

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

vorgelegt von

Dipl.-Phys. Andreas Korzowski

aus Karlsruhe

Tag der mündlichen Prüfung: 24.06.2015



# Echo-planare $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopische Bildgebung *in vivo* bei 7 T

Gutachter: Prof. Dr. Peter Bachert  
Prof. Dr. Rainer Fink



### **Echo-planare $^{31}\text{P}$ -NMR-spektroskopische Bildgebung *in vivo* bei 7 T**

$^{31}\text{P}$ -NMR-Spektroskopie ermöglicht die nicht-invasive Beobachtung des Energiestoffwechsels im lebenden Gewebe. In dieser Arbeit wurde eine echo-planare  $^{31}\text{P}$ -spektroskopische Bildgebungsmethode ( $^{31}\text{P}$ -EPSI) für *In-vivo*-Messungen bei einer Magnetfeldstärke von  $B_0 = 7\text{ T}$  entwickelt und validiert. Die Methode nutzt eine segmentierte Aufnahme der spektralen Dimension, eine Aufnahmegewichtung und den nuklearen Overhauser-Effekt ( $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NOE). Bildartefakte der echo-planaren Auslese wurden eingehend untersucht und konnten erfolgreich vermindert werden. Zur Optimierung der Signalausbeute von  $^{31}\text{P}$ -EPSI wurde ein theoretisches Modell, das die Sensitivität (SNR) der Sequenz und die Dynamik des  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NOE beschreibt, erstellt und in Modellmessungen validiert (Signalgewinn *in vivo* bis zu 35%). Die Technik wurde in Messungen an Wadenmuskulatur und Gehirn von Probanden angewendet. Die *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren sind von vergleichbarer Qualität wie *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -Spektren mit konventionellen Aufnahmetechniken. Schließlich wurde die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz für funktionelle  $^{31}\text{P}$ -spektroskopische Bildgebung unter Belastung der Wadenmuskulatur eingesetzt. Die Veränderungen der Signalintensität von Metaboliten wie Phosphokreatin oder Änderungen des Gewebe-pH-Wertes konnten dabei mit hoher zeitlicher Auflösung (15 – 30 s für einen  $16 \times 16$ -EPSI-Datensatz) verfolgt werden. Die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik bei  $B_0 = 7\text{ T}$  eröffnet Anwendungsmöglichkeiten für nicht-invasive Untersuchungen der Biophysik des Energiestoffwechsels.

### **Echo-Planar $^{31}\text{P}$ NMR Spectroscopic Imaging *in vivo* at 7 T**

$^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy permits noninvasive observation of the energy metabolism in living tissue. This thesis treats the implementation and validation of an echo-planar  $^{31}\text{P}$  spectroscopic imaging technique ( $^{31}\text{P}$  EPSI) for *in vivo* measurements at a magnetic field strength  $B_0 = 7\text{ T}$ . The technique utilizes acquisition of spectral data in multiple segments, acquisition weighting, and the nuclear Overhauser effect ( $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$  NOE). Image artifacts due to echo-planar acquisition were analyzed and reduced. A theoretical model was established and validated for optimization of the signal gain of  $^{31}\text{P}$  EPSI by describing the sensitivity (SNR) of the approach and the dynamics of the  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$  NOE (signal gain *in vivo* up to 35%). The technique was applied to measurements of calf muscle and brain of volunteers. *In vivo*  $^{31}\text{P}$  EPSI spectra yielded comparable quality as *in vivo*  $^{31}\text{P}$  spectra obtained with conventional spectroscopic imaging techniques.  $^{31}\text{P}$  EPSI was applied to functional  $^{31}\text{P}$  spectroscopic imaging studies of human calf muscle under exercise. Signal changes from metabolites such as phosphocreatine and changes in tissue pH value were observed and could be monitored with high temporal resolution (15 – 30 s per  $16 \times 16$  frame).  $^{31}\text{P}$  EPSI at 7 T offers perspectives for noninvasive studies of the biophysics of the energy metabolism.



# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	v
1 Einleitung	1
<b>I Physikalische &amp; biochemische Grundlagen</b>	<b>3</b>
2 Magnetische Kernresonanz	5
3 Kernspinspektroskopische Bildgebung	11
3.1 Kernspinresonanzspektroskopie . . . . .	11
3.2 Spektroskopische Bildgebung . . . . .	14
4 $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Doppelresonanzspektroskopie	19
4.1 $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie <i>in vivo</i> . . . . .	19
4.2 Der Kern-Overhauser-Effekt . . . . .	22
4.3 $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Relaxationsraten <i>in vivo</i> bei 7T . . . . .	23
5 Biochemische Grundlagen des Energiestoffwechsels	27
<b>II Material &amp; Methoden</b>	<b>31</b>
6 Materialien	33
6.1 MR-Tomograph . . . . .	33
6.2 Hochfrequenzspulen . . . . .	34
6.3 Modelllösungen . . . . .	35
6.4 Mechanisches Fußpedal . . . . .	37
7 Echo-planare spektroskopische Bildgebungssequenz	39
7.1 Prinzip der echo-planaren Auslese . . . . .	39
7.2 Artefakte der echo-planaren Auslese . . . . .	43
7.3 Erweiterte Konzepte zur Datenauslese . . . . .	47
7.4 Implementierung der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz . . . . .	51
8 Rekonstruktion echo-planarer spektroskopischer Bilddatensätze	57
8.1 Sortierung der EPSI-Rohdaten . . . . .	57
8.2 Diskrete Fourier-Transformation . . . . .	59

8.3	Nachbearbeitung der EPSI-Rohdaten . . . . .	63
8.4	Rekonstruktion der EPSI-Rohdaten . . . . .	66
8.5	Der Rekonstruktionsalgorithmus . . . . .	71
8.6	Rekonstruktionsvarianten . . . . .	74
<b>9</b>	<b>Methoden zur Validierung der <sup>31</sup>P-EPSI-Technik</b>	<b>77</b>
9.1	FID- und CSI-Sequenz . . . . .	77
9.2	Messung von Gradientenschaltungen . . . . .	78
9.3	jMRUI . . . . .	82
9.4	Bestimmung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses . . . . .	82
<b>10</b>	<b>Theoretische Modelle für die Messempfindlichkeit von EPSI und das zeitliche Verhalten des NOE</b>	<b>85</b>
10.1	Theoretische Beschreibung der spektralen Sensitivität . . . . .	85
10.1.1	Allgemeine Darstellung der spektralen Sensitivität . . . . .	85
10.1.2	Spektrale Sensitivität von CSI . . . . .	88
10.1.3	Spektrale Sensitivität der <sup>31</sup> P-EPSI-Sequenz . . . . .	89
10.1.4	Einfluss des <i>Echo Train Shiftings</i> . . . . .	90
10.2	NOE-Kinetik der <sup>31</sup> P-EPSI-Sequenz . . . . .	91
10.2.1	Analytische Lösungen der Solomon-Gleichungen . . . . .	92
10.2.2	Berechnung von Gleichgewichtsmagnetisierungen . . . . .	98
10.2.3	Simulation der Solomon-Gleichungen . . . . .	103
<b>III</b>	<b>Experimentelle Ergebnisse</b>	<b>107</b>
<b>11</b>	<b>Validierung der Messtechnik</b>	<b>109</b>
11.1	<sup>31</sup> P-SNR-Vergleich der HF-Spulen . . . . .	109
11.2	Überprüfung der Gradientenschaltungen . . . . .	111
11.3	Funktionsweise der <sup>31</sup> P-EPSI-Sequenz und der Datenrekonstruktion . . . . .	115
11.4	Reduktion spektraler Artefakte . . . . .	118
11.5	Metabolische Karten . . . . .	127
<b>12</b>	<b>Optimierung der <sup>31</sup>P-EPSI-Sequenz für funktionelle Spektroskopie</b>	<b>129</b>
12.1	Anwendung des <i>Echo Train Shifting</i> . . . . .	129
12.2	Vergleich von <sup>31</sup> P-EPSI mit <sup>31</sup> P-CSI . . . . .	130
12.3	Anwendung der NOE-Präparation . . . . .	132
12.4	Optimierung der Sequenzparameter . . . . .	138
<b>13</b>	<b>Funktionelle <sup>31</sup>P-EPSI der Wadenmuskulatur</b>	<b>141</b>
13.1	<sup>31</sup> P-Spektroskopie an der Wadenmuskulatur . . . . .	141
13.2	Vergleich von <sup>31</sup> P-EPSI mit <sup>31</sup> P-CSI . . . . .	144
13.3	Änderungen des Energiestoffwechsels unter Muskelbelastung . . . . .	148



