ und $TR=8,7\text{ ms}$, $TE=0,57\text{ ms}$, $\theta=35^\circ$, $T_{\text{RO}}=5,6\text{ ms}$, $G_0=11,7\text{ mT/m}$, $t_0=0,36\text{ ms}$, $\tau=1\text{ ms}$, 13800 Projektionen und 5 Mittelungen in $T_{\text{AQ}}=10\text{ min}$ aufgenommen.

In Abbildung 13.2 sind ausgewählte transversale und koronare Schichten der Daten dargestellt. In den Aufnahmen sind deutlich die Unterschenkelknochen abgrenzbar. Es zeigt sich eine leichte Signalüberhöhung an den Aussenseiten der Unterschenkel, welche durch die Nähe zu den Spulenleitern hervorgerufen wird. Im Zentrum des Muskels weisen die Bilder ein mittleres SNR von 18 auf. Das SNR wurde nach der ROI-Methode bestimmt.

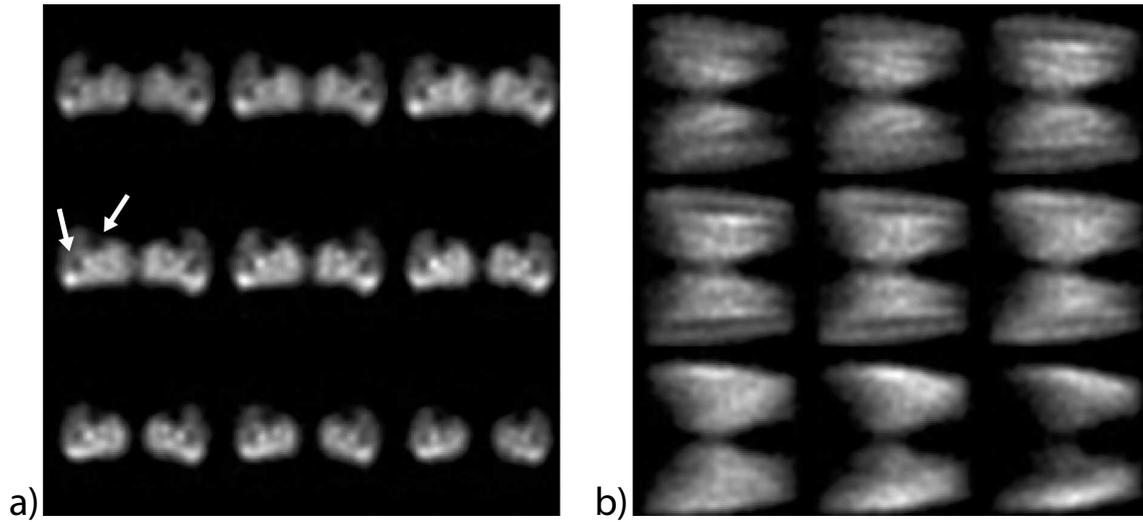


Abb. 13.2: Ausgewählte (a) transversale und (b) koronare Schichten beider Unterschenkel eines gesunden Probanden. Die Daten wurden in $T_{AQ} = 10$ min mit einer nominellen Auflösung von $\Delta V = (6,2 \text{ mm})^3$ akquiriert. Um Gibbs-Ringing-Artefakte zu unterdrücken und das SNR zu erhöhen, wurde ein Hanning-Filter auf die Daten angewendet. Die Unterschenkelknochen sind deutlich vom umliegenden Gewebe abgrenzbar (weiße Pfeile).

13.3 Flüssigkeitsunterdrückte ^{17}O -Bildgebung

In der ^1H -Bildgebung ist die Unterdrückung des Flüssigkeitssignals eine etablierte Methode, um den Kontrast in Bereichen hoher Intensität zu erhöhen und damit beispielsweise Läsionen besser von Flüssigkeitsräumen wie den Ventrikeln separieren zu können [Hajnal et al., 1992b]. Dies kann wie in der *FLAIR*-Sequenz (engl. *Fluid Attenuated Inversion Recovery*) mit Hilfe von Inversionspulsen vor der Bildauslese erreicht werden [Hajnal et al., 1992b]. Auf Grund der kurzen Relaxationszeiten von ^{17}O führt eine solche Präparation der Magnetisierung bei ^{17}O jedoch dazu, dass nicht mehr genügend Magnetisierung für die Signalakquisition zur Verfügung steht. Um dennoch einen ähnlichen Kontrast in den ^{17}O -Daten zu erzeugen, der die Flüssigkeitskomponenten des Signals abschwächt und damit eine Gewichtung des Hirngewebes erzeugt, wurde eine Subtraktionstechnik verwendet [Essig et al., 2000].

Hierfür wurden zwei Datensätze des Kopfes eines gesunden Probanden mit einer nominellen Auflösung von $\Delta V = (6,8 \text{ mm})^3$ mit $TE_1 = 0,57$ ms bzw. $TE_2 = 2,50$ ms und $TR = 10,6$ ms, $\theta = 56^\circ$, $T_{RO} = 5,6$ ms, $G_0 = 10,63 \text{ mT/m}$, $t_0 = 0,36$ ms, $\tau = 1$ ms, 17000 Projektionen und 4 Mittelungen in jeweils $T_{AQ} = 12$ min akquiriert.

Es wurde ein Differenzbild aus den Datensätzen mit langer (TE_2) und kurzer (TE_1) Echozeit berechnet, in dem Areale kurzer T_2^* -Zeiten stärker gewichtet und Signalkomponenten mit längerer T_2^* -Zeit wie Flüssigkeit unterdrückt sind. Um eine vollständige Unterdrückung des CSF-Signals ($T_2^* = 2,90$ ms) in den Bildern zu erreichen, wurde zusätzlich ein Wichtungsfaktor verwendet [Nagel et al., 2011]:

$$I_{\text{diff}} = I(TE_1) - e^{\frac{TE_2 - TE_1}{T_2^*(\text{CSF})}} \cdot I(TE_2) \quad (13.1)$$

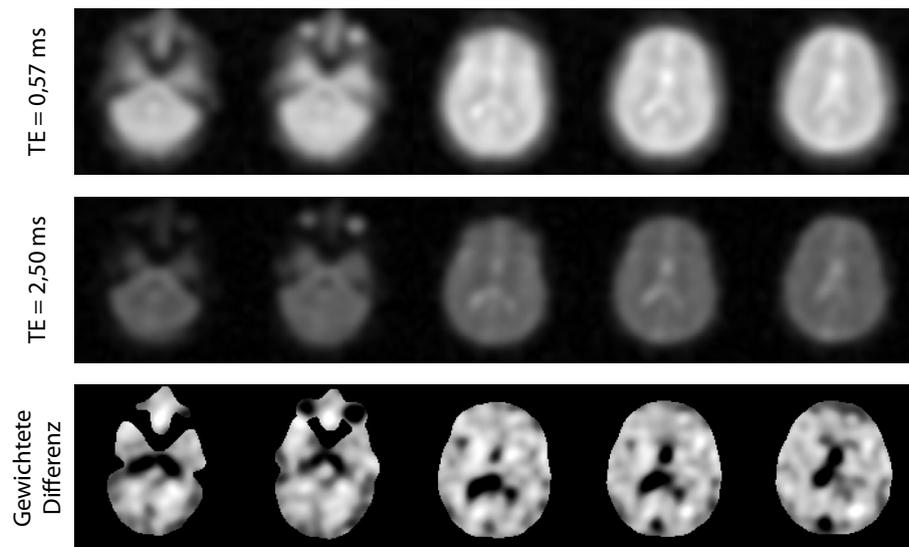


Abb. 13.3: Flüssigkeitsunterdrückte ^{17}O -Bilder des Kopfes eines gesunden Probanden. Durch Subtraktion zweier Datensätze unterschiedlicher TE werden Signalkomponenten mit längeren T_2^* -Zeiten unterdrückt. Dadurch wurde eine Gewichtung des Hirngewebes erreicht. Im Bereich der Ventrikel, der Augen und des *sinus sagittalis* ist die Unterdrückung des Flüssigkeitssignals deutlich erkennbar.

Abbildung 13.3 zeigt ausgewählte transversale Schichten der Bilder mit TE_1 und TE_2 sowie der gewichteten Differenzbilder. Es wurde eine deutliche Unterdrückung des Flüssigkeitssignals in den Ventrikeln, aber auch im Bereich des *sinus sagittalis* und der Augen erreicht. Die gewichteten Differenzbilder weisen im Bereich des Hirngewebes eine relative Signalintensität von $17 \pm 4\%$ der Intensität der Daten mit $TE_1 = 0,57$ ms auf. Aus der Relaxationszeit von Hirngewebe errechnet sich ein theoretischer Wert der relativen Signalintensität von 20%. Damit stimmt die gemessene Intensität sehr gut mit dem theoretischen Wert überein.

13.4 Mehrkanal-Bildgebung mit ^{17}O

Für die *In-vivo*- ^{17}O -Bildgebung bei natürlicher Häufigkeit wurde eine 30-Kanal-Kopfspule (Kap. 5.3) entwickelt [Meise et al., 2011]. Da es auf Grund des niedrigen SNR bei der ^{17}O -Bildgebung bei 30 Empfangselementen zu erheblichen SNR-Einbußen bei der Kombination der Einzelspulendaten mit dem *Sum-of-Squares*-Verfahren (SoS) kommt [Constantinides et al., 1997], wurde im Rahmen dieser Arbeit der *Adaptive-Combine*-Algorithmus (AC) [Walsh et al., 2000] für die Rekonstruktion der Radialdaten implementiert und mit der SoS-Rekonstruktion verglichen (Kap. 6.4).

Abbildung 13.4 zeigt ausgewählte transversale Schichten des Kopfes eines gesunden Probanden. Die Daten wurden mit der 3D-DAPR-Sequenz mit einer nominellen Auflösung von $\Delta V = (4,5 \text{ mm})^3$ mit $TR = 8,7$ ms, $TE = 0,67$ ms, $\theta = 64^\circ$, $T_{RO} = 5$ ms, $G_0 = 17,4$ mT/m, $t_0 = 0,36$ ms, $\tau = 1,2$ ms, 17200 Projektionen und 8 Mittelungen in $T_{AQ} = 19:57$ min akquiriert. Ein Rauschdatensatz mit identischen Akquisitionsparametern wurde ohne Einstrahlung von Pulsleistung mit 1 Mittelung aufgenommen.

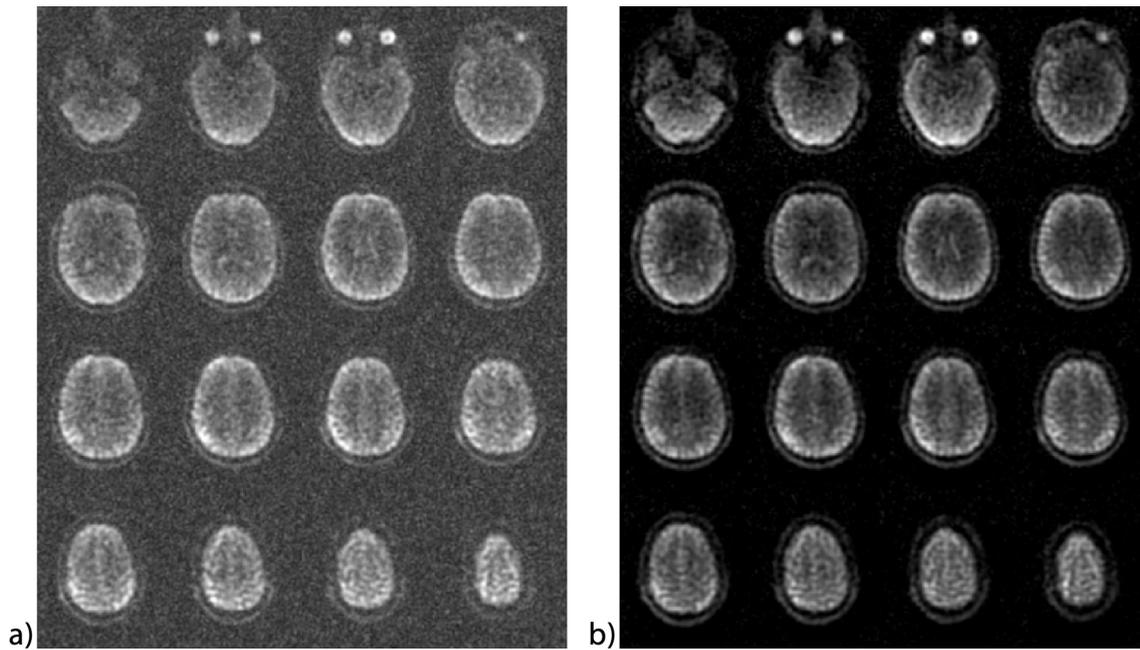


Abb. 13.4: Ausgewählte transversale Schichten eines ^{17}O -Datensatzes, aufgenommen mit der 30-Kanal- ^{17}O -Spule am Kopf eines gesunden Probanden. Die Kombination der Einzelspulendaten wurde dabei (a) mit dem Sum-of-Squares-Verfahren und (b) dem Adaptive-Combine-Algorithmus durchgeführt. Die Bilder wurden auf das jeweilige Maximum normiert und identisch skaliert.

Für die Kombination der Einzelspuleninformationen wurden das SoS-Verfahren (Abb. 13.4a) und der dreidimensionale AC-Algorithmus (Abb. 13.4b) verwendet. Für diesen wurden Rekonstruktionsblöcke¹ mit $(4 \times 4 \times 4)$ Pixeln und Analyseblöcke² mit $(12 \times 12 \times 12)$ Pixeln benutzt und die Bilder vor der Berechnung der Korrelationsmatrizen mit einem Gaussfilter geglättet.

Unabhängig von der Rekonstruktionsmethode zeigen die Bilder einen starken Signalabfall zum Zentrum hin und in Richtung Schädelbasis, was auf die Spuleneigenschaften zurückzuführen ist. Die SoS-Daten weisen einen deutlich erhöhten Rauschuntergrund auf, wodurch der Bildkontrast stark verringert wird. In den AC-Daten wird eine sehr gute Unterdrückung des Hintergrundrauschens im Vergleich zu den SoS-Bildern erzielt. Besonders in den oberen Hirnregionen, in denen der zentrale Sensitivitätsabfall der Spule am wenigsten ausgeprägt ist, sind deutlich die anatomischen Strukturen des Hirngewebes erkennbar. Teilweise werden sogar einzelne Gyri aufgelöst.

Ein quantitativer Vergleich der Rekonstruktionsmethoden wurde mit Hilfe der von Robson et al. [2008] vorgeschlagenen „Pseudo-Multiple-Replica“-Methode durchgeführt (Kap. 6.5). Mit dieser Methode wurden in 100 Durchläufen das pixelbasierte SNR für die in Abbildung 13.4 gezeigten Daten berechnet.

¹„Rekonstruktionsblöcke“ sind Pixelbereiche, für die die Kombination der Einzelspulendaten jeweils mit einem konstanten Gewichtungsvektor durchgeführt wird (6.4).

²„Analyseblöcke“ sind Pixelbereiche, für die jeweils die Berechnung der Korrelationsmatrizen ausgeführt wird (6.4).

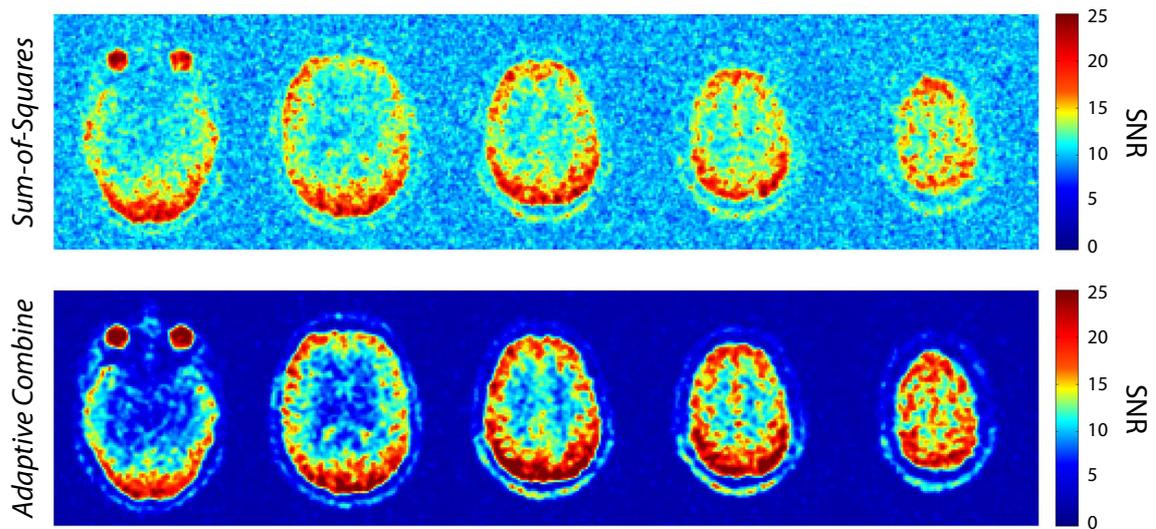


Abb. 13.5: Ausgewählte transversale Schichten von SNR-Parameterkarten des Kopfes, berechnet aus ^{17}O -Mehrkanaal-Daten mit dem Sum-of-Squares-Verfahren und (b) dem Adaptive-Combine-Algorithmus. Die SoS-Daten weisen ein deutliches Hintergrundsignal auf. Die SNR-Werte in Signalbereichen liegen für den AC-Algorithmus durchschnittlich 20-30% über den Werten für das SoS-Verfahren.

Abbildung 13.5 zeigt ausgewählte transversale Schichten der SNR-Karten für das SoS- und das AC-Verfahren. Auch in diesen Daten zeigt sich für die SoS-Methode deutlich das Untergrundsignal außerhalb des Kopfes, welches zu einem „scheinbaren“ SNR von 10 ± 1 im Rauschen führt. Der Vergleich in Signalbereichen ergibt für das AC-Verfahren SNR-Werte, die durchschnittlich etwa 15-20% über den SoS-Werten liegen. Die Augen weisen in den AC-Daten ein um 18% höheres SNR auf, periphere Hirnregionen um 17%. Bei den Vergleichen der SNR-Werte wurde keine Korrektur des Hintergrundsignals der SoS-Daten vorgenommen.

14 Mathematisches Modell zur Quantifizierung des CMRO_2

Für die Quantifizierung des CMRO_2 durch ein ^{17}O -Inhalationsexperiment ist eine geeignete Modellierung des Signalverlaufs vor, während und nach der $^{17}\text{O}_2$ -Gabe notwendig. Basierend auf einem Ansatz von Atkinson und Thulborn [2010] (Kap. 4.3) wurden Modellgleichungen für das verwendete Beatmungsschema (Abb. 8.2) abgeleitet. Dabei wurde das dreiphasige Modell um eine zusätzliche Phase erhöhter $^{17}\text{O}_2$ -Zufuhr, die *Re-Breathing*-Phase (Kap. 8.2), erweitert und ein Ausdruck zur Beschreibung der zeitlichen Änderung der Menge an metabolisiertem H_2^{17}O formuliert.

In diesem Kapitel wird der erweiterte Ansatz zur Bestimmung des CMRO_2 erläutert und die Herleitung der Modellgleichungen für die vier Phasen des Inhalationsexperiments gezeigt (14.1). In Simulationen wurde das Modell mit dem dreiphasigen Ansatz verglichen und der qualitative Verlauf der Modellfunktionen während der Atemphasen wurde untersucht (14.2).

14.1 Erweiterung der Modellgleichungen zur Beschreibung des vierphasigen Inhalationsexperiments

Das Modell von Atkinson und Thulborn [2010] ist nur bedingt auf das vierphasige Inhalationsexperiment (Kap. 8) anwendbar, da hier zusätzlich eine Phase der Atmung im geschlossenen Rückatemsystem (*Re-Breathing*-Phase) auftritt.

Im vierphasigen Experiment findet, abhängig von der Absorption des $^{17}\text{O}_2$ bei der gepulsten Abgabe (*DODS*-Phase), eine Anreicherung des Atemsauerstoffs mit $^{17}\text{O}_2$ im geschlossenen System statt. Die relative Anreicherung während der *DODS*-Phase wird mit α bezeichnet. Für die *Re-Breathing*-Phase ergibt sich ein ^{17}O -Anreicherungsgrad innerhalb des geschlossenen Systems von $\beta \leq \alpha$.