<b>14</b>	<b><sup>31</sup>P-EPSI am Gehirn</b>	<b>155</b>
14.1	<sup>31</sup> P-Spektroskopie am Gehirn . . . . .	155
14.2	Vergleich von <sup>31</sup> P-EPSI mit <sup>31</sup> P-CSI . . . . .	158
14.3	Anwendbarkeit von <sup>31</sup> P-EPSI am Gehirn . . . . .	161
<b>IV</b>	<b>Diskussion &amp; Zusammenfassung</b>	<b>165</b>
<b>15</b>	<b>Beurteilung der <sup>31</sup>P-EPSI-Technik</b>	<b>167</b>
15.1	Implementierung der Messtechnik . . . . .	167
15.2	Modellbeschreibung der <sup>31</sup> P-EPSI-Sequenz . . . . .	172
15.3	<sup>31</sup> P-EPSI im Vergleich zu <sup>31</sup> P-CSI . . . . .	176
<b>16</b>	<b>Anwendung von <sup>31</sup>P-EPSI <i>in vivo</i></b>	<b>179</b>
16.1	Ergebnisse der funktionellen Studie . . . . .	179
16.2	<sup>31</sup> P-EPSI im Vergleich zu anderen Methoden der <sup>31</sup> P-MRS . . . . .	181
<b>17</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>183</b>
<b>18</b>	<b>Ausblick</b>	<b>185</b>
<b>V</b>	<b>Anhang</b>	<b>I</b>
<b>A</b>	<b>Fourier-Analyse</b>	<b>III</b>
<b>B</b>	<b>Orthonormierte Eigenvektoren einer hermiteschen <math>2 \times 2</math>-Matrix</b>	<b>IX</b>
<b>C</b>	<b>Relaxationsraten der Referenzlösung</b>	<b>XIII</b>
<b>D</b>	<b>Publikationen</b>	<b>XV</b>
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>XVII</b>
	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>XXI</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>XXIII</b>



# Abkürzungsverzeichnis

ADC	.....	<i>Analog-to-Digital-Converter</i> , Analog-Digital-Wandler
ADP	.....	Adenosin-5'-Diphosphat
AMARES	.....	<i>Advanced Method for Accurate, Robust, and Efficient Spectral Fitting</i>
ATP	.....	Adenosin-5'-Triphosphat
CDE	.....	<i>Chemical Shift Displacement Error</i>
CHESS	.....	<i>Chemical Shift Selective Suppression</i>
CSA	.....	<i>Chemical Shift Anisotropy</i> , Anisotropie der chemischen Verschiebung
CSI	.....	<i>Chemical Shift Imaging</i>
DFT	.....	Diskrete Fourier-Transformation
EPI	.....	<i>Echo-Planar Imaging</i> , echo-planare Bildgebung
EPSI	.....	<i>Echo-Planar Spectroscopic Imaging</i> , echo-planare spektroskopische Bildgebung
ETS	.....	<i>Echo Train Shifting</i>
FFT	.....	<i>Fast Fourier Transform</i> , schnelle Fourier-Transformation
FID	.....	<i>Free Induction Decay</i> , freier Induktionszerfall
FOV	.....	<i>Field of View</i> , Sichtfeld
G-1-P	.....	Glukose-1-Phosphat
GPC	.....	Glycerophosphocholin
GPE	.....	Glycerophosphorylethanolamin
HF	.....	Hochfrequenz
jMRUI	.....	<i>java-based Magnetic Resonance User Interface</i>
MR	.....	Magnetische Resonanz / Magnetresonanz
MRS	.....	Magnetresonanzspektroskopie
MRSI	.....	<i>Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging</i> , MR-spektroskopische Bildgebung
NAD	.....	Nicotinamidadenindinukleotid
NMR	.....	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> , kernmagnetische Resonanz

## *Inhaltsverzeichnis*

NOE .....	<i>Nuclear Overhauser Effect</i> , Kern-Overhauser-Effekt
P <sub>i</sub> .....	Anorganisches Phosphat
PC .....	Phosphocholin
PCr .....	Phosphokreatin
PE .....	Phosphorylethanolamin
PSF .....	<i>Point Spread Function</i> , Punktspreizfunktion
ROI .....	<i>Region of Interest</i>
SAR .....	Spezifische Absorptionsrate
SNR .....	<i>Signal Noise Ratio</i> , Signal-Rausch-Verhältnis
TOE .....	<i>Truncated Driven NOE</i>

# 1 Einleitung

Nachdem zwischen 1924 und 1927 die Existenz des Kernspins postuliert und experimentell nachgewiesen wurde, entdeckten im Jahr 1946 die Gruppen um F. Bloch und E. Purcell unabhängig von einander das Phänomen der kernmagnetischen Resonanz (NMR, *nuclear magnetic resonance*, heute auch als Magnetresonanz, MR, bezeichnet) in kondensierter Materie [1] [2], wofür Bloch und Purcell im Jahr 1952 der Nobelpreis für Physik verliehen wurde. Die kernmagnetische Resonanz gewann mit der Entdeckung, dass die Resonanzfrequenz eines Kernspins von seiner chemischen Umgebung abhängt [3], enorm an Bedeutung, da es möglich wurde die NMR-Spektroskopie zur Analyse zu nutzen. Es folgten zahlreiche wichtige Schritte in der Entwicklung der modernen NMR-Spektroskopie, die heute zu den Standardmessverfahren der Analytischen Chemie und der Biochemie zählt. Die NMR-Spektroskopie ist heute so weit entwickelt, dass sich selbst die Struktur von Proteinen mit ihr bestimmen lässt.

In den frühen 80er Jahren fand die MR auch Einzug in die radiologische Diagnostik, nachdem es Lauterbur im Jahre 1973 gelang, aus dem MR-Signal durch Verwendung von Magnetfeldgradienten die räumliche Verteilung von Kernspins zu bestimmen [4]. Aus dieser Technik ging schließlich die Magnetresonanz-Tomographie (MRT) hervor, die das starke MR-Signal der Wasserprotonen im Gewebe nutzt. Die MRT liefert nicht-invasiv morphologische Schnittbilder des menschlichen Körpers mit einem exzellenten Weichteilkontrast. Anders als die Röntgen-Computertomographie oder Positronen-Emissions-Tomographie kommt sie völlig ohne den Einsatz ionisierender Strahlung oder Radionukliden aus, und führt daher zu keiner Strahlenbelastung des Patienten. Die MRT lässt sich vielseitig anwenden, Beispiele sind MR-Angiographie, Diffusionsbildgebung, funktionelle Bildgebung. Lauterbur und Mansfield wurde im Jahre 2003 der Nobelpreis für Medizin verliehen.

Die *In-vivo*-Magnetresonanz-Spektroskopie (MRS) hingegen hat den Weg in den klinischen Alltag nicht gefunden, obwohl Sie ein mächtiges Werkzeug zur Untersuchung des Metabolismus im lebenden Gewebe darstellt. Dies liegt vor allem daran, dass aufgrund der geringen Sensitivität der MRS mit seltenen Kernen lange Messdauern benötigt werden. Des weiteren erweist sich die Übersetzung gemessener Spektren in eine klare Diagnose als äußerst schwierig.

Stattdessen wird die MRS erfolgreich zur Erforschung biochemischer und biophysikalischer Mechanismen von Pathologien in der Grundlagenforschung genutzt. Als Beispiele sind hier Untersuchungen von Stoffwechselwegen mittels  $^{13}\text{C}$ -Spektroskopie in Kombination mit  $^{13}\text{C}$ -markierten Substraten zu nennen oder die Untersuchung des Energiestoffwechsels mittels  $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie.

Seit hohe Magnetfeldstärken  $B_0 \geq 7 \text{ T}$  auch für *In-vivo*-Anwendungen am Menschen zugänglich sind, ändert sich die Stellung der MRS in der Klinik ein wenig. Durch die erhöhte

## 1 Einleitung

MR-Signalstärke und spektrale Auflösung der MRS eröffnen sich neue Möglichkeiten. So könnte sich z.B. die  $^{31}\text{P}$ -MRS bei  $B_0 = 7\text{ T}$  als nützlich für die Charakterisierung von Pathologien der Prostata [5] oder des Brustgewebes [6] erweisen. Bei niedrigen Feldstärken etablierte Methoden profitieren ebenfalls vom hohen Feld. So lassen sich z.B. funktionelle  $^{31}\text{P}$ -MRS-Studien zur Untersuchung des Energiestoffwechsels mit einer besseren räumlichen Auflösung durchführen.

Die Reduktion der Messdauern durch das höhere Feld ist allerdings durch die verwendete Methode zur MR-spektroskopischen Bildgebung (MRSI) begrenzt. Als Standardmethode für viele MRSI-Anwendungen gilt *Chemical Shift Imaging* (CSI), deren erste Realisierungen auf Brown [7] und Maudsley [8] zurückgehen. Das Problem von CSI ist, dass sie recht ineffizient die räumliche Information kodiert. CSI ist daher für funktionelle MRS-Studien oder die Erzeugung räumlich hochaufgelöster metabolischer Karten kaum geeignet.

Daher wurden effizientere MRSI-Methoden entwickelt. Eine davon ist die echo-planare spektroskopische Bildgebung (EPSI, *Echo-Planar Spectroscopic Imaging*) die erstmals 1994 von Posse [9] für *In-Vivo*- $^1\text{H}$ -Spektroskopie bei einer Feldstärke von  $B_0 = 1,5\text{ T}$  vorgeschlagen wurde. Seither wurden zahlreiche Optimierungs- und Korrekturmöglichkeiten für *In-Vivo*- $^1\text{H}$ -EPSI entwickelt, vor allem für hohe  $B_0$ -Feldstärken. Heute wird  $^1\text{H}$ -EPSI zur Erzeugung hochaufgelöster metabolischer Bilder eingesetzt [10] [11] [12]. EPSI kann bei geringer Anzahl an Bildpunkten allerdings auch dazu genutzt werden, hohe zeitliche Auflösungen zu erreichen, z.B. für funktionelle MRSI-Studien.

So wurde eine Implementation von EPSI für schnelle *In-Vivo*- $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie bei  $B_0 = 1,5\text{ T}$  erstmals von Wilhelm und Bachert 2001 [13] vorgestellt. 2007 wurde diese Technik für die schnelle *In-Vivo*- $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie des Gehirns bei  $B_0 = 1,5\text{ T}$  eingesetzt [14] [15].

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Anwendung einer echo-planaren  $^{31}\text{P}$ -spektroskopischen Bildgebungsmethode ( $^{31}\text{P}$ -EPSI) bei einer Magnetfeldstärke  $B_0 = 7\text{ T}$ . Diese soll es ermöglichen, funktionelle  $^{31}\text{P}$ -MRSI-Studien mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung durchzuführen und biophysikalische Fragestellungen bezüglich Änderungen im Energiestoffwechsel im Muskelgewebe und Gehirn des Menschen zu beantworten.

Im ersten Teil dieser Arbeit finden sich Zusammenfassungen der physikalischen und biochemischen Grundlagen der Arbeit. Der zweite Teil befasst sich mit der Implementierung von  $^{31}\text{P}$ -EPSI. Es werden die Sequenzentwicklung und die Rekonstruktion der aufgenommenen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Daten beschrieben. Des Weiteren wird eine theoretische Modellbeschreibung der implementierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI entwickelt, mit deren Hilfe Optimierungen von  $^{31}\text{P}$ -EPSI möglich wurden. Im dritten Teil der Arbeit werden die experimentellen Ergebnisse mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik präsentiert, u.a. Testmessungen zur Validierung der Technik und der Modellbeschreibung, sowie die Ergebnisse von *In-vivo*-Messungen an der Wadenmuskulatur und am Gehirn von Probanden. Die Ergebnisse einer Machbarkeitsstudie zur funktionellen  $^{31}\text{P}$ -MRSI der Wadenmuskulatur während Muskelbelastungsübungen zeigen den Nutzen von  $^{31}\text{P}$ -EPSI bei hohen Feldstärken. Im letzten Teil der Arbeit finden sich die Diskussion der Ergebnisse, die Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Arbeit, sowie ein Ausblick der Anwendungsmöglichkeiten von  $^{31}\text{P}$ -EPSI bei  $B_0 = 7\text{ T}$ .

# Teil I

## Physikalische & biochemische Grundlagen





## 2 Magnetische Kernresonanz

In diesem Abschnitt wird in einem kleinen Überblick das Phänomen der kernmagnetischen Resonanz eingeführt. Für eine tiefer gehende, theoretische Beschreibung sei auf die einschlägige Literatur verwiesen. Detailreiche Darstellungen finden sich z.B. in [16] oder [17].

### Der Zeeman-Effekt

Kerne mit einer ungeraden Protonen- und/oder Neutronenzahl besitzen einen Spin  $I \neq 0$ . Für diese gelten die quantenmechanischen Kommutatorrelationen für Drehimpulse:

$$[\hat{I}_i, \hat{I}_j] = i\hbar \epsilon_{ijk} \hat{I}_k \quad (2.1)$$

$$[\hat{I}^2, \hat{I}_i] = 0 \quad (2.2)$$

Aufbauend auf diesen Beziehungen lassen sich die Eigenzustände  $|I, m\rangle$  des Spins konstruieren, für welche folgende Eigenwertgleichungen gelten:

$$\hat{I}^2 |I, m\rangle = I(I+1)\hbar^2 |I, m\rangle \quad (2.3)$$

$$\hat{I}_z |I, m\rangle = m\hbar |I, m\rangle \quad (2.4)$$

Mit dem Kernspin ist ein magnetisches Moment

$$\hat{\vec{\mu}} = \gamma \cdot \hat{\vec{I}} \quad (2.5)$$

verbunden.  $\gamma$  bezeichnet das kernspezifische, gyromagnetische Verhältnis.