Die Modellgleichungen 4.5 wurden um die zusätzliche $^{17}\text{O}_2$ -Atemphase erweitert. Dabei wurden die Modellannahmen bezüglich der Rate ρ der Sauerstoffabsorption in der Lunge beibehalten (Kap. 4.3). Für die Anreicherung der Atemluft mit $^{17}\text{O}_2$ wurden α und β als konstant angenommen. Bei der Herleitung der Ratengleichungen wurde jeweils der Anteil an $^{17}\text{O}_2$ bzw. H_2^{17}O über der natürlichen Häufigkeit betrachtet.

Als konstante Parameter gehen in die Modellgleichungen die Startzeitpunkte der einzelnen Atemphasen ein. Dabei bezeichnet T_A den Beginn der $^{17}\text{O}_2$ -Gabe (*DODS*-Phase), T_B das Ende der gepulsten $^{17}\text{O}_2$ -Gabe mit weiterer Atmung im geschlossenen System (*Re-Breathing*-Phase) und T_C die Umstellung auf Raumlufatmung (*Wash-Out*-Phase).

Arterieller ¹⁷O₂-Anteil: $A^{17O}(t)$

Durch die Gabe von angereichertem ¹⁷O₂ steigt der relative Anteil an gasförmigem ¹⁷O im arteriellen Blut mit der Rate ρ (Kap. 4.3) an. Die Änderung hängt zusätzlich vom Anreicherungsgrad α bzw. β des ¹⁷O-Gases ab sowie vom Anteil $A^{17O}(t)$ des bereits im arteriellen Blut vorliegenden ¹⁷O.

Mit der *Re-Breathing*-Phase ($T_B < t \leq T_C$) wurden die Gleichungen 4.2 um eine Term erweitert, der die Änderung der arteriellen ¹⁷O-Anreicherung mit der Zeit abhängig vom Anreicherungsgrad β beschreibt:

$$\frac{d}{dt}A^{17O}(t) = \begin{cases} 0 & t < T_A \\ \rho(\alpha - A^{17O}(t)) & T_A \leq t \leq T_B \\ \rho(\beta - A^{17O}(t)) & T_B < t \leq T_C \\ -\rho \cdot A^{17O}(t) & T_C < t \end{cases} \quad (14.1)$$

Durch stückweise Integration der Differentialgleichungen 14.1 folgt mit den entsprechenden Randbedingungen für die zeitliche Entwicklung von $A^{17O}(t)$ (Glg. 4.3) der Ausdruck

$$A^{17O}(t) = \begin{cases} 0 & t < T_A \\ \alpha(1 - e^{-\rho(t-T_A)}) & T_A \leq t \leq T_B \\ \beta - \eta e^{-\rho(t-T_B)} & T_B < t \leq T_C \\ \xi e^{-\rho(t-T_C)} & T_C < t \end{cases} \quad (14.2)$$

mit den konstanten Termen

$$\begin{aligned} \eta &= \beta - \alpha(1 - e^{-\rho(T_B-T_A)}) \\ \xi &= \beta - \eta e^{-\rho(T_C-T_B)}. \end{aligned}$$

Die Anreicherung mit gasförmigem ¹⁷O im arteriellen Blut ändert sich mit Beginn der ¹⁷O₂-Gabe ($t = T_A$) exponentiell, solange bis A^{17O} den Anreicherungsgrad α bzw. β der Atemluft erreicht hat. Für $t \leq T_B$ entspricht der Verlauf von $A^{17O}(t)$ dem dreiphasigen Modell (Glg. 4.3). Für $T_B < t \leq T_C$ fällt die Anreicherung jedoch nicht direkt wieder auf Null ab, sondern nähert sich exponentiell dem Wert β . Für $t > T_C$ geht $A^{17O}(t)$ gegen Null, da kein ¹⁷O mehr eingeatmet wird.

H₂¹⁷O-Anteil im Blut: B^{H₂¹⁷O}(t)

B^{H₂¹⁷O}(t) beschreibt die Menge an metabolisiertem H₂¹⁷O im Blut. Diese ist nach Atkinson und Thulborn [2010] proportional zur Menge des verstoffwechselten ¹⁷O₂, die wiederum proportional zur gesamten bis zu diesem Zeitpunkt in den Lungen absorbierten Menge an ¹⁷O₂ ist und damit dem Integral von A¹⁷O(t) entspricht (Kap. 4.3). Aus der Integration von Gleichung 14.2 ergibt sich¹

$$B^{H_2^{17}O}(t) = \begin{cases} 0 & t < T_A \\ \alpha(t - T_A) - \frac{\alpha}{\rho} \left(1 - e^{-\rho(t-T_A)}\right) & T_A \leq t \leq T_B \\ \gamma + \beta(t - T_B) - \frac{\eta}{\rho} \left(1 - e^{-\rho(t-T_B)}\right) & T_B < t \leq T_C \\ \tau + \frac{\xi}{\rho} \left(1 - e^{-\rho(t-T_C)}\right) & T_C < t \end{cases} \quad (14.3)$$

mit den konstanten Ausdrücken

$$\begin{aligned} \gamma &= \alpha(T_B - T_A) - \frac{\alpha}{\rho} \left(1 - e^{-\rho(T_B-T_A)}\right) \\ \tau &= \gamma + \beta(T_C - T_B) - \frac{\eta}{\rho} \left(1 - e^{-\rho(T_C-T_B)}\right). \end{aligned}$$

Der Anteil an metabolisiertem H₂¹⁷O im Blut steigt ab dem Beginn der ¹⁷O₂-Gabe ($t = T_A$) an. Für $t > T_C$ nähert sich B^{H₂¹⁷O}(t) einem konstanten Wert $\tau + \xi/\rho$, da kein frisches ¹⁷O-Gas mehr für die Verstoffwechslung zur Verfügung steht.

¹Die genaue Proportionalitätskonstante muss nicht bekannt sein, da diese später in den Fitparameter K_G (Glg. 4.1) einfließt.

Zeitliche Änderung der Menge an H₂¹⁷O : M^{H₂¹⁷O}(t)

Die Gleichungen 14.2 und 14.3 werden in den Ausdruck 4.1 eingesetzt. Durch stückweise Integration von 4.1 wurde M^{H₂¹⁷O}(t), das die zeitliche Änderung der Stoffmenge an H₂¹⁷O beschreibt, berechnet:

$$M^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t) = \begin{cases} D & t < T_A \\ \psi + \alpha Q e^{-\rho(t-T_A)} + \alpha \frac{K_G}{K_L} (t - T_A) - c_1 e^{-K_L(t-T_A)} + D & T_A \leq t \leq T_B \\ \chi + \eta Q e^{-\rho(t-T_B)} + \beta \frac{K_G}{K_L} (t - T_B) + c_2 e^{-K_L(t-T_B)} + D & T_B < t \leq T_C \\ \sigma - \xi Q e^{-\rho(t-T_C)} + c_3 e^{-K_L(t-T_C)} + D & T_C < t \end{cases} \quad (14.4)$$

Die Konstanten in Gleichung 14.4 sind definiert durch:

$$\begin{aligned} Q &= \frac{1}{K_L - \rho} \left(\frac{K_G}{\rho} - 2 \cdot \text{CMRO}_2 \right) \\ \psi &= 2 \cdot \text{CMRO}_2 \frac{\alpha}{K_L} - \frac{K_G}{K_L} \left(\frac{\alpha}{\rho} + \frac{\alpha}{K_L} \right) \\ \chi &= 2 \cdot \text{CMRO}_2 \frac{\beta}{K_L} - \frac{K_G}{K_L} \left(\frac{\eta}{\rho} + \frac{\beta}{K_L} - \gamma \right) \\ \sigma &= \frac{K_G}{K_L} \left(\tau + \frac{\xi}{\rho} \right) \\ c_1 &= \psi + \alpha Q \\ c_2 &= \psi - \chi + \alpha Q e^{-\rho(T_B-T_A)} - \eta Q + \alpha \frac{K_G}{K_L} (T_B - T_A) - c_1 e^{-K_L(T_B-T_A)} \\ c_3 &= -\sigma + \chi + \xi Q + \eta Q e^{-\rho(T_C-T_B)} + \beta \frac{K_G}{K_L} (T_C - T_B) + c_2 e^{-K_L(T_C-T_B)} \end{aligned}$$

Die Stoffmenge D entspricht der natürlichen Häufigkeit an H₂¹⁷O .

Mit Hilfe der Gleichungen 14.4 lässt sich die zeitliche Änderung der H₂¹⁷O-Menge beschreiben. Aus einem *Least-Squares*-Fit des Modells an den Signalverlauf während des Inhalationsexperiments kann die Rate CMRO₂ in Einheiten von mol/Voxel·min quantifizieren werden. Dieses Modell wurde verwendet, um in einem *In-vivo*-Experiment den CMRO₂ der weißen und grauen Substanz in einem gesunden Probanden zu bestimmen (Kap. 15).

14.2 Simulation der Modellgleichungen

Es wurden Simulationen der Modellgleichungen des drei- und vierphasigen Ansatzes mit identischen Parametern durchgeführt und der Funktionsverlauf der Modellgleichungen untersucht. Dabei entspricht das dreiphasige Modell der Situation bei Verwendung des in Kapitel 7 vorgestellten Atemsystems ohne Rückatemsystem, bei dem nicht-absorbiertes

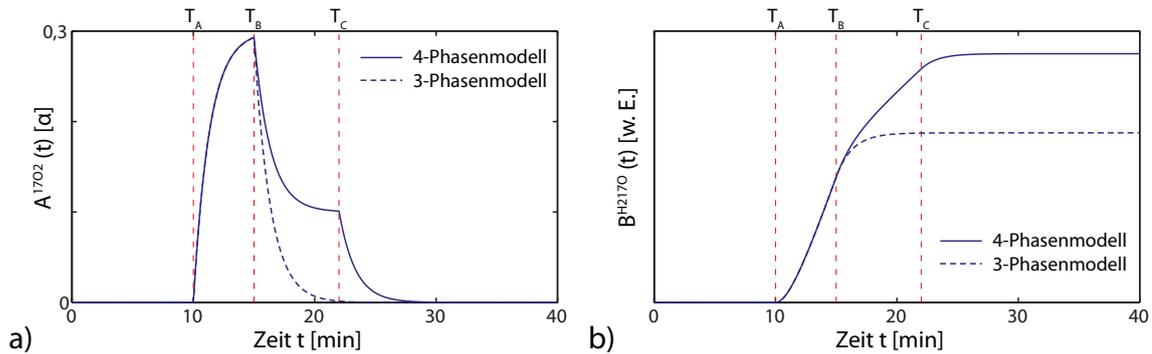


Abb. 14.1: Simulationen (a) der arteriellen Anreicherung $A^{17\text{O}}(t)$ mit gasförmigem ^{17}O und (b) der Menge an metabolisiertem H_2^{17}O im Blut $B^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t)$, jeweils für den drei- und vierphasigen Modellansatz. Die Zeitpunkte T_A , T_B und T_C wurden wie im Inhalationsexperiment in Kapitel 15 gewählt. Für die Simulationen wurden die Werte $\alpha = 0,3$ und $\beta = 0,1$ verwendet (Kap. 15).

$^{17}\text{O}_2$ in die Umgebung abgeatmet wird. Das vierphasige Modell dagegen entspricht dem System mit Rückatemsystem, bei dem sich abgeatmetes $^{17}\text{O}_2$ im geschlossenen System anreichert und in einer zusätzlichen *Re-Breathing*-Phase eingeatmet wird. In den Simulationen wurde der Einfluß des Rückatemstems auf die Menge an metabolisiertem H_2^{17}O untersucht und der erwartete ^{17}O -Signalverlauf für das Inhalationsexperiment bestimmt.

Abbildung 14.1 zeigt den Verlauf der arteriellen $^{17}\text{O}_2$ -Anreicherung $A^{17\text{O}}(t)$ (14.1a) und der H_2^{17}O -Menge im Blut $B^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t)$ (14.1b). Die Zeitpunkte der Phasen wurde wie im Inhalationsexperiment (Kap. 8.2) gewählt ($T_A = 10$ min, $T_B = 15$ min, $T_C = 22$ min). Für die $^{17}\text{O}_2$ -Anreicherung wurden die Werte $\alpha = 0,3$ und $\beta = 0,1$ verwendet (Kap. 15.2).

Der Verlauf von $A^{17\text{O}}(t)$ (Abb. 14.1a) zeigt, dass bis $t = T_B$ beide Ansätze identisch sind und einen Anstieg der arteriellen Anreicherung bis auf 98% von α aufweisen. In der *Re-Breathing*-Phase ($T_B < t \leq T_C$) fällt $A^{17\text{O}}$ im vierphasigen Modell auf β ab, während es im dreiphasigen Modell bei $t = T_C$ bereits wieder bis auf Null zurückgegangen ist.

Die Menge an metabolisiertem H_2^{17}O (Abb. 14.1b) zeigt für beide Modelle einen näherungsweise linearen Anstieg im Zeitraum $T_A \leq t \leq T_B$. Für $t > T_B$ kommt es im vierphasigen Modell zu einem weiteren Anstieg von $B^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t)$ bis zu einem Gleichgewichtswert, der 47% über dem des dreiphasigen Modells liegt.

In Abbildung 14.2 sind Simulationen der H_2^{17}O -Stoffmenge $M^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t)$ dargestellt, die durch die Gleichungen 14.4 bzw. die Gleichungen 4.5 für das dreiphasige Modell beschrieben werden. Dabei wurden Modellparameter für die weiße Hirnsubstanz verwendet ($\text{CMRO}_2 = 0,67 \mu\text{mol}/\text{g}\cdot\text{min}$, $K_L = 0,11 \mu\text{mol}/\text{g}\cdot\text{min}$, $K_G = 0,02 \mu\text{mol}/\text{g}\cdot\text{min}$, [Atkinson and Thulborn, 2010]).

Die Kurven zeigen einen identischen Verlauf für $t \leq T_B$. Während der *Re-Breathing*-Phase kommt es im vierphasigen Modell für die gewählten Parameter zu einem Plateau bis $t \approx T_C$, während $M^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t)$ im dreiphasigen Modell bereits wieder abnimmt. Für beide Modelle gilt, dass $M^{\text{H}_2^{17}\text{O}}(t)$ für $t \rightarrow \infty$ gegen einen Gleichgewichtswert strebt, der jedoch im vierphasigen Modell 47% über dem des dreiphasigen Modells liegt.

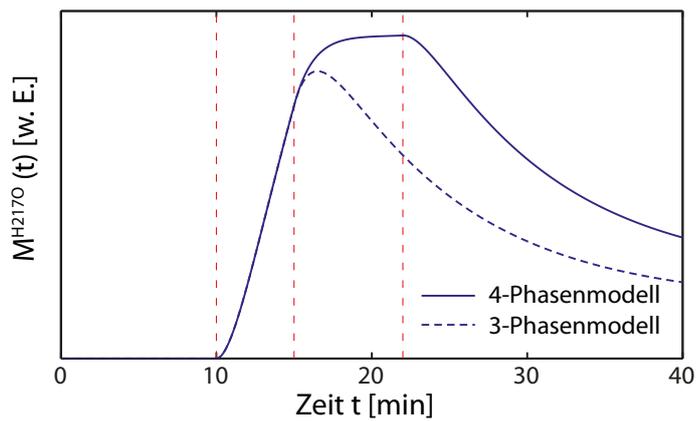


Abb. 14.2: Simulation des zeitlichen Verlaufs der Stoffmenge an metabolisiertem $H_2^{17}O$ pro Voxel jeweils für den drei- und vierphasigen Modellansatz. Der Kurvenverlauf zeigt, dass für die gewählten Parameter das Signal während der $^{17}O_2$ -Atmung zunächst für beide Modelle identisch ansteigt, in der dritten Phase jedoch im vierphasigen Modell ein Bereich mit konstantem $M^{H_2^{17}O}(t)$ auftritt, bevor die Menge an $H_2^{17}O$ auf einen neuen Gleichgewichtswert abfällt.

15 Bestimmung des CMRO_2 durch ein $^{17}\text{O}_2$ -Inhalationsexperiment

Das Ziel dieser Arbeit war, den zerebralen Sauerstoffumsatz (CMRO_2) mit Hilfe der ^{17}O -MRT lokalisiert zu quantifizieren. Zu diesem Zweck wurde ein ^{17}O -Inhalationsexperiment (Kap. 8) an einem gesunden Probanden durchgeführt und den CMRO_2 der weißen und grauen Substanz mit dem in Kapitel 14 hergeleiteten mathematischen Modell bestimmt.

Im Folgenden werden die Messungen und Ergebnisse des Inhalationsexperiments vorgestellt. Im ersten Teil des Kapitels werden Phantommessung beschrieben, über die der lineare Zusammenhang zwischen ^{17}O -Signalintensität und H_2^{17}O -Konzentration überprüft wurde (15.1). Anschließend werden die dynamischen ^{17}O -Inhalationsdaten gezeigt und der maximale Signalanstieg während der $^{17}\text{O}_2$ -Gabe wird anhand von Parameterkarten untersucht (15.2). Schließlich wird für Areale weißer und grauer Substanz den CMRO_2 mit Hilfe des in Kapitel 14 hergeleiteten mathematischen Modells quantifiziert (15.3).

15.1 Zusammenhang zwischen Signalintensität und H_2^{17}O -Konzentration

Für die Umrechnung von ^{17}O -Signalintensitäten in *In-vivo*- H_2^{17}O -Konzentrationen wird von einem linearen Zusammenhang der beiden Größen ausgegangen. Dies wurde anhand eines Bildgebungsexperiments an einem Phantom mit Proben verschiedener H_2^{17}O -Konzentrationen in destilliertem Wasser überprüft.

In Abbildung 15.1 sind die ^{17}O -Signalintensitäten gegen die H_2^{17}O -Konzentrationen der angereicherten Proben zusammen mit einem linearen Fit aufgetragen. Es wurde eine Ursprungsgerade gefittet, da die Daten ein $\text{SNR} > 20$ aufwiesen und daher der Fehler durch den Rauschuntergrund vernachlässigt werden kann [Gudbjartsson and Patz, 1995]. Die Daten zeigen eine sehr gute Übereinstimmung mit dem linearen Fitmodell ($R^2 > 0,999$).

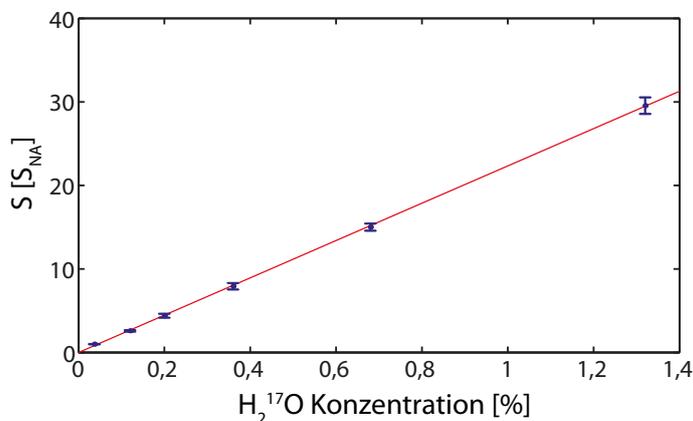


Abb. 15.1: Abhängigkeit der ^{17}O -Signalintensität von der H_2^{17}O -Konzentration, gemessen an einem Phantom mit angereicherten H_2^{17}O -Proben. Der lineare Fit zeigt eine gute Übereinstimmung mit den Messdaten ($R^2 > 0,999$).

15.2 Inhalationsexperiment

Das Experiment wurde an einem männlichen Probanden (44 Jahre) durchgeführt. Während der Messungen wurde die Herzfrequenz des Probanden über ein Finger-Pulsoximeter (Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) überwacht. Der Puls blieb während der gesamten Dauer der Messung innerhalb der physiologischen Schwankung (80 ± 10 Hz) stabil.

Atemsystem

Das ^{17}O -Gas wurde über das in Kapitel 7 vorgestellte Atemsystem bestehend aus einem DODS (Kap. 7.3) in Verbindung mit einem Rückatemsystem (Kap. 7.4) verabreicht. Der Aufbau des Systems wurde wie in Abbildung 8.1 gezeigt verwendet. Zu Beginn der Messung wurden die Reservoirs des Rückatemsystems mit $V = 4 \pm 0,41$ Raumlufte gefüllt und über das pneumatische Ventil verschlossen.

Es wurden die vier Atemphasen (*Baseline*, *DODS*, *Re-Breathing*, *Wash-Out*) wie in Abbildung 8.2 verwendet, wobei das Pulsvolumen während der *DODS*-Phase $V_{\text{Puls}} = 40 \pm 6$ ml/Puls betrug. Die Anzahl der während der Messung durch das DODS abgegebenen $^{17}\text{O}_2$ -Pulse wurden registriert, um die Gesamtmenge des verabreichten ^{17}O -Gases (70% Anreicherung) zu bestimmen. Während der *DODS*-Phase wurden insgesamt $N_{\text{Pulse}} = 55 \pm 2$ Pulse verabreicht. Dies entspricht einer Gesamtgasmenge von $V = 2,20 \pm 0,34$ l. Bei einem Anreicherungsgrad von 70% wurden somit $V_{^{17}\text{O}_2} = 1,54 \pm 0,24$ l reines $^{17}\text{O}_2$ verabreicht.

^{17}O -Bildgebung

Während des gesamten Inhalationsexperiments, d.h. vor, während und nach der $^{17}\text{O}_2$ -Gabe, wurden ^{17}O -MR-Bilder des Kopfes mit der 3D-DAPR-Sequenz akquiriert. Diese wurden mit einer nominellen Auflösung von $\Delta V = (9,4 \text{ mm})^3$ mit $TR = 8,4$ ms, $TE = 0,6$ ms, $\theta = 32^\circ$, $T_{\text{RO}} = 5,6$ ms, $G_0 = 7,0$ mT/m, $t_0 = 0,4$ ms, $\tau = 0,9$ ms, 2975 Projektionen, 2 Mittelungen und

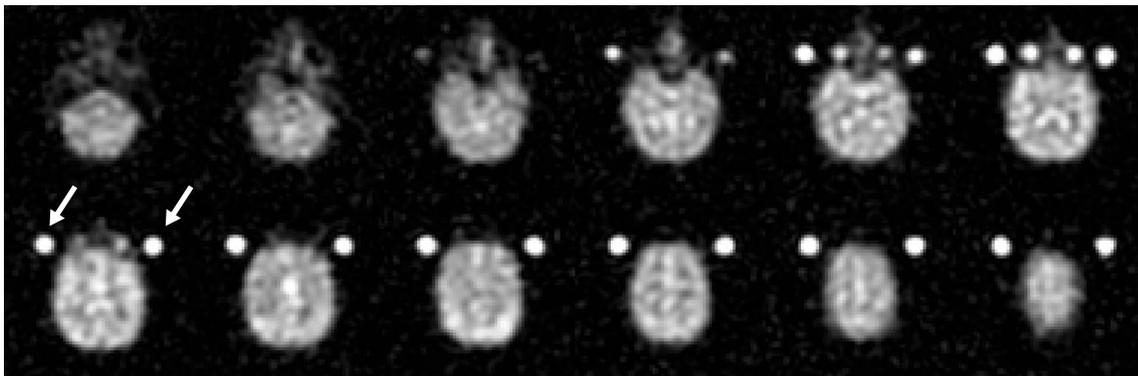


Abb. 15.2: Ausgewählte transversale Schichten eines Datensatzes der *Baseline*-Phase aufgenommen in $T_{\text{AQ}} = 50$ s. Zu beiden Seiten der Köpfe sind auf Höhe der Augen die Signale der Referenzproben als helle Punkte erkennbar (weiße Pfeile).

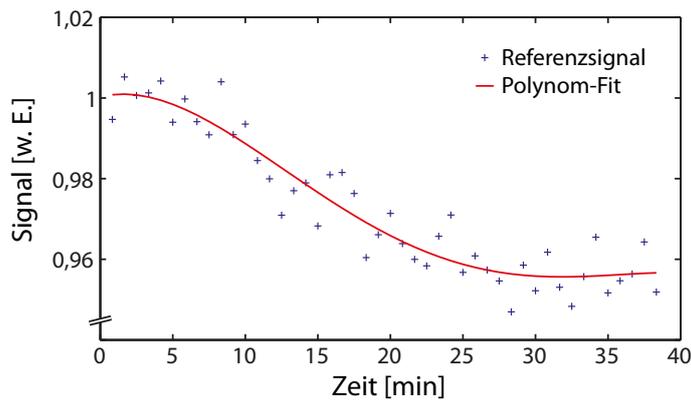


Abb. 15.3: Mittlere Signalintensität zweier Referenzröhrchen gefüllt mit destilliertem Wasser, die während des Inhalationsexperiments innerhalb des FOV platziert wurden. Zusätzlich ist der zur Korrektur des Signaldrifts verwendete Polynom-Fit eingezeichnet (rot).

Der Signaldrift während der Messdauer von $T_{AQ} = 38:19$ min betrug ca. 4,4%.

einer Zeitauflösung von $T_{AQ} = 50$ s aufgenommen. Die Gesamtdauer der MR-Messung betrug $T_{total} = 38:19$ min, was 46 Datensätzen entspricht.

In Abbildung 15.2 sind ausgewählte transversale Schichten eines Datensatzes der *Baseline*-Phase dargestellt. Die Bilder weisen ein SNR von 14 für Bereiche des Hirnparenchyms bis SNR = 18 für CSF auf. Das SNR wurde anhand zweier ROIs im Rauschen und im Signalbereich bestimmt.

Driftkorrektur

Zur Korrektur von globalen Signaldrifts des MR-Tomographen während der Messung, wurden zwei Röhrchen mit destilliertem Wasser als Referenzproben neben dem Kopf des Probanden platziert (Abb. 15.2). Mit dem *Least-Squares*-Fit eines Polynoms vierter Ordnung wurde eine Korrekturfunktion berechnet (Kap. 8.3).

In Abbildung 15.3 ist die mittlere Signalintensität der Referenzproben normiert auf den Mittelwert der ersten 6 Datenpunkte über die Zeit dargestellt. Zusätzlich ist der Polynom-Fit (Glg. 8.1) eingezeichnet, der zur Korrektur der Signalintensitäten verwendet wurde. Über die gesamte Messdauer von $T_{AQ} = 38:19$ min ergab sich ein relativer Drift der Signalintensität von ca. 4,4%. Eine separate Analyse der Drifts der einzelnen Referenzproben ergab für die Probe 1 ($4,5 \pm 0,1\%$) und Probe 2 ($4,4 \pm 0,1\%$) identische Ergebnisse.

Untersuchung der lokalen Signaländerungen

Die Änderung des ¹⁷O-Signals während und nach der Gabe von ¹⁷O₂ wurde in Bereichen weißer und grauer¹ Substanz sowie innerhalb einer Referenzprobe mit destilliertem Wasser untersucht. Für die Analyse der zeitlichen Signalverläufe wurde ein Hanning-Filter auf die Bilddaten angewendet.

¹Eine Abgrenzung der grauen Substanz war in den Daten auf Grund der geringen räumlichen Auflösung nicht möglich. Bei der Untersuchung des Signalverhaltens „grauer Substanz“ sind hier und im Folgenden stets periphere Bereiche des Gehirns gemeint, die zu einem großen Teil grauer Substanz enthalten.

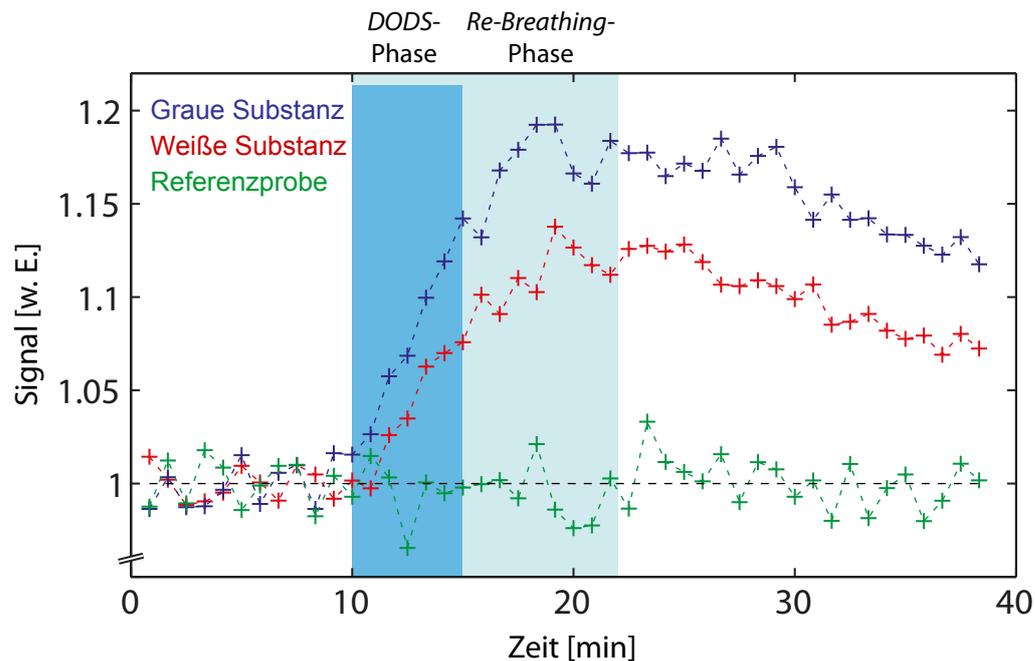


Abb. 15.4: Relative Signaländerungen über die Dauer des Inhalationsexperiments gemessen in Bereichen grauer und weißer Substanz sowie einer Referenzprobe mit destilliertem Wasser. Die Daten wurden zuvor global um den in Abbildung 15.3 bestimmten Signaldrift korrigiert (Kap. 8.3). In blau sind die DODS- und Re-Breathing-Phasen eingezeichnet.

Das Referenzsignal zeigt keinen Anstieg, wohingegen in Hirngewebe ein deutlicher Signalanstieg gemessen wurde. Bereiche grauer Substanz weisen einen deutlich stärkeren Signalanstieg auf als Bereiche weißer Substanz.

Abbildung 15.4 zeigt die Signalverläufe der untersuchten ROIs, die in einer transversalen Schicht oberhalb der Ventrikel platziert wurden. Die Datensätze wurden jeweils auf die Signalintensität während der *Baseline*-Phase normiert. Die Bereiche weißer und grauer Substanz weisen ein Maximum der relativen Signalintensität während der *Re-Breathing*-Phase auf. In weißer Substanz wurde ein relativer Signalanstieg von maximal 13,8%, in grauer Substanz von maximal 19,3% gemessen. Am Ende der Messung ($t = 38:19$ min) lagen die Signalintensitäten der weißen Substanz 7,2%, die der grauen Substanz 11,8% über den jeweiligen Intensitätswerten der *Baseline*-Phase. Über das gesamte Gehirn gemittelt lag der maximale Signalanstieg bei 13,4%, die Signalintensität am Ende der Messung 8,1% über dem *Baseline*-Wert. Die Referenzsignale der Probe mit destilliertem Wasser zeigten nach Korrektur des Signaldrifts keine systematischen Abweichungen während der Inhalationsmessung.

Darüber hinaus fällt auf, dass der Signalanstieg zu Beginn der $^{17}\text{O}_2$ -Gabe ($t = 10$ min) für weiße Substanz einen Zeitversatz von einem Datenpunkt ($\Delta t = 50$ s) im Vergleich zur Signalkurve grauer Substanz aufweist.

Der maximale Signalanstieg wurde auch voxelweise bestimmt. Abbildung 15.5a zeigt Parameterkarten ausgewählter transversaler Schichten. Für die anatomische Zuordnung sind auch ^{17}O -Bildaten dargestellt, die aus dem Gesamtdatensatz ($T_{\text{AQ}} \approx 38$ min) rekonstru-

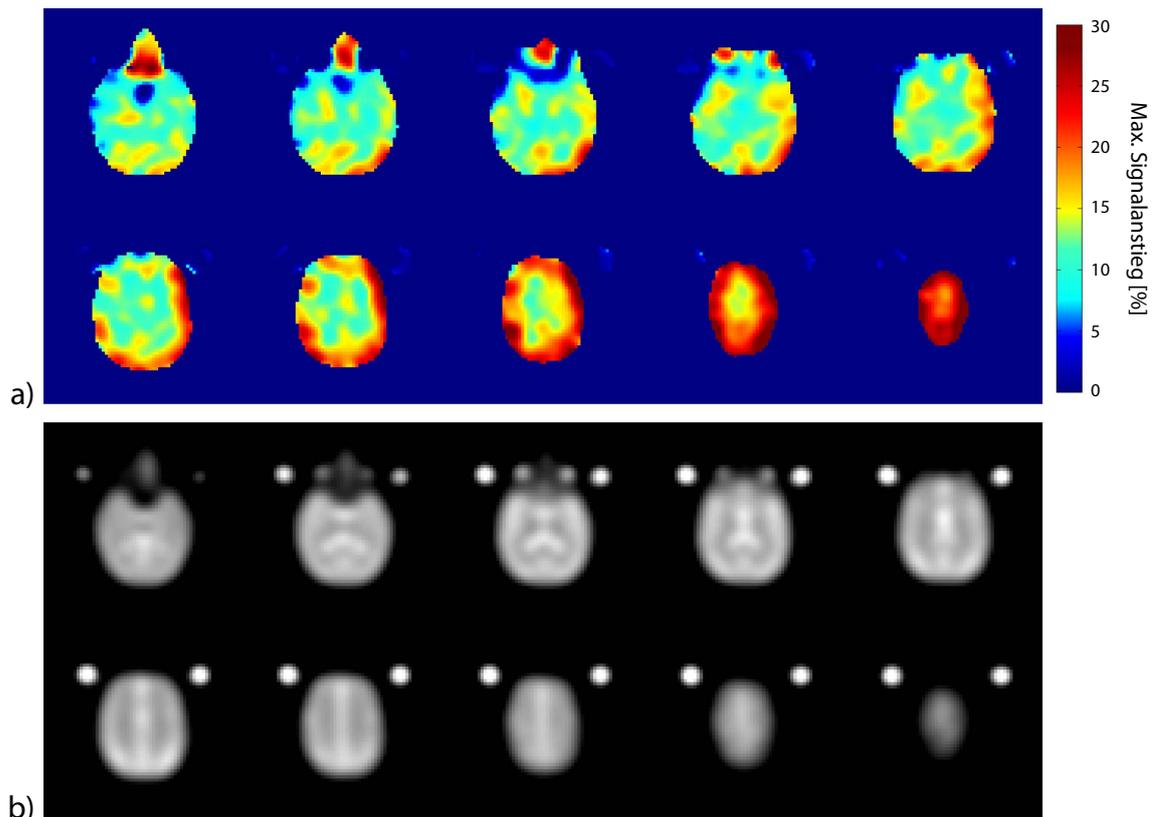


Abb. 15.5: (a) Parameterkarten des maximalen, prozentualen Signalanstiegs während der Messung. (b) ^{17}O -Daten gemittelt über die gesamte Messdauer zur anatomischen Zuordnung der Parameterkarten. Es sind deutliche regionale Unterschiede im relativen Signalanstieg erkennbar. Besonders periphere Hirnregionen weisen einen höheren Signalanstieg auf als zentrale Bereiche.

iert wurden (15.5b). Die Parameterkarten zeigen regionale Unterschiede des maximalen Signalanstiegs, wobei besonders periphere Hirnregionen die größten Werte von $> 30\%$ aufweisen. In einzelnen Schichten sind deutlich innere Bereiche zu erkennen, die einen niedrigeren Signalanstieg ($\approx 10\%$) aufweisen als das umliegende Gewebe ($> 20\%$).

15.3 Quantifizierung des CMRO_2

Mit dem in Kapitel 14 hergeleiteten mathematischen Modell zur Beschreibung der H_2^{17}O -Konzentration während des Inhalationsexperiments wurde der CMRO_2 in weißer und grauer Substanz bestimmt.

H_2^{17}O -Konzentration der *Baseline*-Phase

Die Signalintensitäten wurden zunächst auf die *Baseline*-Phase normiert. Die Stoffmenge an H_2^{17}O pro Voxel für diese Phase (natürliche Häufigkeit) wurde nach Gleichung 8.2 berechnet. Dabei wurden für den Wasseranteil pro Voxel die Werte $\lambda_{\text{WM}} = 0,71$ (wei-

ße Substanz) und $\lambda_{\text{GM}} = 0,83$ (graue Substanz) verwendet [Whittall et al., 1997]. Zur Überprüfung der λ -Werte wurde der Wasseranteil pro Voxel zusätzlich aus den Bilddaten bestimmt. Über den Vergleich der Signalintensitäten weißer und grauer Substanz mit den Intensitäten der Referenzröhrchen wurde der relative Wasseranteil pro Voxel berechnet. Die Intensitäten wurden dabei um den Signalverlust durch T_2^* -Zerfall mit den bekannten Relaxationszeiten von Wasser (Tab. 10.1) und Hirngewebe (Tab. 10.3) korrigiert und auf das Wassersignal ($\lambda = 1$) normiert. Es wurde ein Wassergehalt weißer Substanz von $\lambda_{\text{WM}} = 0,73 \pm 0,03$, grauer Substanz von $\lambda_{\text{GM}} = 0,84 \pm 0,04$ berechnet.

Bestimmung des $^{17}\text{O}_2$ -Anreicherungsgrades während der *DODS*- und *Re-Breathing*-Phase

In die Modellgleichungen 14.4 gehen der ^{17}O -Anreicherungsgrad des eingeatmeten Sauerstoffs während der *DODS*-Phase (α) wie auch während der *Re-Breathing*-Phase (β) als konstante Parameter ein. Diese Werte wurden über Abschätzungen der durchschnittlichen Lungen- bzw. Atemvolumen (Kap. 3) und des Volumens des Rückatemsystems bestimmt.

Die Atmung während der Messung wurde als Ruheatmung angenommen, in der das Atemzugvolumen eines Erwachsenen bei $V_{\text{AZV}} = 500 \text{ mL}$ [Schmidt et al., 2010] liegt. Der Anteil $V_{\text{tot}} = 150 \text{ mL}$ füllt den anatomischen Totraum und trägt nicht zum Gasaustausch bei, so dass pro Atemzug $V_{\text{alv}} = 350 \text{ ml}$ den Alveolarraum erreichen² (Kap. 3). Diese teilen sich auf in $310 \pm 31 \text{ ml}$ mit einem O_2 -Anteil von 21% und natürlicher Häufigkeit an $^{17}\text{O}_2$ und $40 \pm 6 \text{ ml}$, die über das *DODS* abgegeben werden, mit 100% Sauerstoffanteil und einer ^{17}O -Anreicherung von 70%. Damit ergibt sich pro Atemzug ein Wert von $\alpha = 0,27 \pm 0,04$.

Zur Abschätzung von β wurde das gesamte, verabreichte $^{17}\text{O}_2$ -Volumen betrachtet ($V_{^{17}\text{O}} = 1,54 \pm 0,24 \text{ l}$) und eine Effizienz der Absorption der Sauerstoffpulse während der *DODS*-Phase von 90% angenommen. Ausgehend von einem Luftvolumen des Rückatemsystems von $V = 5,0 \pm 0,5 \text{ l}$ mit einem Sauerstoffgehalt von 21% und der zu Beginn der ^{17}O -Gabe in den Lungen verbliebenen Raumluft (funktionelles Residualvolumen, Kap. 3.1) von $V_{\text{FRV}} = 3,0 \pm 0,5 \text{ l}$ mit einem Sauerstoffgehalt von 16% [Klinke et al., 2010], ergibt sich für die *Re-Breathing*-Phase ein Wert von $\beta = 0,09 \pm 0,02$.

Bestimmung des CMRO_2 und Normierung auf die Gewebemasse

In Abbildung 15.6 sind die Signalverläufe und zugehörige Fits der Modellgleichungen 14.4 für eine Region weißer und grauer Substanz für $\alpha = 0,27$ und $\beta = 0,09$ dargestellt. Die Werte der Fitparameter CMRO_2 , K_L und K_G sind jeweils in den Schaubildern angegeben (15.6). Durch Variation der Parameter α und β innerhalb der Fehlergrenzen wurde der zugehörige Fehler der CMRO_2 -Quantifizierung bestimmt. Die Werte sind in den Einheiten $\mu\text{mol}/\text{Voxel}\cdot\text{min}$ angegeben und beschreiben die zeitliche Änderung der Stoffmenge an H_2^{17}O pro Voxel.

²Für diesen Wert wurde im Folgenden eine Unsicherheit von 10% angenommen.