Durch ihr magnetisches Moment können Kerne mit Spin  $I \neq 0$  mit einem äußeren Magnetfeld  $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$  wechselwirken, was sich über den Hamilton-Operator

$$\hat{H} = -\hat{\vec{\mu}} \cdot \vec{B} = -\gamma \cdot \hat{I}_z \cdot B_z \quad (2.6)$$

beschreiben lässt. Die Wechselwirkung führt zu einer Aufspaltung in  $2I + 1$  äquidistante Energieniveaus, was als Zeeman-Effekt bezeichnet wird. Für die Energieniveaus des Kerns im äußeren Magnetfeld gilt:

$$E_m = -\gamma \hbar m B_0 \quad (2.7)$$

## 2 Magnetische Kernresonanz

Da  $m$  ganzzahlig ist, sind die Energieniveaus dabei um

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_0 \quad (2.8)$$

voneinander getrennt. Von zentraler Bedeutung für die kernmagnetische Resonanz ist hierbei die Larmorfrequenz

$$\omega_0 = \gamma B_0, \quad (2.9)$$

die vom gyromagnetischen Verhältnis  $\gamma$  und von der Magnetfeldstärke  $B_0$  abhängt. Im weiteren Verlauf dieser Arbeit wird nur mit Spin-1/2-Kernen gearbeitet. Diese besitzen zwei Energieniveaus, welche vereinfacht über die Zustände  $|\pm\rangle$  beschrieben werden.

### Makroskopische Magnetisierung

Durch die Zeeman-Aufspaltung der Energieniveaus eines Spin-1/2-Kerns im Magnetfeld kommt es zu einer thermischen Besetzung der beiden Niveaus nach der Boltzmann-Statistik mit den Besetzungszahlen  $N_+$  und  $N_-$ . Hierbei gilt für die Besetzungswahrscheinlichkeit

$$p_{\pm} = \frac{1}{Z} e^{-E_{\pm}/kT} \quad (2.10)$$

mit der Zustandssumme  $Z = e^{-E_+/kT} + e^{-E_-/kT}$ . Da die Besetzungswahrscheinlichkeit für beide Niveaus unterschiedlich ist, entsteht eine Besetzungszahldifferenz  $\Delta N = N_+ - N_-$ . Die relative Besetzungszahldifferenz  $\Delta N/N$  (mit der Gesamtzahl an Spins  $N$ ) beträgt bei Raumtemperatur und Feldstärken von  $B_0 = 1,5 - 7$  T für z.B. Wasserstoffkerne nicht mehr als etwa  $10^{-6}$  bis  $10^{-5}$ . Die Polarisation der Kerne ist daher äußerst schwach. Wird jedoch ein makroskopisches Objekt mit Volumen  $V$  betrachtet, das viele dieser Kerne enthält (typische Teilchenzahl etwa  $10^{28} \text{ m}^{-3}$ ), bildet sich dennoch eine makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}_0$  entlang des äußeren Magnetfelds  $\vec{B}_0$  aus:

$$M_0 = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \langle \mu_z \rangle_i = \frac{N_+ - N_-}{V} \langle \mu_z \rangle = \frac{N \gamma^2 \hbar^2}{V 4kT} B_0. \quad (2.11)$$

Die Stärke der makroskopischen Magnetisierung hängt vom gyromagnetischen Verhältnis  $\gamma$  des betrachteten Kerns ab und steigt mit zunehmender Magnetfeldstärke  $B_0$ .

### Magnetische Resonanz

Auf ein magnetisches Moment  $\vec{\mu}$  wirkt in einem Magnetfeld  $\vec{B}$  ein Drehmoment  $\vec{T} = \frac{d}{dt} I$  mit dem Drehimpuls  $I$ . Da die Magnetisierung  $\vec{M}$  die Summe aller magnetischen Moment

in einem Volumenelement ist, unterliegt sie ebenfalls diesem Drehmoment. Für die Bewegungsgleichung der Magnetisierung  $\vec{M}$  folgt somit:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \vec{M} \times \gamma \vec{B} \quad (2.12)$$

Diese Beziehung folgt auch aus dem Korrespondenzprinzip, wenn man die zeitliche Entwicklung des Operators  $\hat{\mu}$  aus Gleichung 2.5 unter dem Hamilton-Operator  $\hat{H}$  aus Gleichung 2.6 betrachtet, und den Übergang zur makroskopischen Magnetisierung vollzieht. Insgesamt folgt hieraus, dass sich der zeitliche Erwartungswert  $\langle \hat{\mu} \rangle$  wie ein klassischer Magnetisierungsvektor  $\vec{M}$  beschreiben lässt.

Aus Gleichung 2.12 folgt, dass, sofern die Magnetisierung  $\vec{M}$  senkrechte Komponenten zum Magnetfeld  $\vec{B}$  besitzt, diese eine Präzessionsbewegung senkrecht zu  $\vec{B}$  mit der Larmorfrequenz  $\omega$  ausführen. Es wird angenommen, dass zunächst nur die makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}_0$  entlang des äußeren Magnetfelds  $\vec{B}_0$  (in z-Richtung) vorhanden ist. Zusätzlich zum äußeren Magnetfeld  $\vec{B}_0$  wird nun ein zu  $\vec{B}_0$  senkrecht ausgerichtetes Hochfrequenz(HF)-Feld

$$\vec{B}_1(t) = B_1 \begin{pmatrix} \cos(\omega_{HF}t) \\ \sin(\omega_{HF}t) \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.13)$$

mit der Magnetfeldstärke  $B_1$  und der Frequenz  $\omega_{HF}$  angelegt. In diesem Fall führt die makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}_0$  eine Bewegung um die Überlagerung beider Magnetfelder  $\vec{B} = \vec{B}_0 + \vec{B}_1$  aus. Um die Bewegungsgleichung anschaulicher zu machen, wird eine Transformation in das mit  $\vec{B}_1$  rotierende Koordinatensystem durchgeführt ( $\vec{B}_1$  ist in  $x'$ -Richtung ausgerichtet). In diesem gilt folgende Bewegungsgleichung

$$\frac{d\vec{M}'}{dt} = \vec{M}' \times \gamma \vec{B}_{eff} \quad (2.14)$$

mit dem effektiven Magnetfeld

$$\vec{B}_{eff} = \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ B_0 - \frac{\omega_{HF}}{\gamma} \end{pmatrix}. \quad (2.15)$$

Rotiert das angelegte HF-Feld resonant mit der Larmorfrequenz  $\omega_{HF} = \omega_0$ , enthält das effektive Magnetfeld  $\vec{B}_{eff}$  nur noch eine Komponente in  $x'$ -Richtung. Dies führt dazu, dass die makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}_0$  für eine Dauer  $\tau$  um die  $x'$ -Achse mit der

Frequenz

$$\omega_1 = \gamma B_1 \quad (2.16)$$

präzediert und somit um einen Flipwinkel

$$\alpha = \omega_1 \tau = \gamma B_1 \tau \quad (2.17)$$

aus ihrer Gleichgewichtslage gekippt wird. Nachdem das HF-Feld  $\vec{B}_1$  nicht mehr vorhanden ist, präzedieren die ausgelenkten Anteile der makroskopischen Magnetisierung  $\vec{M}_0$  um das Magnetfeld  $\vec{B}_0$  mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$ .