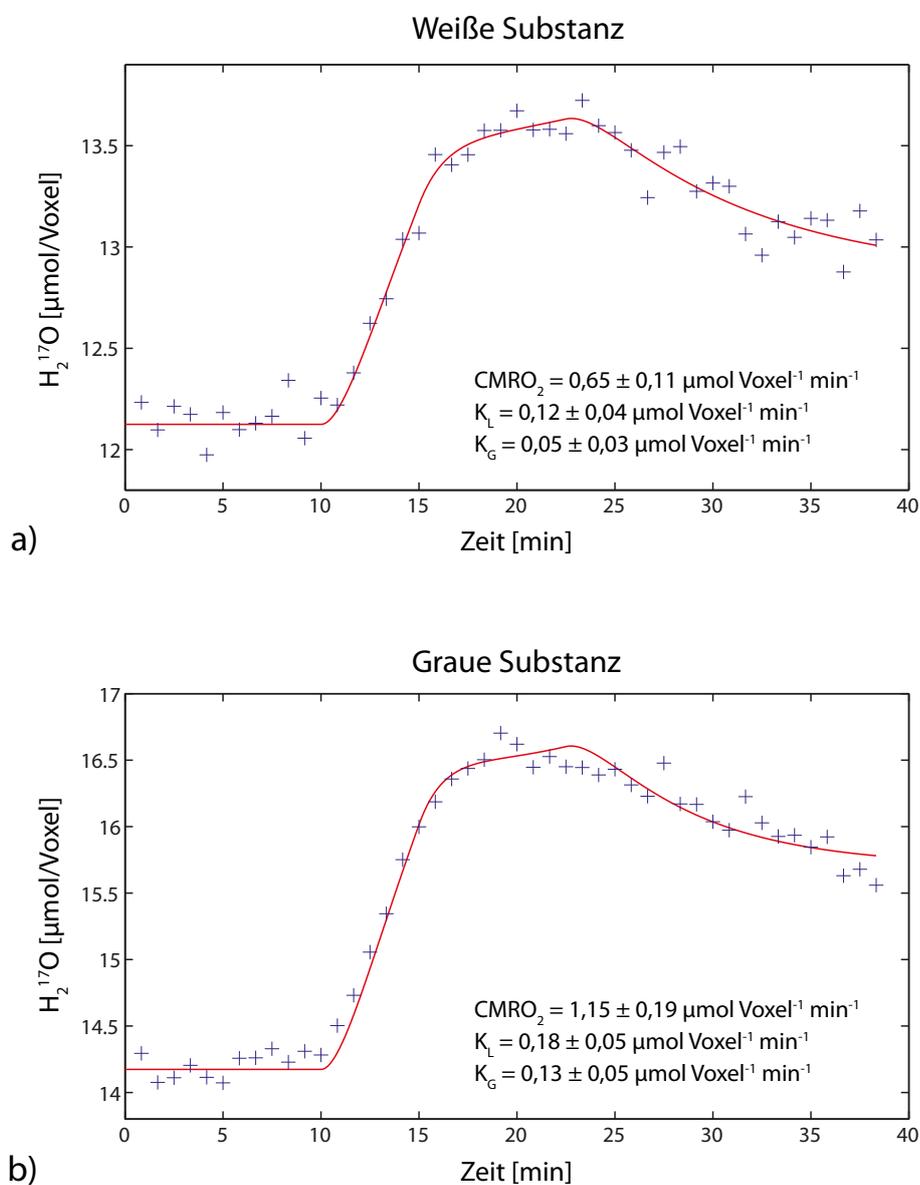


Abb. 15.6: Änderung der Konzentration an $H_2^{17}O$ für eine ROI im Bereich (a) weißer und (b) grauer Substanz. Zusätzlich sind die gefitteten Modellgleichungen 14.4 eingezeichnet. Die Werte, die für die Fitparameter $CMRO_2$, K_L und K_G aus den Modellfunktionen bestimmt wurden, sind jeweils in den Schaubildern angegeben.

Bei der Angabe des CMRO_2 pro Voxel wird noch nicht der dem Sauerstoffumsatz zugrundeliegende Volumenanteil an Gewebe berücksichtigt, d.h. das Intrazellulär volumen. Dieses liegt im Gehirn bei über 80% [Thulborn et al., 1999].

Für die Normierung des CMRO_2 auf die Gewebemasse g_{Gewebe} wurden Literaturwerte für das relative Intrazellulär volumen (IZV) verwendet. Mit Methoden der ^{23}Na -MRT fanden Fleysher et al. [2011] für weiße Substanz $\text{IZV}_{\text{WM}}=91\pm 2\%$ und für graue Substanz $\text{IZV}_{\text{GM}}=81\pm 5\%$. Mit diesen Werten für den Gewebeanteil pro Volumen, der Voxelgröße V_{Voxel} und der durchschnittlichen Dichte von Hirngewebe $\rho = 1,038 \text{ g/ml}$ [Takagi et al., 1981] wurde jeweils die Gewebemasse pro Voxel für weiße und graue Substanz berechnet:

$$m_{\text{Gewebe}} = V_{\text{Voxel}} \cdot \text{IZV} \cdot \rho \quad (15.1)$$

Dieser Ausdruck wurde verwendet, um die Gewebemasse pro Voxel zu bestimmen und damit den CMRO_2 zu normieren. Aus den Ergebnissen aus Abbildung 15.6 ergibt sich damit für den Sauerstoffumsatz pro Gewebe:

$$\text{CMRO}_{2,\text{WM}} = 0,83 \pm 0,14 \frac{\mu\text{mol}}{\text{g}_{\text{Gewebe}} \cdot \text{min}} \quad (15.2)$$

$$\text{CMRO}_{2,\text{GM}} = 1,65 \pm 0,29 \frac{\mu\text{mol}}{\text{g}_{\text{Gewebe}} \cdot \text{min}} \quad (15.3)$$

Somit weist graue Substanz einen um 99% höheren CMRO_2 auf als weiße Substanz. Für die zugehörigen Fitparameter K_L und K_G ergeben sich durch die Normierung die Werte:

$$K_{L,\text{WM}} = 0,15 \pm 0,05 \frac{\mu\text{mol}}{\text{g}_{\text{Gewebe}} \cdot \text{min}} \quad K_{G,\text{WM}} = 0,07 \pm 0,04 \frac{\mu\text{mol}}{\text{g}_{\text{Gewebe}} \cdot \text{min}}$$

$$K_{L,\text{GM}} = 0,26 \pm 0,07 \frac{\mu\text{mol}}{\text{g}_{\text{Gewebe}} \cdot \text{min}} \quad K_{G,\text{GM}} = 0,19 \pm 0,07 \frac{\mu\text{mol}}{\text{g}_{\text{Gewebe}} \cdot \text{min}}$$

Teil V

Diskussion und Zusammenfassung

16 Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war, die Rate des zerebralen Sauerstoffumsatzes (CMRO_2) mit der ^{17}O -MRT lokalisiert zu quantifizieren und damit eine Methode für die nicht-invasive Messung des Sauerstoffmetabolismus am Menschen zu entwickeln. Für die Realisierung dieses Ziels waren einerseits der Aufbau einer HF-Kopfspule zur Detektion von ^{17}O sowie eines effizienten Atemsystems zur Gabe von angereichertem ^{17}O -Gas während der MR-Messung erforderlich. Zum anderen musste die ^{17}O -Bildgebung für dynamische Messungen optimiert und eine mathematische Modellierung des ^{17}O -Signalverlaufs basierend auf einem physiologischen Modell der Verstoffwechslung von Sauerstoff im Gewebe formuliert werden.

16.1 ^{17}O -Birdcage-Spule

Für die Detektion von ^{17}O am 7-T-MR-Tomographen wurde eine vorhandene ^1H -Kopfspule ($\nu_0 = 42,6$ MHz) umgebaut und auf die Resonanzfrequenz von ^{17}O ($\nu_0 = 40,3$ MHz) angepasst. Eine Abschätzung der Sendeffizienz κ (Glg. 9.3) wurde anhand von Vergleichsmessungen mit ^{23}Na -Spulen ähnlicher Bauart und unterschiedlicher Frequenzen im Bereich von 16,8 - 78,6 MHz durchgeführt (Tab. 9.1). Der Vergleich der ^{23}Na -Spulen untereinander zeigte einen deutlichen Anstieg der Referenzspannung mit der Frequenz. Diese Abhängigkeit wurde auch von Collins et al. [1998] beschrieben und lässt sich auf die frequenzabhängige Energieabsorption im Objekt zurückführen [Hoult and Lauterbur, 1979].

Auf Grund dieses Effekts lässt sich die ^{17}O -Spule nur sinnvoll mit der 32,6-MHz- ^{23}Na -Spule vergleichen. Im Rahmen der Messgenauigkeit zeigten beide Spulen identische Eigenschaften ($\kappa=1,00$). Die Ergebnisse lassen somit eine qualitative Einordnung der ^{17}O -Spule zu, wonach diese eine mit kommerziellen Kopfspulen ähnlicher Bauweise vergleichbare Sendeffizienz aufweist. Dabei wird wegen der etwas höheren Frequenz der ^{17}O -Spule (24%) deren Effizienz leicht unterschätzt. Für die ^{23}Na -Spule muss berücksichtigt werden, dass auf Grund der Doppelresonanz ($^1\text{H}/^{23}\text{Na}$) eine etwas niedrigere Sendeffizienz im Vergleich zu einzelresonanten Spulen erwartet wird.

Die Untersuchung der B_1 -Feldhomogenität zeigte eine symmetrische Anregung über das gesamte FOV (Abb. 9.1). Es waren keine dielektrischen Effekte zu beobachten, welche auf Grund der Frequenz ($\nu_0 = 40,3$ MHz) und damit verbundenen Wellenlänge im Körper von $\lambda \approx 80$ cm theoretisch auch nicht erwartet wurden [Jin and Chen, 1997]. Besonders in den transversalen Schichten zeigten sich nur leichte Variationen des Flipwinkels (Abb. 9.1). Wird die Ausdehnung eines menschlichen Kopfes betrachtet, so lagen die Variationen im Bereich des Gehirns bei $\leq 10\%$.

Bei der *In-vivo*-Konzentrationsbestimmung von H_2^{17}O mit der ^{17}O -Bildgebung ist die B_1 -Homogenität von Bedeutung. Werden dafür die Signalintensitäten von Referenzproben innerhalb des FOV verwendet, müssen zusätzliche B_1 -Korrekturmethode angewendet werden [Thulborn et al., 1999]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die *In-vivo*-Konzentration jedoch über die natürliche Häufigkeit als interne Referenz für jedes Voxel separat bestimmt, wodurch die Quantifizierung unabhängig von der B_1 -Homogenität ist [Zhu et al., 2005].

16.2 Bestimmung der ^{17}O -Relaxationszeiten

Zur Charakterisierung und Optimierung der ^{17}O -Bildgebung wurden die Relaxationszeiten von ^{17}O sowohl in Modelllösungen als auch *in vivo* am Menschen gemessen. In Phantommessungen wurden Proben mit H_2O , 0,9% NaCl-Lösung und 2,5% Agarose-Gel untersucht (Tab. 10.1), wobei ähnliche Werte für reines H_2O ($T_1 = 6,7 \pm 0,1$ ms, $T_2 = 5,8 \pm 0,1$ ms) und NaCl-Lösung ($T_1 = 6,8 \pm 0,1$ ms, $T_2 = 5,5 \pm 0,1$ ms) gefunden wurden. Für Agarose-Gel ($T_1 = 5,4 \pm 0,1$ ms, $T_2 = 2,0 \pm 0,1$ ms) wurden insbesondere für T_2 deutlich kürzere Relaxationszeiten als in den Flüssigkeiten gemessen. Dies geht auf die Änderung der Korrelationszeiten auf Grund der Molekülstruktur des Gels [Belton et al., 1988] zurück und wird auch bei ^1H beobachtet [Henkelman et al., 1993]. Der Vergleich mit Literaturwerten für H_2O und NaCl [Fiat et al., 1993; Thelwall et al., 2003] bei verschiedenen Feldstärken (4,7-17,6 T) ergab eine gute Übereinstimmung der Werte. Darüber hinaus zeigt er die Unabhängigkeit der ^{17}O -Relaxationszeiten von der Feldstärke [Zhu et al., 2001], was auf die Quadrupolwechselwirkung als dominierenden Relaxationmechanismus zurückzuführen ist. Für Agarose liegen keine Literaturangaben vor.

Um den Einfluß des ^1H -Kontrastmittels Gd-DTPA auf das ^{17}O -Signal zu untersuchen, wurden die ^{17}O -Relaxationszeiten von NaCl-Lösungen mit verschiedenen Gd-DTPA-Konzentrationen gemessen (Abb. 10.2). Während T_1 nur eine sehr geringe Konzentrationsabhängigkeit aufwies, zeigte T_2 eine starke Abnahme für Gd-DTPA-Konzentrationen von 1 mmol/l und darüber. In der klinischen Praxis wird Patienten Gd-DTPA in einer Konzentration von 0,5 mol/l mit einer Dosierung von 0,2 ml/kg verabreicht. Bei einem Patienten mit 80 kg Körpermasse und einem durchschnittlichen Blutvolumen von 4,5 l [Klinke et al., 2010] entspricht dies einer maximalen Gd-DTPA-Konzentration im Blut von 1,8 mmol/l. Da das Kontrastmittel jedoch sehr schnell in den Extrazellulärraum ausgespült wird und zwischen einer Kontrastmittelgabe und ^{17}O -Untersuchung einige Minuten vergehen, kann ein Einfluß auf das Kontrastverhalten von ^{17}O vernachlässigt werden.

In *In-vivo*-Experimenten wurden an 10 gesunden Probanden die T_1 - und T_2 -Zeiten des Kopfes global bestimmt (Tab. 10.2). Dabei wurden über alle Probanden gemittelte Werte von $T_1 = 5,8 \pm 0,2$ ms und $T_2 = 3,5 \pm 0,3$ ms gefunden. Auf Grund der nicht-selektiven Detektion stellen diese Werte die mit der Konzentration gewichteten Mittelwerte aller ^{17}O -Kompartimente des Kopfes dar. In den Daten ist somit eine starke Gewichtung des CSF-Signals enthalten. Neben den nicht-selektiven Messungen wurden T_2^* -Parameterkarten des Kopfes gemessen (Abb. 10.4). Aus diesen Daten wurde die T_2^* -Relaxationszeit von Hirngewebe zu $T_2^* = 2,0 \pm 0,2$ ms bestimmt. Eine Separation zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz war wegen der räumlichen Auflösung von $\Delta V = (6,7 \text{ mm})^3$ nicht möglich. In der Literatur existiert lediglich eine Angabe von ^{17}O -Relaxationszeiten im menschlichen Kopf ($T_1 = 5,5 \pm 0,1$ ms, $T_2 = 4,3 \pm 0,3$ ms, $T_2^* = 2,4 \pm 0,1$ ms, Zhu et al. [2003]), spektroskopisch gemessen bei $B_0 = 7$ T. Die gemessenen Relaxationszeiten zeigen eine gute Übereinstimmung mit diesen Literaturwerten.

Neben den Kopfmessungen wurden die Relaxationszeiten an Muskelgewebe bestimmt ($T_1 = 4,0 \pm 0,2$ ms, $T_2 = 2,4 \pm 0,1$ ms). Die Zeiten lagen etwa 30% unter den Werten des Kopfes. In der Literatur finden sich keine Angaben zu den ^{17}O -Relaxationszeiten in Muskelgewebe. Bei ^1H jedoch wird im Vergleich der beiden Gewebearten ein ähnlicher Effekt beobachtet [Stanisz et al., 2005].

Für alle Messungen wurden mono-exponentielle Fitmodelle verwendet, die eine sehr gute Approximation der Messwerte lieferten ($R^2 > 0,999$). Während für Flüssigkeiten ($\omega_0\tau_c \ll 1$) mono-exponentielle Relaxation erwartet wird, kann bei Agarose-Gel oder *in vivo* auf Grund längerer Korrelationszeiten multi-exponentielle Relaxation auftreten. Für ^{17}O mit $I = 5/2$ besteht die Zerfallsfunktion bei quadrupolarer Relaxation aus der Summe dreier Exponentialterme mit unterschiedlichen Wichtungsfaktoren, die von der Korrelationszeit abhängen [Hubbard, 1970]. Für T_1 dominiert für alle τ_c ein Exponentialterm, so dass ein multi-exponentieller Signalabfall selbst bei quadrupolarer Relaxation innerhalb der Messgenauigkeit nicht aufgelöst werden kann [Bull et al., 1979]. Für T_2 jedoch ergeben sich für längere τ_c drei Exponentialterme, deren Gewichtungsfaktoren von ähnlicher Größenordnung sind, so dass hier theoretisch ein multi-exponentieller Signalabfall auftreten könnte. Ein solches Signalverhalten wurde in den Messungen dieser Arbeit jedoch weder im Phantom noch *in vivo* beobachtet. Im Gegensatz zu ^{23}Na ($I = 3/2$), für das bi-exponentielle Relaxation *in vivo* nachgewiesen wurde [Boada et al., 1994], existieren für ^{17}O in der Literatur keine Untersuchungen zu multi-exponentieller Relaxation im Gewebe. Für die durchgeführten Experimente gilt somit, dass sich der gemessene Signalzerfall im Bereich der Messgenauigkeit durch mono-exponentielle Relaxation beschreiben lässt.

16.3 Optimierung des SNR der ^{17}O -Bildgebung unter SAR-Beschränkungen

An klinischen MR-Tomographen gelten für die Deposition von HF-Leistung (SAR) gesetzliche Grenzwerte [Directive2004/40/EC, 2004]. Diese müssen bei der Wahl der Bildgebungsparameter berücksichtigt werden und führen dazu, dass insbesondere die Repetitionszeit TR , der Anregungswinkel θ und die Pulslänge τ nicht mehr unabhängig voneinander variiert werden können. Somit müssen bei einer Optimierung der Signalanregung zusätzlich die Abhängigkeiten zwischen diesen Größen berücksichtigt werden.

Um das SNR der ^{17}O -Bildgebung zu optimieren, wurden Simulationen der 3D-DAPR-Sequenz (Kap. 6.3.2) durchgeführt, die die SAR-Begrenzungen berücksichtigen (Abb. 11.2). Dabei wurde nach einer Methode von Stobbe und Beaulieu [2008] vorgegangen, mit der bereits für die ^{23}Na -Bildgebung ein SNR-Gewinn erreicht wurde [Watts et al., 2011]. Die Simulationen zeigen, dass für das maximale SNR das TR minimiert werden muss. Für die Pulslänge ist abhängig von der T_2^* -Zeit ein Wert von ca. 1 ms optimal. Insbesondere konnte gezeigt werden, dass lange Pulsdauern ($\tau > 1,5$ ms), wie sie für die ^{17}O -Bildgebung bei 9,4 T verwendet wurden [Atkinson and Thulborn, 2010], bei 7 T suboptimal sind.

Die Simulationsergebnisse wurden qualitativ auch in Phantommessungen bestätigt, wobei die relativen Signalverläufe Abweichungen von den theoretischen Werten zeigten. Diese Unterschiede werden darauf zurückgeführt, dass die Simulationen auf der Beschreibung des Signalverhaltens durch die FLASH-Gleichung (Glg. 2.20) basieren und somit keine Relaxationseffekte während des Anregungspulses berücksichtigt werden, was der Bedingung $\tau \ll T_1, T_2$ entspricht. Auf Grund der schnellen Relaxation von ^{17}O trifft diese Bedingung, insbesondere für lange Pulsdauern, jedoch nicht mehr uneingeschränkt zu. Daher wird erwartet, dass sich Abweichungen der berechneten Signalintensitäten auf Grund einer unvollständigen Signalanregung ergeben [Carl et al., 2010].

Trotz Vernachlässigung von Relaxationseffekten während des HF-Pulses wurde das qualitative Signalverhalten korrekt wiedergegeben. Die Abweichung in der Position des optimalen Wertes für τ entspricht lediglich einem Unterschied im relativen SNR von unter 2%, so dass durch die Simulationen mit ausreichender Genauigkeit die optimale Parameterkombination von $TR_{\text{opt}} = \min$ und $\tau_{\text{opt}} = 0,9 \pm 0,2$ ms bestimmt werden konnten.

16.4 *Bit-reversal*-Akquisition zur Rekonstruktion radialer ^{17}O -Daten mit variabler Zeitauflösung

Für die Detektion des ^{17}O -Signalverlaufs während eines Inhalationsexperiments ist die dynamische Datenaufnahme notwendig. Meist ist dabei eine *A-priori*-Abschätzung der optimalen Kombination von zeitlicher Auflösung und erreichbarem SNR schwierig zu treffen. Aus diesem Grund wurde ein *Bit-reversal*-Verfahren zur Umsortierung der Akquisitionsreihenfolge in der 3D-DAPR-Sequenz implementiert, das erlaubt, die Bilddaten retrospektiv mit einer variablen Zeitauflösung zu rekonstruieren. Dies wird durch eine Permutation der ursprünglichen Akquisitionsreihenfolge der Projektionen mit Hilfe der *Bit-reversal*-Operation [Gold and Rader, 1969] erreicht. Hierdurch wird eine quasi-zufällige Reihenfolge der Abtastung nach Art der *van der Corput*-Folge [van der Corput, 1935] erzeugt, bei der aufeinanderfolgende Elemente einen möglichst großen Abstand zu den übrigen besitzen.

In Simulationen und Phantommessungen wurde das *Bit-reversal*-Verfahren mit der sequenziellen Akquisitionsmethode verglichen (Abb. 12.1 und 12.2). Die Ergebnisse zeigen, dass das SNR unabhängig von der Anzahl der Projektionen für beide Methoden identisch ist. Bei der *Bit-reversal*-Methode wurden besonders für niedrige Projektionszahlen von $P \leq 8000$, was nach dem Nyquist-Kriterium einer Überabtastung des Objekts um den Faktor 3-4 entspricht, stärkere Artefakte in Bereichen ausserhalb des Objekts beobachtet. Dies lässt sich darauf zurückführen, dass als Folge des *Bit-reversal*-Verfahrens die Projektionen für einen Datensatz nicht mehr vollständig isotrop verteilt im k -Raum vorliegen, sondern abhängig von der Gesamtzahl an Projektionen und der für den Datensatz gewählten Teilmenge Abweichungen davon aufweisen. Diese können dazu führen, dass das Nyquist-Kriterium an einigen Stellen nicht mehr erfüllt wird und partiell Unterabtastung auftritt, die inkohärente Artefakte verursacht [Barger et al., 2002]. Wird die Anzahl an Projektionen erhöht ($P \geq 12000$), nehmen die Artefakte ab und in den Bilddaten lässt sich kein Unterschied mehr erkennen.

Um bei der *In-vivo*- ^{17}O -Bildgebung Daten mit ausreichendem SNR bei gegebener Auflösung zu akquirieren, sind in der Regel deutlich mehr Projektionen notwendig als das Nyquist-Kriterium für die Abtastung des Objekts erfordert, d.h. es tritt Überabtastung auf. Somit stellt nicht Unterabtastung, sondern das erreichbare SNR den limitierenden Faktor bei der ^{17}O -MRT dar. Für die *In-vivo*-Anwendung der *Bit-reversal*-Methode wird daher kein signifikanter Unterschied im Vergleich zur sequenziellen Akquisition erwartet.

Durch die geänderte Abfolge der Gradientenschaltung bei der *Bit-reversal*-Akquisition können verstärkt Wirbelströme auftreten. In den Messungen waren jedoch keine Unterschiede im Vergleich zur sequenziellen Akquisition zu beobachten. Von Song et al. [2001] wurden in ^1H -Aufnahmen mit ähnlichen Gradientensprüngen, bei denen Wirbelstrom-

effekte auf Grund des 7,4-fach höheren gyromagnetischen Verhältnisses im Vergleich zu γ von ^{17}O deutlich stärker ausfallen, ebenfalls keine solchen Effekte beobachtet, weshalb dies auch für ^{17}O nicht erwartet wurde. Auch die Untersuchung der zeitlichen Stabilität der *Bit-reversal*-Daten für aufeinanderfolgende Datensätze zeigte äquivalente Ergebnisse zur sequenziellen Abtastung.

Somit ist die *Bit-reversal*-Methode eine Technik zur Aufnahme von ^{17}O -Radialdaten mit variabler zeitlicher Auflösung, die bei Unterabtastung ein erhöhtes Artefaktniveau aufweist, bei ausreichender Überabtastung des Objekts jedoch keine Unterschiede der Bildqualität im Vergleich zur sequenziellen Akquisition zeigt.

In der Literatur wurde der *Bit-reversal*-Algorithmus mehrfach in 2D-Anwendungen für die ^1H -MRT verwendet [Song et al., 2001; Theilmann et al., 2004], wobei in diesen Fällen die Permutation lediglich auf die Akquisitionsreihenfolge von Untermengen an Projektionen angewendet wurde, die für sich genommen wiederum sequenziell akquiriert wurden. Als Alternative zum *Bit-reversal*-Ansatz kann eine quasi-zufällige Verteilung der Projektionen sowohl für den 2D-Fall [Winkelmann et al., 2007] als auch für den 3D-Fall [Chan et al., 2009] mit Hilfe des Goldenen Winkels erreicht werden.

16.5 *In-vivo*- ^{17}O -Bildgebung bei natürlicher Häufigkeit

Die MR-Bildgebung mit ^{17}O stellt auf Grund der niedrigen Sensitivität und Konzentration sowie der kurzen Relaxationszeiten eine Herausforderung dar. Hohe Magnetfelder und spezielle Auslesetechniken sind eine Voraussetzung, um ^{17}O zur MR-Bildgebung nutzen zu können. Da bei der ^{17}O -MRT der Sauerstoff des H_2^{17}O -Moleküls detektiert wird (4.2), entspricht die Signalinformation abgesehen von Relaxationseffekten der Spindichte der Wassermoleküle und damit näherungsweise der ^1H -MRT. Funktionelle Informationen lassen sich erst durch die Verwendung von angereichertem ^{17}O als Tracer ableiten, wobei die hohen Kosten des Isotops neben der geringen MR-Sensitivität eine weitere Hürde für die *In-vivo*-Anwendung darstellen, so dass nur wenige Daten zur ^{17}O -Bildgebung am Menschen existieren. In dieser Arbeit wurde die ^{17}O -MRT bei $B_0 = 7\text{ T}$ am Kopf und am Unterschenkel von gesunden Probanden durchgeführt. Hierzu wurde eine von Nagel et al. [2009] entwickelte Radialsequenz für die Detektion von ^{17}O optimiert.

Es konnte gezeigt werden, dass in 10 min das gesamte Kopfvolumen mit einer nominellen räumlichen Auflösung von $(5\text{ mm})^3$ aufgenommen werden kann (Abb. 13.1). Die Daten lassen eine eindeutige Abgrenzung von Regionen wie den Ventrikeln und dem Kleinhirn zu und bieten eine Auflösung, wie sie in ^{15}O -PET-Messungen erreicht wird [Ibaraki et al., 2008]. Mit einem SNR von über 20 zeigen die Daten eine gute Signalqualität. In der Literatur existieren nur wenige Angaben zur ^{17}O -Bildgebung am Menschen. Fiat et al. [1993; 2004] zeigten in Machbarkeitsstudien die ersten ^{17}O -Aufnahmen des menschlichen Kopfes bei 1,5 T, doch nur Atkinson et al. [2008] stellten bislang Daten vor, in denen einzelne Hirnregionen abgrenzbar waren ($\Delta V = (7,4\text{ mm})^3$, $B_0 = 9,4\text{ T}$). Über Anwendungen der ^{17}O -Bildgebung am Menschen bei $B_0 = 7\text{ T}$ sind keine Angaben bekannt.

Eine Folge der schnellen transversalen Relaxation von ^{17}O ist eine Verbreiterung der PSF der Akquisition, wodurch die reale Auflösung abnimmt. Für die 3D-Radialsequenz wurde

von Rahmer et al. [2006] gezeigt, dass die Halbwertsbreite (engl. *full width at half maximum*, FWHM) der PSF für ein kugelförmiges k -Raumvolumen unabhängig von der Relaxation und Auslesebandbreite 1,59 Pixel beträgt. Dies entspricht im Vergleich zu einem quaderförmigen k -Raumvolumen ($\text{FWHM}_{\text{sinc}} = 1,21$ Pixel) einer Erhöhung um 31%. Wird zusätzlich der T_2^* -Zerfall während der Signalakquisition und die Hanning-Filterung berücksichtigt, die bei den *In-vivo*-Aufnahmen des Kopfes verwendet wurde, erhöht sich die FWHM auf 2,64 Pixel.

Dieser Effekt ließe sich durch kürzere Auslesezeiten reduzieren, was jedoch zur Verringerung des SNR führt. Somit stellt die Wahl der Auslesezeit einen Kompromiss zwischen Verlust an räumlicher Auflösung und erreichbarem SNR dar [Atkinson et al., 2011]. Anhand von Simulationen der PSF eines punktförmigen Objekts mit T_2^* -Zerfall konnte gezeigt werden, dass für *In-vivo*-Messungen des Kopfes mit der 3D-DAPR-Sequenz Auslesezeiten von $T_{\text{RO}} = 4,0 - 6,2$ ms optimal sind [Hoffmann et al., 2011].

Da die ^{17}O -Bildgebung für die Quantifizierung des Sauerstoffumsatzes verwendet wird, ist die korrekte Bestimmung der *In-vivo*-Konzentrationen von H_2^{17}O wichtig. Anhand der Kopfaufnahmen bei natürlicher Häufigkeit wurde überprüft, ob das Kontrastverhalten von ^{17}O in weißer Hirnsubstanz (Gewebekompartiment) und CSF (Flüssigkeitskompartiment) übereinstimmt. Auf Grund unterschiedlicher Korrelationszeiten in den Kompartimenten lässt sich nicht ausschließen, dass in Gewebe multi-exponentielle Relaxation zu einer Änderung des Kontrastverhaltens des ^{17}O -Signals führt [Bull et al., 1979]. Der Vergleich der korrigierten Signalintensitäten lieferte identische Ergebnisse für beide Kompartimente. Bereits bei der Bestimmung der Relaxationszeiten wurden keine Effekte quadrupolarer Relaxation nachgewiesen, so dass diese Messungen noch einmal bestätigen, dass sich das Signalverhalten innerhalb der Messgenauigkeit durch mono-exponentielle Relaxation beschreiben lässt.

Flüssigkeitsunterdrückte ^{17}O -Bildgebung

In der ^1H -Bildgebung werden häufig Techniken zur Präparation der Magnetisierung verwendet, die das Signal von freien Flüssigkeiten selektiv unterdrücken [Hajnal et al., 1992b]. Auf Grund der schnellen Relaxation von ^{17}O sind diese Techniken für die ^{17}O -Bildgebung nur begrenzt anwendbar, weshalb in dieser Arbeit eine alternative Methode zur Flüssigkeitsunterdrückung bei ^{17}O verwendet wurde.

Um in den ^{17}O -Daten den Signalanteil des Hirngewebes, das für den Sauerstoffumsatz verantwortlich ist, stärker zu gewichten und damit Signalanteile von Blut oder CSF zu minimieren, wurde eine Differenzbildmethode angewendet [Essig et al., 2000]. Mit dem Verfahren gelang eine vollständige Unterdrückung des CSF-Signals in den *In-vivo*-Daten und es wurde eine starke Gewichtung des Hirngewebes erreicht (Abb. 13.3). Hierfür war die Aufnahme zweier Datensätze mit unterschiedlichen Echozeiten notwendig [Nagel et al., 2011]. Auf Grund des schnellen Signalzerfalls von ^{17}O war es nicht möglich, beide Echozeiten innerhalb eines TR -Intervalls auszulesen, so dass zwei Einzelmessungen durchgeführt werden mussten. Der geringe Unterschied in den T_2^* -Zeiten von CSF und Hirngewebe führt dazu, dass bei der Methode auch die Signalintensität des Hirngewebes um mehr als 80% vermindert wird.

Auf Grund der geringen MR-Sensitivität von ^{17}O muss man folgern, dass die Methode zur Unterdrückung des Flüssigkeitssignals zwar theoretisch durchführbar ist und eine gute Unterdrückung von CSF liefert, jedoch für die Bestimmung des CMRO_2 über eine dynamische Messung eine zu geringe Signalstärke liefert und zu lange Akquisitionszeiten erfordert, um in der Praxis einsetzbar zu sein.

Bildrekonstruktion von Mehrkanal-Daten

Für die ^{17}O -Bildgebung bei natürlicher Häufigkeit wurde neben der ^{17}O -Birdcage-Spule auch eine neu entwickelte 30-Kanal-Kopfspule [Meise et al., 2011] verwendet (Abb. 13.4). Bei der Mehrkanal-Rekonstruktion stellt sich bei Daten mit niedrigem SNR das Problem der optimalen Kombination der Einzelspulendaten. Wird die *Sum-of-Squares*-Methode (SoS) verwendet [Roemer et al., 1990], die im Fall von hohem SNR eine näherungsweise optimale Lösung liefert [Larsson et al., 2003], kommt es bei niedrigem SNR zu einer starken Erhöhung des Rauschens in Gebieten ohne MR-Signal [Constantinides et al., 1997]. Dieser Effekt tritt auf, da in jedem Bildpixel nur die Magnitudeninformation verwendet und aufsummiert wird und sich das Rauschen somit konstruktiv überlagert. Dies führt zu hohen SNR-Einbußen im Vergleich zur optimalen Kombination der Einzelspulendaten, bei der die Phaseninformation beibehalten und Rauschbeiträge komplex addiert werden [Roemer et al., 1990].

Um bei der Mehrkanal-Bildgebung mit ^{17}O eine SNR-optimale Bildrekonstruktion zu erreichen, wurde der *Adaptive Combine*-Algorithmus (AC) von Walsh et al. [2000] implementiert. In *In-vivo*-Messungen konnte eine signifikante Verbesserung der Bildqualität durch die Verwendung des AC-Algorithmus im Vergleich zum SoS-Verfahren gezeigt werden. Für einen quantitativen Vergleich beider Rekonstruktionsmethoden wurde das SNR jeweils pixelweise mit Hilfe der *Pseudo Multiple Replica*-Methode bestimmt [Robson et al., 2008]. Ein solcher pixelbasierter Ansatz war notwendig, da durch die nicht-lineare Kombination der Einzelspulendaten das Rauschen in verschiedenen Pixeln unterschiedlich gewichtet wird und somit die Rauschamplitude ortsabhängig wird [Constantinides et al., 1997]. Ohne eine Korrektur des systematischen Fehlers, der durch die Summation der Rauschbeiträge in den SoS-Daten ein höheres, „scheinbares“ SNR erzeugt, konnte mit dem AC-Verfahren im Mittel ein SNR-Gewinn von 15-20% erreicht werden. Dieser Werte kann als untere Grenze für den SNR-Zuwachs betrachtet werden. Wird das Untergrundsignal von den SoS-Daten subtrahiert, liefert der AC-Algorithmus eine SNR-Gewinn von bis zu 300%.

Auf Grund der Ortsabhängigkeit des Rauschens und der intrinsischen Rauschverstärkung durch die Betragsbildung bei der SoS-Methode ist ein quantitativer Vergleich beider Verfahren schwierig. Die Bilddaten zeigen jedoch eindeutig, dass durch den AC-Algorithmus eine enorme Verbesserung der Bildqualität und des Kontrasts besonders in Bereichen mit niedrigem SNR erreicht wird.

16.6 Quantifizierung des zerebralen Sauerstoffumsatzes (CMRO₂) durch ein Inhalationsexperiment mit ¹⁷O₂

In dieser Arbeit wurde ein Inhalationsexperiment mit ¹⁷O₂ an einem gesunden Probanden durchgeführt. Hierfür wurde ein spezielles Atemsystem entwickelt, mit dem das Gas während der MR-Messung verabreicht werden konnte. Darüber hinaus wurde, ausgehend von den Arbeiten von Atkinson und Thulborn [2010], ein mathematisches Modell abgeleitet, welches die zeitliche Änderung der H₂¹⁷O-Konzentration in den verschiedenen Phasen des Experiments beschreibt und mit dem der CMRO₂ für weiße und graue Substanz absolut quantifiziert werden konnte.

Atemsystem zur ¹⁷O-Gabe

Die Verwendung von angereichertem ¹⁷O-Gas als MR-Tracer stellt auf Grund der hohen Kosten des Isotops besondere Anforderungen an die Methode zur Verabreichung des Gases. Klinische Beatmungssysteme, wie sie in der Intensivmedizin eingesetzt werden, sind für diese Anwendung nicht geeignet, da sie im Vergleich zu den verwendeten ¹⁷O-Mengen (1-5l) mit viel größeren Volumen und damit auch größeren Gasverlusten arbeiten.

In der Literatur ist lediglich ein dediziertes ¹⁷O-Atemsystem beschrieben [Baumgardner et al., 2008], welches für CMRO₂-Messungen am Schwein mit Hilfe der indirekten ¹⁷O-Nachweismethode eingesetzt wurde [Taylor et al., 2004; Mellon et al., 2009]. Das ¹⁷O-Gas wird dabei vor der Messung in Gasbeutel abgefüllt und in das Atemsystem eingebracht. Dieses arbeitet mit peristaltische Pumpen, die den Atemvorgang assistieren und den Gasfluss über mehrere Ventile zwischen ¹⁷O und Raumluft umschalten. Für die Ansteuerung ist eine eigene Steuersoftware notwendig, die die Pumpen und Ventile kontrolliert. Abgeatmetes Restgas kann bei diesem System durch Umleitung in Gasbeuteln gespeichert werden.

Primäres Ziel der Entwicklung eines Atemsystems für die Anwendung am Menschen war das effiziente Einbringen des Gases in den Stoffwechsel. Dabei sollte vermieden werden, dass Restgas in Toträumen oder durch Verdünnung in großen Volumen verloren geht. Durch Verwendung einer gepulsten ¹⁷O-Gabe und zusätzlich eines Rückatemsystems konnte eine sichere und komfortable ¹⁷O-Versorgung erreicht werden. Das entwickelte System erlaubt die freie Atmung des Patienten durch Mund und Nase, wobei erst bei vollständiger Mundatmung die Inspiration nicht mehr korrekt vom DODS detektiert wird und damit kein Gaspuls ausgelöst wird. Durch die direkte Verbindung des ¹⁷O₂-Druckzylinders mit dem DODS ist kein Umfüllen des teuren Gases in Spritzen oder Behälter erforderlich, wodurch das Risiko von Gasverlusten durch Lecks oder falsche Handhabung minimiert wird.

Da das DODS nicht im Magnetraum betrieben werden konnte, mussten lange Schlauchverbindungen (> 10 m) verwendet werden. Die Funktionalität des Aufbaus wurde zuvor anhand von Messungen der Pulsdauern und Volumen sichergestellt. Dabei zeigten sich keine signifikanten Abweichungen durch die erhöhte Schlauchlänge [Begovatz, 2010]. Das Volumen der Zuleitungen zum Patienten wurde durch die Verwendung dünner Schlauchdurchmesser minimiert ($V \approx 140$ ml).

Durch die gepulste Gasabgabe können selbst kleine $^{17}\text{O}_2$ -Mengen (< 150 ml) in kontrollierter Weise verabreicht werden. So kann die Messung gegebenenfalls vorzeitig abgebrochen werden ohne Restgas zu verlieren, da jeweils nur die Schlauchverbindung zwischen DODS und Patienten mit angereichertem $^{17}\text{O}_2$ gefüllt ist. Das gesamte System besteht, abgesehen von dem pneumatischen Ventil und Behälter des CO_2 -Absorbers, aus kommerziellen, medizinischen Komponenten für die Patientenbeatmung und ist damit biokompatibel.

Das Rückatemsystem ist durch eine Atemmaske mit dem Patienten verbunden. Hier können Gaslecks an der Abdichtung der Maske entstehen. Da jedoch das angereicherte Gas über die Nasenbrille direkt in die Nase des Patienten abgegeben wird, besteht die Wahrscheinlichkeit eines Gasverlust lediglich für die im Rückatemsystem befindliche Gasmenge. Diese weist eine $^{17}\text{O}_2$ -Anreicherung auf, die sich aus der abgeatmeten Menge an $^{17}\text{O}_2$ ergibt und viel niedrigere ist als der Anreicherungsgrad der $^{17}\text{O}_2$ -Pulse. Um die Dichtigkeit der Maske sicherzustellen, wurde diese mit einem Kopfband fixiert. Selbst bei einem geringen Gasverlust an der Dichtung der Maske, war keine signifikante Änderung der absorbierten ^{17}O -Menge im Körper zu erwarten. Dies bestätigt auch die folgende Abschätzung der absorbierten Gasmenge.