Somit kann durch Anlegen eines HF-Feldes  $\vec{B}_1$  passender Frequenz die makroskopische Magnetisierung  $\vec{M}_0$  aus ihrer Gleichgewichtslage gelenkt werden. Dieses Bild dient als Grundlage der klassischen Beschreibung der magnetischen Resonanz, mit der sich viele ihrer Phänomene erklären lassen.

In einem quantenmechanischen Bild sorgt die Einstrahlung des HF-Feldes  $\vec{B}_1$  mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$  für eine Umbesetzung der Energieniveaus und regt somit das Spin-System an.

## Die Bloch-Gleichungen

Durch die Wechselwirkung der Kernspins mit ihrer Umgebung strebt die nach Anregung präzedierende Magnetisierung  $\vec{M}$  mit der Zeit wieder gegen die thermische Gleichgewichtsmagnetisierung  $\vec{M}_0$ . Es kommt zu einer Abnahme der Transversalmagnetisierung auf  $M_{xy} = 0$  und zu einer Zunahme der Longitudinalmagnetisierung auf  $M_z = M_0$ . Um diese Prozesse beschreiben zu können, führte Felix Bloch zwei Zeitkonstanten  $T_1$  und  $T_2$  ein, welche die Bewegungsgleichung der Magnetisierung 2.12 zu den für die Magnetresonanz fundamentalen Bloch-Gleichungen erweitern:

$$\frac{dM_x}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \quad (2.18)$$

$$\frac{dM_y}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \quad (2.19)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \gamma(\vec{M} \times \vec{B})_z - \frac{M_0 - M_z}{T_1} \quad (2.20)$$

Die Relaxationszeiten  $T_1$  und  $T_2$  beschreiben phänomenologisch zwei Arten von Prozessen:

### Spin-Gitter-Relaxationszeit $T_1$ :

Dieser Prozess versucht das thermische Gleichgewicht wieder herzustellen und wird durch die Wechselwirkung des Spin-Systems mit seiner mikroskopischen Umgebung, dem Gitter, beschrieben.

**Spin-Spin-Relaxationszeit  $T_2$ :**

Dieser Prozess führt zu einem Verlust der Phasenkohärenz zwischen den Spin-Paketen (Entropiezunahme) und damit zum Verlust der Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$ . Der Prozess ist der Wechselwirkung der Spins untereinander zuzuschreiben.

Den beschriebenen Relaxationsprozessen liegen mikroskopisch auftretende Störfelder zugrunde.

Die Dephasierung der Transversalmagnetisierung durch den  $T_2$ -Zerfall wird durch Unterschiede der lokalen Resonanzfrequenzen  $\Delta\omega$  aufgrund von Magnetfeld-Inhomogenitäten  $\Delta B_0$  weiter beschleunigt. Dies wird durch die effektive Relaxationszeit  $T_2^* < T_2$  beschrieben. Durch Homogenisierung des Magnetfeldes  $\vec{B}_0$  kann einer schnelleren Dephasierung entgegengewirkt werden. Die Durchführung der Homogenisierung des Magnetfeldes wird als *Shim* bezeichnet.



## 3 Kernspinspektroskopische Bildgebung

Das Phänomen der magnetischen Kernresonanz wird in der Kernspinresonanzspektroskopie, auch MR-Spektroskopie (MRS) genannt, ausgenutzt, um Kernspins in verschiedenen Molekülen anhand ihrer chemischen Verschiebung zu detektieren. In diesem Abschnitt werden die grundlegenden Prinzipien der Kernspinresonanzspektroskopie und der kernspinspektroskopischen Bildgebung zusammengefasst. Für eine ausführlichere Beschreibung sei auf das Werk von [18] verwiesen.

In der gesamten Arbeit werden zur besseren Darstellbarkeit einige Gleichungen über die Frequenz  $f$  ausgedrückt, andere über die Kreisfrequenz  $\omega$ . Sie sind über die Beziehung

$$\omega = 2\pi \cdot f \quad (3.1)$$

miteinander verknüpft.

### 3.1 Kernspinresonanzspektroskopie

Das Grundexperiment der MR-Spektroskopie ist die Messung des freien Induktionszerfalls (FID, *Free Induction Decay*). Aus diesem lässt sich durch Fourier-Transformation das MR-Spektrum erhalten.

#### Das FID-Experiment

Wie in Kapitel 2 beschrieben, wird aus einer bestehenden thermischen Magnetisierung  $M_0$  durch HF-Anregung Transversalmagnetisierung  $M_{xy}$  erzeugt, die im äußeren Magnetfeld  $B_0$  eine Präzessionsbewegung mit der Frequenz  $\omega_0$  ausführt. Der durch die präzedierende Transversalmagnetisierung zeitlich variierende magnetische Fluss  $\phi(t)$  erzeugt dabei eine elektromotorische Kraft, die von einem elektromagnetischen Resonanzelement (einer HF-Spule) als Induktionsspannung  $U_{ind}(t)$  gemessen werden kann. Diese induzierte Spannung  $U_{ind}(t)$  ist das MR-Signal  $S(t)$ , welche proportional zur präzedierenden Transversalmagnetisierung innerhalb des gesamten Volumens ist:

$$S(t) = U_{ind}(t) \propto \int \rho(\vec{r}) e^{i\omega_0 t} dV \quad (3.2)$$

$\rho(\vec{r})$  ist die räumliche Verteilung an Spins, die zum MR-Signal beitragen. Die Larmorfrequenz  $\omega_0$  kann räumlich variieren und mehrere Frequenzanteile beinhalten. Da die Transversalmagnetisierung nach den Bloch-Gleichungen im inhomogenen Magnetfeld  $B_0$  mit

### 3 Kernspinspektroskopische Bildgebung

der Zeit  $T_2^*$  zerfällt, gilt für das Signal:

$$S(t) = A_0 e^{i\omega_0 t} e^{-\frac{t}{T_2^*}} \quad (3.3)$$

$A_0$  ist die durch die Magnetisierung erzeugte Amplitude der Spannung. Aufgrund des  $T_2^*$ -Zerfalls des MR-Signals wird dieses auch als FID bezeichnet. Durch Fourier-Transformation des FID ergibt sich das MR-Spektrum, welches Aufschluss über die im MR-Signal enthaltenen Resonanzen gibt.

Im realen Experiment wird das empfangene MR-Signal diskret mit der sogenannten *Dwell-time*  $\Delta$  abgetastet. Dadurch ist der Informationsgehalt durch das *Nyquist-Shannon-Abtasttheorem* begrenzt, welches die maximal rekonstruierbare Frequenz auf die Nyquist-Frequenz  $f_{Nyquist}$  beschränkt (s. Anhang A). Der spektrale Informationsgehalt ist daher wie folgt mit Aufnahmeparameter des FID verknüpft:

**Spektrale Bandbreite:**

$$\Delta f_{spec} = \frac{1}{\Delta t} \quad (3.4)$$

**Spektrale Auflösung:**

$$\Delta \nu = \frac{1}{T_{aq}} = \frac{1}{N \cdot \Delta t} \quad (3.5)$$

$N$  bezeichnet die Anzahl aufgenommener Datenpunkte,  $T_{aq}$  ist die Aufnahmedauer. Da die gemessene Induktionsspannung sehr gering ist, wird diese durch ihr Signal-Rausch-Verhältnis (SNR, *Signal Noise Ratio*) charakterisiert (Näheres s. Abschnitt 9.4). Mit steigendem Magnetfeld  $B_0$  nimmt die Magnetisierung  $M_0$  zu, weshalb auch die induzierte Spannung  $U_{ind}$  steigt. Somit kann das SNR einer MR-Messung durch höhere Magnetfeldstärken  $B_0$  verbessert werden.

Weiter wird ein MR-Experiment durch seine Sensitivität charakterisiert. Sie ist durch die Größe

$$\psi = \frac{SNR}{\sqrt{T_{tot}}} \quad (3.6)$$

definiert, die angibt, wie viel MR-Signal pro Zeit  $T_{tot}$  akkumuliert wird.

### Die chemische Verschiebung

Kernspins, die sich in Atomen oder Molekülen befinden, werden durch die Elektronenhülle vom äußeren Magnetfeld  $B_0$  abgeschirmt. Die Kernspins können daher nur mit dem lokalen Feld

$$B_{lok} = B_0(1 - \sigma) \quad (3.7)$$



wechselwirken.  $\sigma$  ist eine molekulspezifische Abschirmkonstante, die von der chemischen Umgebung des Kerns abhängt und somit in verschiedenen Molekülen und chemischen Gruppen verschiedene Werte annimmt. Sie ist im Allgemeinen eine tensorielle Größe, da die Abschirmung von der relativen Orientierung der gesamten Elektronenhülle des Moleküls zum äußeren Magnetfeld abhängt.

Der Unterschied der resultierenden lokalen Resonanzfrequenz

$$\vec{\omega}_{lok} = \gamma \vec{B}_0 (1 - \overset{\leftrightarrow}{\sigma}) \quad (3.8)$$

zu einer Referenzfrequenz wird als chemische Verschiebung  $\delta$  bezeichnet. Unter isotroper Bewegung der Moleküle in Flüssigkeiten mittelt sich diese tensorielle Größe aus, wodurch die chemische Verschiebung durch eine skalare Größe charakterisiert wird.

Aus Gleichung 3.8 folgt, dass die spektrale Dispersion von Resonanzen mit steigendem Magnetfeld  $B_0$  linear zunimmt. Um ein von der Magnetfeldstärke  $B_0$  unabhängiges Maß der chemischen Verschiebung zu erhalten, wird diese relativ zu einer Referenzfrequenz in ppm (*parts per million*) angegeben:

$$\delta = \frac{\omega - \omega_{ref}}{\omega_{ref}} \quad (3.9)$$

Die Wahl der Referenzfrequenz  $\omega_{ref}$  erfolgt abhängig von der Anwendung.

Die chemische Verschiebung von Kernspins in verschiedenen Molekülen oder chemischen Gruppen ist das grundlegende Phänomen, welches die Detektion verschiedener Stoffe mittels magnetischer Kernresonanz erlaubt.

## Kopplungen zwischen Kernspins

Neben der Wechselwirkung der Kernspins mit der sie umgebenden Elektronenhülle können Kernspins auch miteinander innerhalb eines Moleküls, oder zwischen verschiedenen Molekülen wechselwirken.

### Dipolare Kopplung

Die dipolare Kopplung beschreibt die Kopplung des magnetischen Dipolmoments von Spin  $I$  an das magnetische Dipolfeld von Spin  $S$  und umgekehrt. Sie wird durch den Hamilton-Operator

$$\hat{H}_{DD} = -\frac{\mu_0 \gamma_I \gamma_S \hbar^2}{4\pi r^3} \left( 3\hat{I} \cdot \frac{\vec{r}\vec{r}}{r^2} \cdot \hat{S} - \hat{I} \cdot \hat{S} \right) \quad (3.10)$$

beschrieben. Sie ist eine direkte Wechselwirkung analog zur Wechselwirkung zweier magnetischer Dipole untereinander, und ist stark vom Abstand  $r$  der Spins voneinander abhängig.

### 3 Kernspinspektroskopische Bildgebung

Da ihr Hamilton-Operator eine verschwindende Spur  $\langle \hat{H}_{DD} \rangle = 0$  besitzt, treten bei isotroper Bewegung in Flüssigkeiten keine dipolaren Multiplettstrukturen auf. Die dipolare Wechselwirkung ist allerdings aufgrund der starken Kopplungskonstanten im kHz-Bereich ein sehr effizienter Relaxationsmechanismus. Die dipolare Kopplung kann intra- und intermolekularen Ursprung haben.

#### Skalare Kopplung

Die skalare Kopplung beschreibt eine indirekte Wechselwirkung benachbarter Kernspins über ihre Bindungselektronen, die dem Pauli-Prinzip unterliegen. Sie lässt sich für zwei Kernspins mit unterschiedlichen gyromagnetischen Verhältnissen unter isotroper Bewegung vereinfacht durch den Hamilton-Operator

$$\hat{H}_J = J_{IS} \hat{I}_z \cdot \hat{S}_z \quad (3.11)$$

mit der skalaren Kopplungskonstante  $J_{IS}$  beschreiben.

Da die skalare Kopplung über Bindungselektronen vermittelt wird, ist sie rein intramolekularen Ursprungs. Da ihr Hamilton-Operator eine nichtverschwindende Spur  $\langle \hat{H}_J \rangle \neq 0$  besitzt, bilden sich Multiplettstrukturen in den MR-Spektren aus, die sich mit Hilfe von Gleichung 3.11 beschreiben lassen. Die Kopplungskonstanten  $J_{IS}$  sind abhängig von der Anzahl an Bindungen, die zwischen den Kernspins liegen und betragen von wenigen Hz bis zu einigen 100 Hz.

## 3.2 Spektroskopische Bildgebung

Methoden, mit denen sich räumlich aufgelöste MR-Spektren aufnehmen lassen, werden allgemein als MR-spektroskopische Bildgebung (MRSI, *Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging*) bezeichnet. Anstatt nur einen mit spektraler Information kodierten FID aufzunehmen, ist für diese Methoden die Aufnahme eines räumlich und spektral kodierten, vierdimensionalen Datensatzes der Form

$$S(\vec{k}, t) = \int_{\vec{r}} \int_{\omega} S(\vec{r}, \omega) e^{-i\vec{k}\vec{r}} e^{+i\omega t} d\omega d\vec{r} \quad (3.12)$$

nötig. Durch vierdimensionale Fourier-Transformation dieses Signals kann der Datensatz  $S(\vec{r}, \omega)$  gewonnen werden, welcher räumlich aufgelöste MR-Spektren enthält. Mit MRSI lassen sich Bildmatrizen spektraler Information erzeugen, die auch als metabolische Karten bezeichnet werden.

Um zusätzlich zur spektralen Information auch räumliche Information aufzunehmen, macht man sich die gebräuchlichsten Methoden aus der MR-Bildgebung wie Schichtselektion, Frequenz- und Phasenkodierung sowie das Konzept des k-Raumes zunutze. Diese werden im Folgenden eingeführt.