Um die Effizienz der $^{17}\text{O}_2$ -Gabe abzuschätzen, wurde der theoretische Anstieg der H_2^{17}O -Menge im Körper berechnet. Bei natürlicher Häufigkeit beträgt die *In-vivo*- H_2^{17}O -Stoffmenge bei einem Körpergewicht von $m = 80$ kg und einem relativen Wassergehalt von $70 \pm 5\%$ [Klinke et al., 2010] $N_{\text{H}_2^{17}\text{O}} = 1,15 \pm 0,08$ mol. Die Gabe von $V_{17\text{O}} = 1,54 \pm 0,24$ l (Kap. 15.2), das $N_{17\text{O}_2} = 0,14 \pm 0,03$ mol beim idealen Gas entspricht, führt somit bei vollständiger Verstoffwechslung zu Wasser zu einer relativen Erhöhung der H_2^{17}O -Menge um $12 \pm 2\%$. Aus dem Fit des gemessenen Signalverlaufs (Abb. 15.6) für $t \rightarrow \infty$ ergibt sich für weiße Substanz eine Erhöhung von 7%. Wird berücksichtigt, dass ein Teil des H_2^{17}O durch chemische Reaktionen, beispielsweise während des Citratzyklus, umgewandelt wird [Atkinson and Thulborn, 2010] und damit nicht mehr detektierbar ist sowie eine Restmenge an $^{17}\text{O}_2$ auf Grund der Verdünnung immer im Atemsystem zurückbleibt, stimmen die Werte gut mit den theoretischen Erwartungen überein. Dies zeigt die hohe Effizienz der $^{17}\text{O}_2$ -Gabe mit dem entwickelten Atemsystem.

Neben der Gabe von ^{17}O in Gasform wurden auch alternative Verabreichungsformen mit angereicherten Perfluorcarbonen in Tierexperimenten erprobt [Arai et al., 1989]. Bis heute existieren jedoch keine zugelassenen Verbindungen, mit denen dieses Verfahren am Menschen eingesetzt werden könnte.

Analyse des Signalanstiegs unter $^{17}\text{O}_2$ -Atmung

Die Signaländerungen während des Inhalationsexperiments wurden in einer transversalen Schicht oberhalb der Ventrikel ausgewertet (Abb. 15.4). Bei einer nominellen Auflösung von $\Delta V = (9,4 \text{ mm})^3$ kommt es dabei verstärkt zu Partialvolumeneffekten. Hierdurch werden besonders die Signale kleiner Strukturen, wie in Bereichen grauer Substanz, deren Ausdehnung unter $0,5$ mm liegt [Kochunov et al., 2011], durch andere Signalbeiträge innerhalb des Voxels, speziell von CSF, falsch eingeschätzt. Der Einfluß der Partialvolumeneffekte für weiße Substanz ist gering, da diese ein größeres Volumen einnimmt und somit besser abgrenzbar ist.

Die relative Signaländerung in weißer und grauer Substanz zeigte deutliche Unterschiede. Graue wies gegenüber weißer Substanz einen etwa 40% höheren Signalanstieg auf, was auf Grund der 2,5-fach höheren Durchblutung (engl. *cerebral blood flow*, CBF) und des 2,6-fach höheren CMRO₂ zu erwarten war [Leenders et al., 1990]. Zusätzlich wurde ein Zeitversatz von einem Datenpunkt entsprechend $\Delta t = 50$ s zwischen dem Signalanstieg in grauer und weißer Substanz beobachtet. Dieser ließ sich jedoch nicht für alle untersuchten ROIs reproduzieren. Es kann daher nur spekuliert werden, dass ein solcher Effekt aus der geringeren Durchblutung von weißer im Vergleich zu grauer Substanz herrührt, was zu einer späteren Verstoffwechslung des ¹⁷O₂ führt. Ob es sich hierbei um einen signifikanten Effekt handelt, muss in weiteren Experimenten geklärt werden.

Die Daten wurden vor der Analyse des Signalanstiegs um einen systematischen Signaldrift korrigiert (Abb. 15.3). Dieser Effekt wurde auch in Phantommessungen beobachtet und wird auf thermische Ursachen zurückgeführt. Es ist bekannt, dass durch die Erwärmung von Komponenten der Spule und der Gradientenspulen des MR-Tomographen die Signalintensität bei langen Messungen leicht variieren kann [Smith et al., 1999; Lange et al., 2011], so dass eine Korrektur notwendig wird.

H₂¹⁷O-Konzentrationsbestimmung

Der direkte Nachweis des ¹⁷O-Signals erlaubt die Quantifizierung des Sauerstoffumsatzes in absoluten Einheiten von mol/min [Zhu et al., 2005]. Hierfür ist die Bestimmung der *In-vivo*-Konzentrationen von H₂¹⁷O notwendig. Es wurde gezeigt, dass das ¹⁷O-Signal proportional zur Konzentration von H₂¹⁷O ist (Abb. 15.1), so dass durch Bestimmung der Konzentrationsgeraden für das betrachtete Volumen die Veränderung der H₂¹⁷O-Konzentration quantifizierbar ist.

Es existieren verschiedene Methoden, um aus den ¹⁷O-Signalintensitäten im Gehirn H₂¹⁷O-Konzentrationen zu bestimmen. Atkinson und Thulborn [2010] verwenden eine Methode, die für Konzentrationsbestimmung von Natrium entwickelt wurde [Thulborn and Ackerman, 1983; Christensen et al., 1996]. Dabei wird in einer separaten Kalibrationsmessung an einem Phantom mit unterschiedlichen H₂¹⁷O-Anreicherungen die Konzentrationsgerade festgelegt und auf die Daten der *In-vivo*-Messung angewendet. Diese Methode benötigt jedoch Korrekturen der B_1 - und B_0 -Inhomogenitäten und birgt auf Grund der getrennten Kalibrations- und Probandenmessung zusätzliche Fehlerquellen. Diese können zum Beispiel aus den unterschiedlichen Beladungen der Spule bei den getrennten Messungen entstehen.

In dieser Arbeit wurde eine Einpunktkalibration verwendet, die abhängig vom Wassergehalt des betrachteten Volumens die Signalintensität vor der ¹⁷O-Gabe auf die natürliche Häufigkeit an H₂¹⁷O normiert (Glg. 8.2). In Bereichen mit niedrigem SNR kann diese Methode auf Grund des Rauschens zu Fehlern in der Bestimmung der Signalintensität führen [Miller and Joseph, 1993]. Da jedoch das SNR in den dynamischen Bilddaten des Inhalationsexperiments im Bereich des Gehirns bei durchschnittlich 16 lag, beträgt der durch das Rauschen verursachte Fehler < 0,5% [Gudbjartsson and Patz, 1995] und kann vernachlässigt werden.

Dieses Verfahren setzt allerdings voraus, dass die natürliche Häufigkeit von ^{17}O bekannt und konstant ist. Wird die Messung innerhalb kurzer Zeit wiederholt, führt diese Annahme jedoch zu Fehlern in der Konzentrationsbestimmung. Fiat et al. [Fiat et al., 2004] konnten zeigen, dass die H_2^{17}O -Konzentration innerhalb von drei Wochen nach einem Inhalationsexperiment am Menschen wieder auf den Wert der natürlichen Häufigkeit zurückgegangen ist. Daher lässt sich annehmen, dass die Unsicherheit, die sich aus Abweichungen der H_2^{17}O -Konzentration von der natürlichen Häufigkeit ergibt, vernachlässigbar sind, falls in den Wochen zuvor keine $^{17}\text{O}_2$ -Gabe stattgefunden hat.

Die größte Unsicherheit bei dieser Art der H_2^{17}O -Konzentrationsbestimmung ist die Quantifizierung des relativen Wassergehalts des betrachteten Volumens. In dieser Arbeit wurden für weiße und graue Substanz jeweils Literaturwerte verwendet [Whittall et al., 1997]. Für eine voxelweise Konzentrationsbestimmung wäre es notwendig, diesen Parameter in einer orts aufgelösten Messung zu quantifizieren, wofür Methoden der ^1H -Bildgebung eingesetzt werden können [Neeb et al., 2008].

Abschätzung des ^{17}O -Anreicherungsgrades α und β

Der Anreicherungsgrad der Atemluft mit ^{17}O , d.h. der Anteil an ^{17}O an der Gesamtsauerstoffkonzentration, geht als konstanter Parameter in die Modellgleichungen (Gln. 14.4) zur Quantifizierung des CMRO_2 ein. Dieser wird je nach Atemphase mit α ($T_A \leq t \leq T_B$) bzw. β ($T_B < t \leq T_C$) bezeichnet und entspricht der Anreicherung des Luftvolumens während der Inspiration. Da α und β jeweils als Multiplikator von CMRO_2 in die Modellgleichungen eingehen, hängt der Fitparameter CMRO_2 stark von der Wahl dieser Konstanten ab.

Durch die gepulste $^{17}\text{O}_2$ -Gabe mit Hilfe des DODS wird α von mehreren Größen beeinflusst. Die Menge an $^{17}\text{O}_2$ ist für jeden Atemzug konstant, jedoch vermischt sich das Pulsvolumen mit der Umgebungsluft, die zusätzlich eingeatmet wird. Diese zusätzliche Menge wiederum wird durch das Atemzugvolumen des Probanden bestimmt und führt bei starker Schwankung des Atemzugvolumens zu einer zeitlichen Veränderung von α . Für die Anreicherung des arteriellen Blutes mit ^{17}O ist das effektive α entscheidend: es hängt davon ab, wie stark die Atemluft, die pro Atemzug zum Gasaustausch in den Alveolen beiträgt, mit $^{17}\text{O}_2$ angereichert ist. Darüber hinaus ist nicht bekannt, wie hoch die $^{17}\text{O}_2$ -Absorption durch die gepulste Gabe ist. Durch das Prinzip des DODS wird jedoch sichergestellt, dass das Pulsvolumen vollständig den Alveolarraum erreicht [Bliss et al., 2004], so dass eine hohe Effizienz der Absorption angenommen werden kann. Für die Abschätzung der Parameter α und β wurde eine Effizienz von 90% angenommen.

Zusätzlich kommt es abhängig von der ausgeatmeten $^{17}\text{O}_2$ -Menge bei Verwendung des Rückatemsystems zu einer Anreicherung der Atemluft im System, wodurch α mit der Zeit ansteigt. Da angenommen wurde, dass nur eine geringe Menge an $^{17}\text{O}_2$ abgeatmet wird und die Anreicherung im System viel kleiner ist als die der $^{17}\text{O}_2$ -Pulse, wurde die Zeitabhängigkeit von α während der DODS-Phase nicht berücksichtigt. Wird die gepulste $^{17}\text{O}_2$ -Versorgung gestoppt, liegt im System ein Anreicherungsgrad β vor. Dieser wird vom Gesamtsauerstoffgehalt, der verabreichten $^{17}\text{O}_2$ -Menge und der Effizienz der $^{17}\text{O}_2$ -Absorption während der DODS-Phase bestimmt. Für die *Re-Breathing*-Phase ist β konstant.

Für die Bestimmung der Parameter α und β wurden Abschätzungen anhand von durchschnittlichen Atem- und Lungenvolumen und Annahmen bezüglich der Effizienz der $^{17}\text{O}_2$ -Absorption vorgenommen. Da die Berechnung des CMRO_2 stark vom initialen Anstieg des Signals nach der $^{17}\text{O}_2$ -Gabe abhängt [Pekar et al., 1991; Fiat and Kang, 1992], stellt die Abschätzung des Parameters α die Hauptunsicherheit bei der Bestimmung des CMRO_2 dar.

Wird ein Atemreservoir für die Inhalation von $^{17}\text{O}_2$ verwendet [Fiat et al., 1993; Atkinson and Thulborn, 2010], liegt ein konstantes α vor und die Unsicherheit in der Bestimmung dieses Parameters wird vermindert. Jedoch ist auf diese Weise die Effizienz der $^{17}\text{O}_2$ -Gabe geringer, was zu einem höheren Gasverbrauch führt. Durch die Atmung von reinem Sauerstoff (Hyperoxie) wird der CMRO_2 nicht beeinflusst [Diringer et al., 2007; Sicard and Duong, 2005]. Somit entsteht durch die unterschiedliche $^{17}\text{O}_2$ -Gabe kein systematischer Fehler in der Quantifizierung und die Ergebnisse beider Methoden sind vergleichbar.

Quantifizierung des CMRO_2

Zur Quantifizierung des CMRO_2 wurden Modellgleichungen hergeleitet, die die zeitliche Änderung der H_2^{17}O -Konzentration während der vier Atemphasen des Inhalationsexperiments beschreiben (Gln. 14.4). Diese basieren auf einem Modell der zellulären Verstoffwechslung von Sauerstoff von Atkinson und Thulborn [2010] und kommen ohne zusätzliche, invasive Messungen weiterer Größen wie beispielsweise des CBF aus. Die Gleichungen enthalten als Fitparameter die drei Größen CMRO_2 , K_L und K_G , die jeweils die Dimension $\text{mol}/\text{Voxel}\cdot\text{min}$ besitzen und Stoffwechselraten entsprechen. Mit Hilfe dieses mathematischen Modells konnte der CMRO_2 für weiße und graue Substanz anhand des ^{17}O -Signalverlaufs während des Inhalationsexperiments quantifiziert werden (Abb. 15.6).

Allgemein gilt, dass die Angabe des CMRO_2 normiert auf die zugrundeliegende Gewebemasse bzw. Masse des intrazellulären Volumenanteils erfolgen sollte, da die Messwerte sonst mehrdeutige Aussagen über den Gewebezustand zulassen. Wird für ein Volumen beispielsweise ein CMRO_2 von $1 \mu\text{mol}/\text{min}$ gemessen, kann dieser sowohl durch 1 g Gewebe mit einem Sauerstoffumsatz von $1 \mu\text{mol}/\text{min}$ als auch durch 0,5 g mit $2 \mu\text{mol}/\text{min}$ innerhalb des Volumens hervorgerufen werden. Hierdurch lässt sich ein veränderter CMRO_2 nicht von Partialvolumeneffekten unterscheiden, die zu Schwankung der Gewebemasse pro Volumen führen.

Atkinson und Thulborn [2010] verwenden zur Bestimmung des Gewebeanteils eine Methode, bei der mit der ^{23}Na -MRT die Natriumkonzentration in jedem Voxel bestimmt und daraus das Verhältnis von Intra- zu Extrazellulärvolumen ermittelt wird. Dieses Verfahren basiert auf Kenntnis der relativen intra- und extrazellulären Natriumkonzentrationen und auf der Annahme, dass diese für alle Bereiche und Gewebe konstant sind. Für pathologisch verändertes Gewebe und insbesondere für Tumoren stellt sich jedoch die Frage, inwieweit die Modellannahmen noch zutreffen [Ouwerkerk et al., 2003] bzw. ob Korrekturen erforderlich sind.

Für die vorliegende Arbeit wurde die Normierung des CMRO_2 mit Literaturwerten für das Intrazellulärvolumen weißer und grauer Substanz von $91\pm 2\%$ und $81\pm 5\%$ [Fley-

sher et al., 2011] vorgenommen. Mit diesen Werten ergaben sich für weiße Substanz $\text{CMRO}_2 = 0,83 \pm 0,14 \mu\text{mol}/\text{g}\cdot\text{min}$, für graue Substanz $\text{CMRO}_2 = 1,65 \pm 0,29 \mu\text{mol}/\text{g}\cdot\text{min}$. Der Wert für graue Substanz ist etwa doppelt so groß wie der Wert für weiße Substanz. Es wird davon ausgegangen, dass auf Grund von Partialvolumeneffekten der Wert für graue Substanz durch Signalbeiträge von CSF beeinflusst wird. Da CSF keinen Beitrag zum CMRO_2 liefert, führt dies dazu, dass der Wert für graue Substanz tendenziell leicht unterschätzt wird.

Der Vergleich mit Literaturangaben aus PET-Untersuchungen [Leenders et al., 1990; Ibaraki et al., 2008] weist eine sehr gute Übereinstimmung mit den berechneten Werten auf. Leenders et al. [1990] fanden für die Altersgruppe von 39-48 Jahre ($n=5$) Werte von $\text{CMRO}_{2,\text{WM}} = 0,64 \pm 0,07 \mu\text{mol}/\text{g}\cdot\text{min}$ und $\text{CMRO}_{2,\text{GM}} = 1,57 \pm 0,37 \mu\text{mol}/\text{g}\cdot\text{min}$ ¹. Trotz der großen interindividuellen Unterschiede für den CMRO_2 [Leenders et al., 1990] zeigen die Literaturwerte für die betrachtete Altersgruppe eine ausgezeichnete Übereinstimmung mit den Ergebnissen des ¹⁷O-Inhalationsexperiments.

¹Für die Umrechnung der PET-Literaturwerte ($\text{ml}(\text{O}_2)/100\text{ml}(\text{Gewebe})\cdot\text{min}$) in Einheiten von $\mu\text{mol}/\text{g}\cdot\text{min}$ wurde ein Umrechnungssfaktor von 0,4298 verwendet, der sich aus dem Volumen des idealen Gases ($22,4 \text{ l}/\text{mol}$) und der Dichte von Hirngewebe ($1,038 \text{ g}/\text{ml}$, [Takagi et al., 1981]) errechnet.

17 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die lokalisierte Quantifizierung des zerebralen Sauerstoffumsatzes (CMRO_2) mit der ^{17}O -MR-Bildgebung. In einem Inhalationsexperiment mit angereichertem ^{17}O -Gas wurde aus der zeitlichen Änderung des ^{17}O -Signals, welches durch die Verstoffwechslung von $^{17}\text{O}_2$ in H_2^{17}O hervorgerufen wird, der CMRO_2 bestimmt. Dieses Ziel konnte in einer Messung an einem gesunden Probanden erreicht werden. Im Folgenden werden abschließend die methodischen Entwicklungen und Messungen, die zur Umsetzung und Auswertung des Inhalationsexperiments durchgeführt wurden, zusammengefasst.

Zu Beginn der Arbeit wurde eine vorhandene ^1H -Kopfspule für die Detektion von ^{17}O am 7-T-MR-Tomographen umgebaut. In Vergleichsmessungen mit baugleichen Spulen konnte gezeigt werden, dass die ^{17}O -Spule eine gute Sendeeffizienz und B_1 -Homogenität aufweist und diesbezüglich mit kommerziellen Kopfspulen vergleichbar ist.

Für die Aufnahme von zeitlich aufgelösten Daten, wie es während eines Inhalationsexperiments notwendig ist, wurde eine Methode zur Permutation der Akquisitionsreihenfolge (*Bit-reversal*-Algorithmus) in eine 3D-Radialsequenz (3D-DAPR) implementiert. Der Algorithmus erlaubt es, die Bilder retrospektiv mit einer variablen Zeitauflösung zu rekonstruieren, wobei für alle Untermengen des Gesamtdatensatzes eine näherungsweise homogene k -Raumabtastung erreicht wird. In Phantommessungen konnte gezeigt werden, dass durch die Abtastung der *Bit-reversal*-Methode im Vergleich zur sequenziellen Akquisition bei ausreichender Abtastung (Nyquist-Kriterium) keine Fehler bei der Darstellung des Objekts auftreten.

Um die Sequenzparameter der 3D-DAPR-Sequenz für die ^{17}O -Bildgebung zu optimieren, wurden Messungen der ^{17}O -Relaxationszeiten an Modelllösungen und an Kopf und Unterschenkeln von Probanden durchgeführt. In globalen Kopfmessungen an 10 gesunden Probanden wurden Mittelwerte von $T_1 = 5,77 \pm 0,14$ ms und $T_2 = 3,52 \pm 0,22$ ms gemessen. An einem Probanden wurden zusätzlich T_2^* -Parameterkarten des Kopfes aufgenommen, aus denen für Hirngewebe $T_2^* = 1,97 \pm 0,13$ ms bestimmt werden konnte. Diese Werte wurden anschließend verwendet, um in Simulationen der Signalgleichung der 3D-DAPR-Sequenz die Signalanregung bezüglich des erreichbaren SNR zu optimieren. Dabei wurden die auf klinischen MR-Tomographen geltenden Beschränkungen der deponierten elektrischen Leistung (SAR) berücksichtigt, die zu Abhängigkeiten der Sequenzparameter untereinander führen. Diese Simulationen lieferten optimale Parameterwerte für die Wahl der Repetitionszeit TR und der Dauer des Anregungspulses τ . Das berechnete Signalverhalten konnte auch in Messungen an Phantomen bestätigt werden.