## Methoden zur räumlichen Kodierung des MR-Signals

Die räumliche Kodierung des MR-Signals erfolgt durch die Verwendung von Magnetfeldgradienten. Das Anlegen eines magnetischen Feldgradienten  $\vec{G}_r$  führt eine Ortsabhängigkeit der Larmorfrequenz Gleichung 2.9 ein:

$$\omega(\vec{r}) = \gamma(B_0 + \vec{G} \cdot \vec{r}) \quad (3.13)$$

Dabei ist zu beachten, dass  $\vec{G}_r \parallel \vec{B}_0$  ist, um die ursprüngliche Quantisierungsachse der Kernspins beizubehalten.

### k-Raum-Formalismus

Es wird angenommen, dass nur Kernspins einer chemischen Verschiebung, also nur einer Resonanzfrequenz, vorhanden sind. Unter Vernachlässigung von Relaxationseffekten lässt sich das gemessene Signal Gleichung 3.2 bei angelegtem Gradientenfeld  $\vec{G}_r(t)$  mit Gleichung 3.13 wie folgt beschreiben:

$$S(t) \propto \int \rho(\vec{r}) e^{i\omega_0 t} e^{i\gamma \vec{G}_r(t) \cdot \vec{r} t} d\vec{r} \quad (3.14)$$

Nach Transformation dieses Signals in das rotierende Koordinatensystem ist es nur von der räumlichen Verteilung der Spins und dem Zeitverlauf des Gradienten abhängig:

$$S(t) \propto \int \rho(\vec{r}) e^{i\gamma \vec{G}_r(t) \cdot \vec{r} t} d\vec{r} \quad (3.15)$$

Das Gradientenfeld  $\vec{G}_r(t)$  ist über diese Beziehung mit der räumlichen Verteilung der Spins  $\rho(\vec{r})$  verknüpft. Die Speicherung der räumlichen Information erfolgt somit in der akkumulierten Phase des Signals unter Anlegen des Gradientenfeldes  $\vec{G}_r(t)$ . Diese räumliche Phase lässt sich am besten im k-Raum darstellen. Der Wert

$$\vec{k}(t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(\tau) d\tau \quad (3.16)$$

ist ein Maß für die räumliche Periodizität des Signals. Dadurch lässt sich Gleichung 3.15 wie folgt darstellen:

$$S(\vec{k}(t)) \propto \int \rho(\vec{r}) e^{i\vec{k}(t) \cdot \vec{r}} d\vec{r} \quad (3.17)$$

$S(\vec{k})$  und  $\rho(\vec{r})$  sind nun über eine Fourier-Transformation miteinander verknüpft. Das heißt, die räumliche Verteilung der Kernspins  $\rho(\vec{r})$  lässt sich durch inverse Fourier-Transformation über den k-Raum erhalten:

$$\rho(\vec{r}) \propto \int S(\vec{k}(t)) e^{-i\vec{k}(t) \cdot \vec{r}} d\vec{k} \quad (3.18)$$

### 3 Kernspinspektroskopische Bildgebung

Der Zeitverlauf des gemessenen Signals  $S(\vec{k}(t))$  bei anliegendem Gradientenfeld ist ein Maß für die räumliche Verteilung der Kernspins. Diese Beschreibung des MR-Signals ist der Ausgangspunkt für die konventionellen Bildrekonstruktionsverfahren in der MR-Tomographie.

#### Eigenschaften des k-Raums

Völlig analog zur diskreten zeitlichen Abtastung des MR-Signals wird auch der k-Raum in diskreten Schritten abgetastet. Somit ist auch der räumliche Informationsgehalt durch das *Nyquist-Shannon-Abtasttheorem* begrenzt. Es gelten folgende Analogien zwischen den gemessenen Größen:

$$\Delta t \longleftrightarrow \Delta k \quad (3.19)$$

$$\Delta f \longleftrightarrow \text{FOV} \quad (3.20)$$

$$\Delta v \longleftrightarrow \Delta r \quad (3.21)$$

FOV bezeichnet das Sichtfeld (*Field of View*) in die gemessene Richtung.

Der räumliche Informationsgehalt ist daher wie folgt mit Aufnahmeparameter des k-Raums verknüpft:

$$\text{FOV} = \frac{1}{\Delta k} \quad (3.22)$$

$$\Delta r = \frac{1}{N \cdot \Delta k} = \frac{1}{2 \cdot k_{max}} \quad (3.23)$$

$N$  bezeichnet die Anzahl aufgenommener k-Raum-Punkte. Der k-Raum wird für gewöhnlich symmetrisch zum k-Raum-Zentrum aufgenommen, daher der Faktor 2 in Gleichung 3.23.

Im Allgemeinen gelten für die aufgenommenen Punkte des k-Raums folgende zwei Aussagen:

- Punkte im k-Raum-Zentrum bestimmen die Grobstruktur und den Kontrast des Bildes.
- Punkte am Rande des k-Raums stellen die Feinstruktur des Bildes dar und sorgen für eine hohe räumliche Auflösung.

#### Phasenkodierung

Die Phasenkodierung ist die allgemeinste Form der räumlichen Kodierung. Dazu wird zwischen HF-Anregung und Signalaufnahme des MR-Signals für die Dauer  $t_{PE}$  ein Phasenkodiergradient geschaltet. Dadurch akkumulieren die Spins an unterschiedlichen Orten verschiedene Phasen gemäß Gleichung 3.16. Das MR-Signal ist dann in der Auslese

phasenkodiert. Der dazugehörige FID repräsentiert einen k-Raum-Punkt. Durch die Messung mit unterschiedlichen Phasenkodiergradienten kann der k-Raum sukzessive abgetastet werden.

### Frequenzkodierung

Die Aufnahme des MR-Signals findet unter Schaltung eines Auslesegradienten statt. Das heißt, dass während der Auslese, Spins an unterschiedlichen, räumlichen Positionen gemäß Gleichung 3.13 verschiedene Präzessionsfrequenzen aufweisen. Dadurch repräsentiert das Spektrum des gemessenen Signals gemäß Gleichung 3.13 die Signalstärke an verschiedenen Raumpunkten.

Zur Anwendung der Frequenzkodierung werden meist Gradientenecho-Techniken verwendet. Dazu wird das MR-Signal vor der Aufnahme über einen Gradienten mit dem halben negativen Gradientenmoment des Auslesegradienten in der auszulesenden Raumrichtung dephasiert. Der anschließende Frequenzkodiergradient refokussiert das dephasierte Signal wieder, wodurch ein Gradientenecho entsteht.

Im Laufe dieser Arbeit wird mit Auslesegradienten  $G_{read}$  gearbeitet, bei denen das MR-Signal während ihres Gradienten-Plateaus der Dauer  $t_{flat}$  ausgelesen wird. Mit den obigen Betrachtungen wird daher für eine gewünschte räumliche Auflösung  $\Delta r$  das Gradientenmoment

$$M_{read} = G_{read} \cdot t_{flat} = \frac{1}{\gamma \cdot \Delta r} \quad (3.24)$$

benötigt.