Mit der 3D-DAPR-Sequenz wurde anschließend die ^{17}O -Bildgebung am Menschen bei natürlicher Häufigkeit an Kopf und Unterschenkeln von gesunden Probanden untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass in einer akzeptablen Messzeit ($T_{\text{AQ}} \leq 10$ min) ein vollständiger 3D-Datensatz des Kopfes mit einer isotropen, nominellen Auflösung von 5 mm akquiriert werden kann. Die Daten weisen $\text{SNR} > 20$ auf und erlauben die Abgrenzung von einzelnen Hirnregionen.

Zur Durchführung eines Inhalationsexperiments mit angereichertem ^{17}O -Gas war die Entwicklung einer effizienten Methode zur Verabreichung des Gases während der MR-Untersuchung erforderlich. Auf Grund der hohen Kosten des Gases musste ein Verfahren mit

minimalen Gasverlusten entwickelt werden, was durch die Verwendung eines gepulsten DODS-Systems in Kombination mit einem geschlossenen Rückatemsystem erreicht werden konnte. Dieses System wurde schließlich in einem Inhalationsexperiment an einem gesunden Probanden eingesetzt, bei dem $V = 2,21$ angereicherten ^{17}O -Gases (70%) verabreicht wurden. Vor, während und nach der Inhalation wurde der zeitliche ^{17}O -Signalverlauf am Kopf des Probanden orts aufgelöst detektiert. Es konnte ein unterschiedlich starker Signalanstieg für verschiedene Hirnregionen nachgewiesen werden, wobei Areale grauer Hirnsubstanz während der $^{17}\text{O}_2$ -Atmung einen um 40% höheren Anstieg zeigten als Areale weißer Substanz.

Um aus den dynamischen Daten die Rate des Sauerstoffumsatzes zu quantifizieren, wurden Modellgleichungen der $^{17}\text{O}_2$ -Verstoffwechslung formuliert. Hierfür wurde ein bestehendes mathematisches Modell modifiziert, um den Bedingungen des durchgeführten Experiments zu entsprechen. Mit den entsprechenden Randbedingungen wurden Modellgleichungen zur Beschreibung der zeitlichen Signaländerung abgeleitet. Mit diesen konnte schließlich unter Annahme verschiedener Gewebeparameter die Rate CMRO_2 für weiße und graue Hirnsubstanz absolut quantifiziert werden. Der Vergleich mit Literaturwerten aus PET-Untersuchungen zeigte eine sehr gute Übereinstimmung mit den gemessenen MR-Werten. In weiteren Probanden- und Patientenstudien muss nun geprüft werden, inwieweit dieses Verfahren eine reproduzierbare Quantifizierung des Sauerstoffumsatzes zulässt und ob diese Methode mit dem derzeitigen Goldstandard, der ^{15}O -PET, vergleichbar ist.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass eine lokalisierte, nicht-invasive Quantifizierung des zerebralen Sauerstoffumsatzes mit der MR-Bildgebung mit ^{17}O an einem 7-T-MR-Tomographen am Menschen möglich ist.

Literaturverzeichnis

- Abragam, A. (1961). *The principles of nuclear magnetism*. Oxford University Press, Oxford.
- Alder, F. and Yu, F. C. (1951). On the spin and magnetic moment of ^{17}O . *Phys Rev*, 81:1067–1068.
- Arai, T., Gupte, P. M., Lasker, S. E., Delguercio, L. R. M., and Mori, K. (1989). Method for the detection of tissue metabolite (H_2^{17}O) in brain by proton magnetic resonance imaging. *Crit Care Med*, 17:1333–1334.
- Arai, T., Mori, K., Nakao, S., Watanabe, K., Kito, K., Aoki, M., Mori, H., Morikawa, S., and Inubushi, T. (1991). In vivo oxygen-17 nuclear magnetic resonance for the estimation of cerebral blood flow and oxygen consumption. *Biochem Biophys Res Co*, 179:954–61.
- Arai, T., Nakao, S., Mori, K., Ishimori, K., Morishima, I., Miyazawa, T., and Fritz-Zieroth, B. (1990). Cerebral oxygen utilization analyzed by the use of oxygen-17 and its nuclear magnetic resonance. *Biochem Biophys Res Co*, 169:153–8.
- Arai, T., Nakao, S., Morikawa, S., Inubushi, T., Yokoi, T., Shimizu, K., and Mori, K. (1998). Measurement of local cerebral blood flow by magnetic resonance imaging: In vivo autoradiographic strategy using ^{17}O -labeled water. *Brain Res Bull*, 45:451–6.
- Atkinson, I. C., Lu, A., and Thulborn, K. R. (2011). Clinically constrained optimization of flexTPI acquisition parameters for the tissue sodium concentration bioscale. *Magn Reson Med*.
- Atkinson, I. C. and Thulborn, K. R. (2010). Feasibility of mapping the tissue mass corrected bioscale of cerebral metabolic rate of oxygen consumption using 17-oxygen and 23-sodium MR imaging in a human brain at 9.4 T. *Neuroimage*, 51:723–33.
- Atkinson, I. C., Thulborn, K. R., Lu, A. and Haldar, J., Zhou, X. J., Claiborne, T., and Liang, Z.-P. (2008). Quantitative 23-sodium and 17-oxygen MR imaging in human brain at 9.4 Tesla enhanced by constrained k-space reconstruction. In *Proc Intl Soc Magn Reson Med, Toronto*, page 335.
- Auerbach, D., Flick, M. R., and Block, A. J. (1978). New oxygen cannula system using intermittent-demand nasal flow. *Chest*, 74:39–44.
- Barger, A. V., Block, W. F., Toropov, Y., Grist, T. M., and Mistretta, C. A. (2002). Time-resolved contrast-enhanced imaging with isotropic resolution and broad coverage using an undersampled 3D projection trajectory. *Magn Reson Med*, 48:297–305.
- Baumgardner, J. E., Mellon, E. A., Taylor, D. R., Mallikarjunarao, K., Borthakur, A., and Reddy, R. (2008). Mechanical ventilator for delivery of $^{17}\text{O}_2$ in brief pulses. *Open Biomed Eng J*, 2:57–63.
- Begovatz, P. (2010). *Design of an Effective $^{17}\text{O}_2$ Delivery System for the Determination of the Cerebral Metabolic Rate of Oxygen Consumption (CMRO_2) through Direct ^{17}O -MRI*. Master Thesis, Hochschule Karlsruhe.

- Belton, P. S., Hills, B. P., and Raimbaud, E. R. (1988). The effects of morphology and exchange on proton NMR relaxation in agarose gels. *Mol Phys*, 63:825–842.
- Bernstein, M. A., King, K. F., and Zhou, X. J. (2004). *Handbook of MRI pulse sequences*. Elsevier Academic Press, Burlington.
- Bliss, P. L., McCoy, R. W., and Adams, A. B. (2004). Characteristics of demand oxygen delivery systems: Maximum output and setting recommendations. *Respir Care*, 49:160–165.
- Bloch, F. (1946). Nuclear induction. *Phys Rev*, 70:460–474.
- Boada, F. E., Christensen, J. D., Huanghellinger, F. R., Reese, T. G., and Thulborn, K. R. (1994). Quantitative in vivo tissue sodium concentration maps: The effects of biexponential relaxation. *Magn Reson Med*, 32:219–223.
- Bracewell, R. N. (2000). *The Fourier transform and its applications*. McGraw-Hill, Boston, 3. Edition.
- Bull, T. E., Forsen, S., and Turner, D. L. (1979). Nuclear magnetic relaxation of spin 5/2 and spin 7/2 nuclei including the effects of chemical exchange. *J Chem Phys*, 70:3106–3111.
- Carl, M., Bydder, M., Du, J. A., Takahashi, A., and Han, E. (2010). Optimization of RF excitation to maximize signal and T₂ contrast of tissues with rapid transverse relaxation. *Magn Reson Med*, 64:481–490.
- Cassoly, R. (1982). Interaction of hemoglobin with the red blood cell membrane: A saturation transfer electron paramagnetic resonance study. *Biochim Biophys Acta*, 689:203–209.
- Chan, R. W., Ramsay, E. A., Cunningham, C. H., and Plewes, D. B. (2009). Temporal stability of adaptive 3D radial MRI using multidimensional golden means. *Magn Reson Med*, 61:354–363.
- Charagundla, S. R., Stolpen, A. H., Leigh, J. S., and Reddy, R. (1998). Off-resonance proton T_{1ρ} dispersion imaging of ¹⁷O-enriched tissue phantoms. *Magn Reson Med*, 39:588–595.
- Christensen, J. D., Barrere, B. J., Boada, F. E., Vevea, J. M., and Thulborn, K. R. (1996). Quantitative tissue sodium concentration mapping of normal rat brain. *Magn Reson Med*, 36:83–89.
- Collins, C. M., Li, S. Z., and Smith, M. B. (1998). SAR and B₁ field distributions in a heterogeneous human head model within a birdcage coil. *Magn Reson Med*, 40:847–856.
- Constantinides, C. D., Atalar, E., and McVeigh, E. R. (1997). Signal-to-noise measurements in magnitude images from NMR phased arrays. *Magn Reson Med*, 38:852–857.
- Cooley, J. W. and Tukey, J. W. (1965). An algorithm for machine calculation of complex Fourier series. *Math Comput*, 19:297–301.

- Crawley, A. P., Wood, M. L., and Henkelman, R. M. (1988). Elimination of transverse coherences in FLASH MRI. *Magn Reson Med*, 8:248–60.
- Dietrich, O., Raya, J. G., Reeder, S. B., Ingrisch, M., Reiser, M. F., and Schoenberg, S. O. (2008). Influence of multichannel combination, parallel imaging and other reconstruction techniques on MRI noise characteristics. *Magn Reson Imaging*, 26:754–62.
- Directive2004/40/EC (2004). Directive 2004/40/EC of the European Parliament and of the Council on the minimum health and safety requirements regarding the exposure of workers to the risks arising from physical agents (electromagnetic fields).
- Diringer, M. N., Aiyagari, V., Zazulia, A. R., Videen, T. O., and Powers, W. J. (2007). Effect of hyperoxia on cerebral metabolic rate for oxygen measured using positron emission tomography in patients with acute severe head injury. *J Neurosurg*, 106:526–529.
- Ernst, R. R. and Anderson, W. A. (1966). Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Rev Sci Instrum*, 37:93–102.
- Essig, M., Deimling, M., Hawighorst, H., Debus, J., and van Kaick, G. (2000). Assessment of cerebral gliomas by a new dark fluid sequence, high intensity reduction (HIRE): A preliminary study. *J Magn Reson Imaging*, 11:506–517.
- Feldmann, H. J. (1999). Tumoroxygenierung und Hypoxie. *Der Onkologe*, 5:1000–1007.
- Fiat, D., Dolinsek, J., Hankiewicz, J., Dujovny, M., and Ausman, J. (1993). Determination of regional cerebral oxygen consumption in the human: ^{17}O natural abundance cerebral magnetic resonance imaging and spectroscopy in a whole body system. *Neurol Res*, 15:237–48.
- Fiat, D., Hankiewicz, J., Liu, S., Trbovic, S., and Brint, S. (2004). ^{17}O magnetic resonance imaging of the human brain. *Neurol Res*, 26:803–8.
- Fiat, D. and Kang, S. (1992). Determination of the rate of cerebral oxygen consumption and regional cerebral blood flow by non-invasive ^{17}O in vivo NMR spectroscopy and magnetic resonance imaging: Part 1. Theory and data analysis methods. *Neurol Res*, 14:303–11.
- Fiat, D. and Kang, S. (1993). Determination of the rate of cerebral oxygen consumption and regional cerebral blood flow by non-invasive ^{17}O in vivo NMR spectroscopy and magnetic resonance imaging: Part 2. determination of CMRO_2 for the rat by ^{17}O NMR, and CMRO_2 , rCBF and the partition coefficient for the cat by ^{17}O MRI. *Neurol Res*, 15:7–22.
- Fiat, D., Ligeti, L., Lyon, R. C., Ruttner, Z., Pekar, J., Moonen, C. T., and McLaughlin, A. C. (1992). In vivo ^{17}O NMR study of rat brain during $^{17}\text{O}_2$ inhalation. *Magn Reson Med*, 24:370–4.
- Fleysher, L., Arienzo, D., Oesingmann, N., and Inglese, M. (2011). Intracellular volume fraction measurements using single quantum sodium MRI. In *Proc Intl Soc Magn Reson Med, Montreal*, page 1492.

- Fukuyama, H., Ogawa, M., Yamauchi, H., Yamaguchi, S., Kimura, J., Yonekura, Y., and Konishi, J. (1994). Altered cerebral energy metabolism in alzheimer's disease: A PET study. *Journal of Nuclear Medicine*, 35:1–6.
- Gold, B. and Rader, C. M. (1969). *Digital processing of signals*. McGraw-Hill, New York.
- Griswold, M. A., Jakob, P. M., Heidemann, R. M., Nittka, M., Jellus, V., Wang, J. M., Kiefer, B., and Haase, A. (2002). Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med*, 47:1202–1210.
- Gudbjartsson, H. and Patz, S. (1995). The Rician distribution of noisy MRI data. *Magn Reson Med*, 34:910–4.
- Haacke, E. M., Brown, R. W., Thompson, M. R., and Venkatesan, R. (1999). *Magnetic resonance imaging: Physical principles and sequence design*. J. Wiley & Sons, New York.
- Haase, A., Frahm, J., Matthaei, D., Hanicke, W., and Merboldt, K. D. (1986). FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses. *Journal of Magnetic Resonance*, 67:258–266.
- Hahn, E. L. (1950). Spin echoes. *Phys Rev*, 80:580–594.
- Hajnal, J. V., Bryant, D. J., Kasuboski, L., Pattany, P. M., De Coene, B., Lewis, P. D., Pennock, J. M., Oatridge, A., Young, I. R., and Bydder, G. M. (1992a). Use of fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) pulse sequences in MRI of the brain. *J Comput Assist Tomo*, 16:841–4.
- Hajnal, J. V., De Coene, B., Lewis, P. D., Baudouin, C. J., Cowan, F. M., Pennock, J. M., Young, I. R., and Bydder, G. M. (1992b). High signal regions in normal white matter shown by heavily T₂-weighted CSF nulled IR sequences. *J Comput Assist Tomo*, 16:506–13.
- Harris, R. K., Becker, E. D., Cabral de Menezes, S. M., Goodfellow, R., and Granger, P. (2002). NMR nomenclature. Nuclear spin properties and conventions for chemical shifts. *Solid State Nucl Mag*, 22:458–483.
- Hartwig, S., Voigt, J., Scheer, H. J., Albrecht, H. H., Burghoff, M., and Trahms, L. (2011). Nuclear magnetic relaxation in water revisited. *J Chem Phys*, 135.
- Hayes, C. E., Edelstein, W. A., Schenck, J. F., Mueller, O. M., and Eash, M. (1985). An efficient, highly homogeneous radiofrequency coil for whole-body NMR imaging at 1.5 T. *J Magn Reson*, 63:622–628.
- Henkelman, R. M. (1985). Measurement of signal intensities in the presence of noise in MR images. *Med Phys*, 12:232–233.
- Henkelman, R. M., Huang, X. M., Xiang, Q. S., Stanisz, G. J., Swanson, S. D., and Bronskill, M. J. (1993). Quantitative interpretation of magnetization transfer. *Magn Reson Med*, 29:759–766.

- Hoffmann, S. H., Begovatz, P., Nagel, A. M., Umathum, R., Schommer, K., Bachert, P., and Bock, M. (2011). A measurement setup for direct ^{17}O MRI at 7T. *Magn Reson Med*.
- Hopkins, A. L. and Barr, R. G. (1987). Oxygen-17 compounds as potential NMR T_2 contrast agents: Enrichment effects of H_2^{17}O on protein solutions and living tissues. *Magn Reson Med*, 4:399–403.
- Hopkins, A. L., Haacke, E. M., Tkach, J., Barr, R. G., and Bratton, C. B. (1988). Improved sensitivity of proton MR to oxygen-17 as a contrast agent using fast imaging: Detection in brain. *Magn Reson Med*, 7:222–229.
- Hopkins, A. L., Lust, W. D., Haacke, E. M., Wielopolski, P., Barr, R. G., and Bratton, C. B. (1991). The stability of proton T_2 effects of oxygen-17 water in experimental cerebral ischemia. *Magn Reson Med*, 22:167–174.
- Hoult, D. I. (1978). The NMR receiver: A description and analysis of design. *Prog Nucl Mag Res Sp*, 12:41–77.
- Hoult, D. I. and Lauterbur, P. C. (1979). The sensitivity of the zeugmatographic experiment involving human samples. *J Magn Reson*, 34:425–433.
- Hoult, D. I. and Richards, R. E. (1976). The signal-to-noise ratio of nuclear magnetic resonance experiment. *J Magn Reson*, 24:71–85.
- Hubbard, P. S. (1970). Nonexponential nuclear magnetic relaxation by quadrupole interactions. *J Chem Phys*, 53:985–7.
- Ibaraki, M., Miura, S., Shimosegawa, E., Sugawara, S., Mizuta, T., Ishikawa, A., and Amano, M. (2008). Quantification of cerebral blood flow and oxygen metabolism with 3-dimensional PET and ^{15}O : Validation by comparison with 2-dimensional PET. *J Nucl Med*, 49:50–59.
- Ibaraki, M., Shinohara, Y., Nakamura, K., Miura, S., Kinoshita, F., and Kinoshita, T. (2010). Interindividual variations of cerebral blood flow, oxygen delivery, and metabolism in relation to hemoglobin concentration measured by positron emission tomography in humans. *J Cereb Blood Flow Metab*, 30:1296–305.
- Irving, C. and Lapidot, A. (1971). Haemoglobin- $^{17}\text{O}_2$ revisited. *Nature-New Biology*, 230:224.
- Ishii, K., Kitagaki, H., Kono, M., and Mori, E. (1996). Decreased medial temporal oxygen metabolism in alzheimer's disease shown by PET. *J Nucl Med*, 37:1159–65.
- Jackson, J. I., Meyer, C. H., Nishimura, D. G., and Macovski, A. (1991). Selection of a convolution function for Fourier inversion using gridding. *IEEE Trans Med Imaging*, 10:473–8.
- Jin, J. and Chen, J. (1997). On the SAR and field inhomogeneity of birdcage coils loaded with the human head. *Magn Reson Med*, 38:953–963.

- Kety, S. S. and Schmidt, C. F. (1948). The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. *Journal of Clinical Investigation*, 27:476–483.
- Klinke, R., Baumann, R., and Gay, R. (2010). *Physiologie*. Thieme, Stuttgart, 6. Auflage.
- Kochunov, P., Glahn, D. C., Lancaster, J., Thompson, P. M., Kochunov, V., Rogers, B., Fox, P., Blangero, J., and Williamson, D. E. (2011). Fractional anisotropy of cerebral white matter and thickness of cortical gray matter across the lifespan. *Neuroimage*, 58(1):41–49.
- Koletzko, B., Sauerwald, T., and Demmelmair, H. (1997). Safety of stable isotope use. *Eur J Pediatr*, 156 Suppl 1:S12–7.
- Kwong, K. K., Hopkins, A. L., Belliveau, J. W., Chesler, D. A., Porkka, L. M., McKinstry, R. C., Finelli, D. A., Hunter, G. J., Moore, J. B., Barr, R. G., and et al. (1991). Proton NMR imaging of cerebral blood flow using $H_2^{17}O$. *Magn Reson Med*, 22:154–8.
- Lange, T., Zaitsev, M., and Buechert, M. (2011). Correction of frequency drifts induced by gradient heating in 1H spectra using interleaved reference spectroscopy. *J Magn Reson Imaging*, 33(3):748–754.
- Larsson, E. G., Erdogmus, D., Yan, R., Principe, J. C., and Fitzsimmons, J. R. (2003). SNR-optimality of sum-of-squares reconstruction for phased-array magnetic resonance imaging. *J Magn Reson*, 163:121–123.
- Lauterbur, P. C. (1973). Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242:190–191.
- Leenders, K. L., Perani, D., Lammertsma, A. A., Heather, J. D., Buckingham, P., Healy, M. J., Gibbs, J. M., Wise, R. J., Hatazawa, J., and Herold, S. (1990). Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain*, 113 (Pt 1):27–47.
- Liao, J. R., Pauly, J. M., Brosnan, T. J., and Pelc, N. J. (1997). Reduction of motion artifacts in cine MRI using variable-density spiral trajectories. *Magn Reson Med*, 37:569–575.
- Mansfield, P. (1977). Multi-planar image-formation using NMR spin echoes. *J Phys C Solid State*, 10:55–58.
- Mateescu, G. D., LaManna, W. D., Lust, W. D., Mars, L. M., and Tseng, J. (1991). Oxygen-17 magnetic resonance: In vivo detection of nascent mitochondrial water in animals breathing $^{17}O_2$ enriched air. In *Proc Soc Magn Reson Med, New York*, page 1031.
- Mateescu, G. D., Yvars, G. M., and Dular, T. (1987). Oxygen-17 magnetic resonance imaging. In *Proc Soc Magn Reson Med, New York*, page 929.

- Mateescu, G. D., Yvars, G. M., Pazara, D. I., Alldridge, N. A., LaManna, J. C., Lust, W. D., Mattingly, M., and Kuhn, W. (1989). Combined $^{17}\text{O}/^1\text{H}$ magnetic resonance microscopy in plants, animals and materials: Present status and potential. In *Proc Int Symp Synt Appl Isotop Labeled Cpds, Amsterdam*, pages 499–508.
- McCommis, K. S., He, X., Abendschein, D. R., Gupte, P. M., Gropler, R. J., and Zheng, J. (2010). Cardiac ^{17}O MRI: Toward direct quantification of myocardial oxygen consumption. *Magn Reson Med*, 63:1442–1447.
- McCoy, R. (2000). Oxygen-conserving techniques and devices. *Respir Care*, 45(1):95–103.
- Meiboom, S. (1961). Nuclear magnetic resonance study of proton transfer in water. *J Chem Phys*, 34:375–388.
- Meise, F. M., Groebner, J., Nagel, A. M., Umathum, R., Stark, H., Hoffmann, S. H., Semmler, W., and Bock, M. (2011). A 30-channel phased array for oxygen-17 (^{17}O) brain MRI at 7 Tesla. In *Proc Intl Soc Magn Reson Med, Montreal*, page 472.
- Mellon, E. A., Beesam, R. S., Baumgardner, J. E., Borthakur, A., Witschey, W. R., n., and Reddy, R. (2009). Estimation of the regional cerebral metabolic rate of oxygen consumption with proton detected ^{17}O MRI during precision $^{17}\text{O}_2$ inhalation in swine. *J Neurosci Meth*, 179:29–39.
- Mellon, E. A., Beesam, R. S., Elliott, M. A., and Reddy, R. (2010). Mapping of cerebral oxidative metabolism with MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107:11787–92.
- Miller, A. J. and Joseph, P. M. (1993). The use of power images to perform quantitative analysis on low SNR MR images. *Magn Reson Imaging*, 11:1051–1056.
- Mineura, K., Yasuda, T., Kowada, M., Shishido, F., Ogawa, T., and Uemura, K. (1986). Positron emission tomographic evaluation of histological malignancy in gliomas using oxygen-15 and fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *Neurol Res*, 8(3):164–8.
- Mintun, M. A., Raichle, M. E., Martin, W. R., and Herscovitch, P. (1984). Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med*, 25:177–87.
- Mispelter, J., Lupu, M., and Briguet, A. (2006). *NMR probeheads for biophysical and biomedical experiments: Theoretical principles & practical guidelines*. Imperial College Press, London.
- Nagel, A. M. (2009). *Natrium-Magnetresonanztomographie: Entwicklung einer 3D radialen Messtechnik mit optimierter k-Raum-Abtastdichte und hoher SNR-Effizienz*. Dissertation, Universität Heidelberg.
- Nagel, A. M., Bock, M., Hartmann, C., Gerigk, L., Neumann, J. O., Weber, M. A., Bendszus, M., Radbruch, A., Wick, W., Schlemmer, H. P., Semmler, W., and Biller, A. (2011). The potential of relaxation-weighted sodium magnetic resonance imaging as demonstrated on brain tumors. *Invest Radiol*, 46:539–547.

- Nagel, A. M., Laun, F. B., Weber, M. A., Matthies, C., Semmler, W., and Schad, L. R. (2009). Sodium MRI using a density-adapted 3D radial acquisition technique. *Magn Reson Med*, 62:1565–73.
- Neeb, H., Ermer, V., Stocker, T., and Shah, N. J. (2008). Fast quantitative mapping of absolute water content with full brain coverage. *Neuroimage*, 42:1094–1109.
- Nier, A. O. (1950). A redetermination of the relative abundances of the isotopes of carbon, nitrogen, oxygen, argon, and potassium. *Phys Rev*, 77:789–793.
- Nyquist, H. (1928). Thermal agitation of electric charge in conductors. *Phys Rev*, 32:110–113.
- O’Sullivan, J. D. (1985). A fast sinc function gridding algorithm for Fourier inversion in computer tomography. *IEEE Trans Med Imaging*, 4:200–7.
- Ouwerkerk, R., Bleich, K. B., Gillen, J. S., Pomper, M. G., and Bottomley, P. A. (2003). Tissue sodium concentration in human brain tumors as measured with ^{23}Na MR imaging. *Radiology*, 227:529–537.
- Pekar, J., Ligeti, L., Ruttner, Z., Lyon, R. C., Sinnwell, T. M., van Gelderen, P., Fiat, D., Moonen, C. T., and McLaughlin, A. C. (1991). In vivo measurement of cerebral oxygen consumption and blood flow using ^{17}O magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 21:313–9.
- Powers, W. J., Videen, T. O., Markham, J., Black, K. J., Golchin, N., and Perlmutter, J. S. (2008). Cerebral mitochondrial metabolism in early Parkinson’s disease. *J Cereb Blood Flow Metab*, 28:1754–60.
- Pruessmann, K. P., Weiger, M., Scheidegger, M. B., and Boesiger, P. (1999). SENSE: Sensitivity encoding for fast MRI. *Magn Reson Med*, 42:952–962.
- Purcell, E. M., Torrey, H. C., and Pound, R. V. (1946). Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys Rev*, 69:37–38.
- Rahmer, J., Bornert, P., Groen, J., and Bos, C. (2006). Three-dimensional radial ultrashort echo-time imaging with T_2 adapted sampling. *Magn Reson Med*, 55:1075–82.
- Raichle, M. E., Grubb, R. L., Eichling, J. O., and Terpogossian, M. M. (1976). Measurement of brain oxygen utilization with radioactive oxygen-15: Experimental verification. *J Appl Physiol*, 40:638–640.
- Rakhmanov, E. A., Saff, E. B., and Zhou, Y. M. (1994). Minimal discrete energy on the sphere. *Math Res Lett*, 1:647–662.
- Reddy, R., Stolpen, A. H., and Leigh, J. S. (1995). Detection of ^{17}O by proton $T_{1\rho}$ dispersion imaging. *J Magn Reson B*, 108:276–9.
- Reuben, J., Samuel, D., and Tzalmona, A. (1962). The direct measurement of the ^{17}O -proton spin-spin coupling in water. In *Proc Chem Soc, London*, page 353.

- Rhodes, C. G., Wise, R. J. S., Gibbs, J. M., Frackowiak, R. S. J., Hatazawa, J., Palmer, A. J., Thomas, D. G. T., and Jones, T. (1983). In vivo disturbance of the oxidative metabolism of glucose in human cerebral gliomas. *Ann Neurol*, 14:614–626.
- Richardson, S. J. (1989). Contribution of proton exchange to the oxygen-17 nuclear magnetic resonance transverse relaxation rate in water and starch-water systems. *Cereal Chem*, 66:244–246.
- Riffe, M. J., Blaimer, M., Barkauskas, K. J., Duerk, J. L., and Griswold, M. A. (2007). SNR estimation in fast dynamic imaging using bootstrapped statistics. In *Proc Intl Soc Magn Reson Med, Berlin*, page 1879.
- Robson, P. M., Grant, A. K., Madhuranthakam, A. J., Lattanzi, R., Sodickson, D. K., and McKenzie, C. A. (2008). Comprehensive quantification of signal-to-noise ratio and g-factor for image-based and k-space-based parallel imaging reconstructions. *Magn Reson Med*, 60:895–907.
- Roemer, P. B., Edelstein, W. A., Hayes, C. E., Souza, S. P., and Mueller, O. M. (1990). The NMR phased array. *Magn Reson Med*, 16:192–225.
- Ronen, I., Merkle, H., Ugurbil, K., and Navon, G. (1998). Imaging of H₂¹⁷O distribution in the brain of a live rat by using proton-detected ¹⁷O MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95:12934–9.
- Ronen, I. and Navon, G. (1994). A new method for proton detection of H₂¹⁷O with potential applications for functional MRI. *Magn Reson Med*, 32:789–93.
- Scheffler, K. and Hennig, J. (1998). Reduced circular field-of-view imaging. *Magn Reson Med*, 40:474–80.
- Schmidt, R. F., Thews, G., and Lang, F. (2010). *Physiologie des Menschen*. Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 31. Auflage.
- Sicard, K. M. and Duong, T. Q. (2005). Effects of hypoxia, hyperoxia, and hypercapnia on baseline and stimulus-evoked BOLD, CBF, and CMRO₂ in spontaneously breathing animals. *Neuroimage*, 25:850–858.
- Slichter, C. P. (1989). *Principles of magnetic resonance*. Springer Verlag, Berlin, 3. Edition.
- Smith, A. M., Lewis, B. K., Ruttimann, U. E., Ye, F. Q., Sinnwell, T. M., Yang, Y. H., Duyn, J. H., and Frank, J. A. (1999). Investigation of low frequency drift in fMRI signal. *Neuroimage*, 9(5):526–533.
- Song, H. K., Dougherty, L., and Schnall, M. D. (2001). Simultaneous acquisition of multiple resolution images for dynamic contrast enhanced imaging of the breast. *Magn Reson Med*, 46:503–9.
- Sood, R. (2004). Off-resonance binomial preparatory pulse technique for high sensitivity MRI of H₂O¹⁷. *Magn Reson Imaging*, 22:181–95.

- Stanisz, G. J., Odrobina, E. E., Pun, J., Escaravage, M., Graham, S. J., Bronskill, M. J., and Henkelman, R. M. (2005). T_1 , T_2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3T. *Magn Reson Med*, 54:507–512.
- Steinhoff, H. J., Kramm, B., Hess, G., Owerdieck, C., and Redhardt, A. (1993). Rotational and translational water diffusion in the hemoglobin hydration shell: Dielectric and proton nuclear relaxation measurements. *Biophys J*, 65:1486–1495.
- Stobbe, R. and Beaulieu, C. (2008). Sodium imaging optimization under specific absorption rate constraint. *Magn Reson Med*, 59:345–355.
- Taylor, D. R., Baumgardner, J. E., Regatte, R. R., Leigh, J. S., and Reddy, R. (2004). Proton MRI of metabolically produced $H_2^{17}O$ using an efficient $^{17}O_2$ delivery system. *Neuroimage*, 22:611–8.
- Takagi, H., Shapiro, K., Marmarou, A., and Wisoff, H. (1981). Microgravimetric analysis of human brain tissue: Correlation with computerized tomography scanning. *J Neurosurg*, 54:797–801.
- Ter-Pogossian, M. M., Eichling, J. O., Davis, D. O., and Welch, M. J. (1970). The measure in vivo of regional cerebral oxygen utilization by means of oxyhemoglobin labeled with radioactive oxygen-15. *J Clin Invest*, 49:381–91.
- Theilmann, R. J., Gmitro, A. F., Altbach, M. I., and Trouard, T. P. (2004). View-ordering in radial fast spin-echo imaging. *Magn Reson Med*, 51:768–774.
- Thelwall, P. E., Blackband, S. J., and Chen, W. (2003). Field independence of ^{17}O T_1 , T_2 and SNR - in vitro and in vivo studies at 4.7, 11 and 17.6 Tesla. In *Proc Intl Soc Magn Reson Med, Toronto*, page 504.
- Thulborn, K. R. and Ackerman, J. J. H. (1983). Absolute molar concentrations by NMR in inhomogeneous B_1 . A scheme for analysis of in vivo metabolites. *J Magn Reson*, 55:357–371.
- Thulborn, K. R., Davis, D., Adams, H., Gindin, T., and Zhou, J. (1999). Quantitative tissue sodium concentration mapping of the growth of focal cerebral tumors with sodium magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 41:351–359.
- van der Corput, J. G. (1935). Verteilungsfunktionen. In *Proc Ned Akad v Wet*, volume 38, pages 813–821.
- Vander Heiden, M. G., Cantley, L. C., and Thompson, C. B. (2009). Understanding the Warburg effect: The metabolic requirements of cell proliferation. *Science*, 324:1029–33.
- Vaupel, P., Thews, O., and Hoeckel, M. (2001). Treatment resistance of solid tumors: Role of hypoxia and anemia. *Med Oncol*, 18(4):243–259.
- Walsh, D. O., Gmitro, A. F., and Marcellin, M. W. (2000). Adaptive reconstruction of phased array MR imagery. *Magn Reson Med*, 43:682–690.
- Warburg, O. (1923). Tests on surviving carcinoma cultures. *Biochem Z*, 124:317–333.

- Watts, A., Stobbe, R. W., and Beaulieu, C. (2011). Signal-to-noise optimization for sodium MRI of the human knee at 4.7 Tesla using steady state. *Magn Reson Med*, 66:697–705.
- Werbelow, L. G. (1996). Relaxation theory for quadrupolar nuclei. In: Grant, D. M. and Harris, R., *Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance*, John Wiley & Sons, New York, 4092-4101.
- Whittall, K. P., MacKay, A. L., Graeb, D. A., Nugent, R. A., Li, D. K. B., and Paty, D. W. (1997). In vivo measurement of T_2 distributions and water contents in normal human brain. *Magn Reson Med*, 37:34–43.
- Winkelmann, S., Schaeffter, T., Koehler, T., Eggers, H., and Doessel, O. (2007). An optimal radial profile order based on the golden ratio for time-resolved MRI. *IEEE Trans Med Imaging*, 26:68–76.
- Yamaguchi, T., Kanno, I., Uemura, K., Shishido, F., Inugami, A., Ogawa, T., Murakami, M., and Suzuki, K. (1986). Reduction in regional cerebral metabolic rate of oxygen during human aging. *Stroke*, 17(6):1220–1228.
- Yeung, H. N. and Lent, A. H. (1987). Proton transverse relaxation rate of ^{17}O -enriched water. *Magn Reson Med*, 5(1):87–92.
- Zhu, X., Zhang, X., and Chen, W. (2003). Study of ^{17}O NMR sensitivity and relaxation times of cerebral water in human at 7 Tesla. In *Proc Intl Soc Magn Reson Med, Toronto*, page 868.
- Zhu, X. H., Merkle, H., Kwag, J. H., Ugurbil, K., and Chen, W. (2001). ^{17}O relaxation time and NMR sensitivity of cerebral water and their field dependence. *Magn Reson Med*, 45:543–9.
- Zhu, X. H., Zhang, N., Zhang, Y., Zhang, X., Ugurbil, K., and Chen, W. (2005). In vivo ^{17}O NMR approaches for brain study at high field. *NMR Biomed*, 18:83–103.
- Zhu, X.-H., Zhang, X., Zhang, N., Zhang, Y., Strupp, J., Ugurbil, K., and Chen, W. (2006). High-field ^{17}O study of 3D CMRO₂ imaging in the human visual cortex. In *Proc Intl Soc Magn Reson Med, Seattle*, page 409.
- Zhu, X. H., Zhang, Y., Zhang, N., Ugurbil, K., and Chen, W. (2007). Noninvasive and three-dimensional imaging of CMRO₂ in rats at 9.4 T: Reproducibility test and normothermia/hypothermia comparison study. *J Cereb Blood Flow Metab*, 27:1225–34.

Veröffentlichungen

Teile dieser Arbeit wurden in Zeitschriftenartikeln und Konferenzbeiträgen veröffentlicht:

Zeitschriftenartikel

Hoffmann, S. H., Begovatz, P., Nagel, A. M., Umathum, R., Schommer, K., Bachert, P. and Bock, M. (2011). A measurement setup for direct ^{17}O MRI at 7T. *Magn Reson Med*, 66:1109-15.

Konferenzbeiträge als Erstautor

Hoffmann, S. H., Nagel, A. M., Meise, F. M., Umathum, R. and Bock, M. (2011). In vivo relaxation parameters of oxygen-17 (^{17}O). In: *Proceedings of the 19th scientific meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Montreal, page 473 (Talk).

Hoffmann, S. H., Begovatz, P., Nagel, A., Umathum, R. and Bock, M. (2010). In vivo oxygen-17 (^{17}O) MRI at 7 Tesla. In: *Proceedings of the 18th scientific meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Stockholm, page 724 (Talk).

Hoffmann, S. H., Umathum, R., Nagel, A. M. and Bock, M. (2009). Oxygen-17 (^{17}O) MRI at ultra high field (7T). In: *Proceedings of the 12th scientific meeting, German Chapter of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Basel, page P08 (Poster).

Danke.

An erster Stelle möchte ich mich bei Prof. Dr. Michael Bock bedanken, der durch seine ausgezeichnete Betreuung und seine fortwährende Motivation diese Arbeit ermöglicht hat.

Ebenso danke ich Prof. Dr. Peter Bachert für die Vertretung der Arbeit gegenüber der Fakultät und seine Unterstützung schon seit meiner Diplomarbeit.

Prof. Dr. Markus Oberthaler möchte ich für seine Bereitschaft danken die Zweitkorrektur dieser Arbeit zu übernehmen sowie für die externe Betreuung während der Promotionszeit.

Bei Prof. Dr. Dr. Wolfhard Semmler möchte ich mich dafür bedanken, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit in seiner Abteilung Medizinische Physik in der Radiologie am DKFZ anzufertigen und auf internationalen Konferenzen zu präsentieren.

Ein besonderer Dank geht an Dr. Armin Nagel der fachlich und menschlich eine große Unterstützung während meiner gesamten Promotionszeit war.

Paul Begovatz möchte ich mich für seine Arbeiten am ^{17}O -Atemsystem und für seine Mithilfe bei der Durchführung der Inhalationsexperimente danken.

Bei Dr. Reiner Umathum und Dr. Florian Meise bedanke ich mich für Ihre Hilfe beim Bau und der „Optimierung“ der ^{17}O -Spule.

Allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe danke ich für die entspannte Atmosphäre und das gute Arbeitsklima. Besonders erwähnt seien dabei Dr. Sebastian Schmitter, Jens Gröbner, Stefan Alt, Moritz Berger, Dr. Axel Krafft, Florian Maier, Christine Gnahn, Alexander Brunner, Dr. Jaane Rauschenberg, Mathies Breithaupt, Dr. Ann-Kathrin Homagk, Marco Müller, Dr. Christian Matthies und Dr. Matthias Korn, die durch anregende Diskussionen über Physik und die Welt im Allgemeinen diese Arbeit bereichert haben.

Ebenso möchte ich mich bei Barbara Dillenberger und Christian Kindtner für ihre zuverlässige Hilfe bei den organisatorischen Problemen des Alltags bedanken.

Dr. Kai Schommer und Elmar Menold von der Abteilung Sportmedizin der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg danke ich für die vielen Anregungen und die tatkräftige Unterstützung bei der Entwicklung des Atemsystems.

Bei Dr. Michael Puderbach möchte ich mich für seine Ideen bei der Konzeption des Atemsystems bedanken. Darüber hinaus bedanke ich mich für die gute Zusammenarbeit bei Rene Hertel, Dr. Lars Gerigk und Dr. Alexander Radbruch.

Außerdem möchte ich mich bei den vielen Menschen außerhalb des DKFZ bedanken, die durch ihre Unterstützung sehr viel zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben: Tobi, Caro, Seb, Tasch, fLO, Jenny, Julia, Andi, Volker, Bärbel und Wolfgang.

Ganz besonders danken möchte ich meinen Eltern, die mich immer unterstützt und an mich geglaubt haben.

Der größte Dank jedoch gilt Chrissi, die mich in allen Höhen und Tiefen der letzten Jahre begleitet, mitgelitten und mitgefeiert hat. Danke.

Erklärung

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

Heidelberg, den 14. Oktober 2011