### Schichtselektion

Die HF-Anregung des MR-Signals findet unter Schaltung eines Schichtselektionsgradienten statt. Das heißt während der Anregung besitzen Spins an unterschiedlichen räumlichen Positionen gemäß Gleichung 3.13 verschiedene Resonanzfrequenzen. Dadurch werden nur Spins innerhalb des Frequenzbandes  $\Delta\omega$  angeregt, welches mit der Anregungsbandbreite des HF-Pulses übereinstimmt. In Folge dessen, werden nur Spins an bestimmten räumlichen Positionen angeregt.

### Räumlicher Versatz durch chemische Verschiebung

Aus Gleichung 3.13 folgt, dass Kernspins mit verschiedenen chemischen Verschiebungen  $\delta$  die lokale Resonanzbedingung  $\omega(r)$  bei Anliegen eines Gradienten  $G_r$  an unterschiedlichen Orten erfüllen. Dies führt bei Verwendung der zuvor beschriebenen Methoden zu einer Fehllokalisierung  $\Delta r$ , dem sogenannten *Chemical Shift Displacement Error* (CDE). Unterschiede der lokalen Resonanzfrequenzen verschiedener Kernspins während der HF-Anregung oder Auslese eines MR-Signals mit anliegendem Gradienten werden in diese

### 3 Kernspinspektroskopische Bildgebung

räumlichen Fehllokalisierungen übersetzt:

$$\Delta r = \frac{\Delta\omega}{\gamma G_r} \quad (3.25)$$

Darunter fallen:

- Schichtversatz durch schichtselektive Anregung
- Ortsverschiebung durch Auslesegradienten

Unterschiede der lokalen Resonanzfrequenzen  $\Delta\omega$  können durch verschiedene chemische Verschiebungen  $\delta$ ,  $B_0$ -Inhomogenitäten oder Suszeptibilitäten  $\chi$  bedingt sein. Bei Suszeptibilitäten  $\chi$  ist die Orts- und Richtungsabhängigkeit zu berücksichtigen. Die Fehllokalisierungen durch CDE lassen sich im Allgemeinen durch Verwendung stärkerer Gradienten  $G_r$  reduzieren.

#### ***Chemical Shift Imaging***

Die einfachste Form der MRSI ist das *Chemical Shift Imaging* (CSI). Die räumliche Kodierung des Signals erfolgt hier über schichtselektive Anregung der Spins mit anschließender Phasenkodierung in zwei oder drei räumlichen Dimensionen. Anschließend wird der FID ohne weitere Gradienten aufgenommen, wodurch die spektrale Information kodiert wird. In diesem Schema wird pro aufgenommenem FID ein k-Raum-Punkt abgetastet.

Die Messung muss für die Aufnahme eines dreidimensionalen MRSI-Datensatzes mit  $N_x \times N_y \times N_z$  verschiedenen Kombinationen von Phasenkodiergradienten wiederholt werden. Die Messzeit beträgt daher

$$T_{tot} = N_x \times N_y \times N_z \times T_R \quad (3.26)$$

mit der Repetitionszeit  $T_R$ . CSI ist somit sehr zeitineffizient, liefert allerdings das höchste SNR in der MRSI.

CSI ist die Standardmethode der  $^{31}\text{P}$ -MRSI. In dieser Arbeit wird daher eine konventionelle CSI-Sequenz zu Vergleichszwecken verwendet. Die verwendete Sequenz ist in Abschnitt 9.1 näher beschrieben.

## 4 $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Doppelresonanzspektroskopie

$^{31}\text{P}$ -Kerne besitzen einen Spin  $I = 1/2$ , ein gyromagnetisches Verhältnis von  $\gamma_{^{31}\text{P}} = 1,084 \cdot 10^8 \text{ radT}^{-1}\text{s}^{-1}$  und eine natürliche Häufigkeit von 100%. Sie sind somit durch kernmagnetische Resonanz detektierbar, was genutzt werden kann, um die Verteilung phosphorhaltiger Metaboliten *in vivo* zu untersuchen.

Phosphorhaltige Metaboliten spielen in der Biologie eine wichtige Rolle. Ihre wichtigste Funktion ist der zelluläre Energieumsatz an dem Moleküle mit hohem Gruppenübertragungspotential beteiligt sind, wie z.B. Phosphokreatin oder Adenosin-5'-Triphosphat (s. Kapitel 5). Daneben sind Phospholipide ein wesentlicher Bestandteil biologischer Membranen. Einige phosphorhaltige Moleküle sind auch an der Signalverarbeitung innerhalb der Zelle beteiligt.

### 4.1 $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie *in vivo*

Mit nur 6,6% relativer Sensitivität im Vergleich zur *In-vivo*- $^1\text{H}$ -Spektroskopie ist die *In-Vivo*- $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie eine sehr insensitive Technik. Hinzu kommt, dass nur eine begrenzte Anzahl an Metaboliten mittels  $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie detektierbar ist. Diese Metaboliten sind allerdings mit einer hohen Spezifität detektierbar.

Diese hohe Spezifität der  $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie liegt an der starken chemischen Verschiebung einzelner Metaboliten. Diese kommt durch die große Elektronenhülle um die  $^{31}\text{P}$ -Kerne zustande, die äußerst sensitiv auf die chemische Umgebung (Molekülstruktur, Protonierungszustand) reagiert. Die chemische Verschiebung von  $^{31}\text{P}$ -Kernen hängt daher auch von physiologischen Parametern, wie vom pH-Wert oder von der Ionenstärke (z.B. Komplexierung mit Magnesium-Ionen), ab.

Die starke Abhängigkeit der chemischen Verschiebung von  $^{31}\text{P}$ -Metaboliten vom pH-Wert des Gewebes erlaubt die pH-Wert-Bestimmung *in vivo*. Dazu lässt sich eine modifizierte Form der Henderson-Hasselbalch-Gleichung nutzen:

$$\text{pH} = \text{p}K_A + \lg \left( \frac{\delta - \delta_{HA}}{\delta_A - \delta} \right) \quad (4.1)$$

mit  $\text{p}K_A = 6,77$ ,  $\delta_{HA} = 3,23 \text{ ppm}$  und  $\delta_A = 5,70 \text{ ppm}$ .  $\delta$  bezeichnet hier den Frequenzabstand der Resonanz des anorganischen Phosphats zur Phosphokreatin-Resonanz in ppm [19]. Diese Methode hat sich als Goldstandard in der *In-vivo*-pH-Wert-Bestimmung etabliert.

Die  $^{31}\text{P}$ -Kerne einiger Metaboliten weisen heteronukleare, skalare Kopplungen zu gebundenen Protonen im Bereich von  $J \approx 4 - 5 \text{ Hz}$  auf. Die  $^{31}\text{P}$ -Kerne der Nukleotide weisen homonukleare, skalare Kopplungen zu den anderen Phosphor-Kernen mit  $J \approx 16 - 20 \text{ Hz}$

Tabelle 4.1: Chemische Verschiebungen  $\delta$  angegeben in [ppm] von  $^{31}\text{P}$ -Metaboliten unter *In-vivo*-Bedingungen<sup>1</sup> (Richtwerte nach [18]). Die tatsächlichen chemischen Verschiebungen sind aufgrund der Abhängigkeiten von pH-Wert und Ionenstärken leicht abhängig vom Gewebetyp. Zusätzlich sind die gebräuchlichen Abkürzungen der Metaboliten angegeben.

Metabolit	Chemische Verschiebung $\delta$ [ppm]
Glukose-6-Phosphat (G-6-P)	+7,20
Phosphorylethanolamin (PE)	+6,78
Phosphocholin <sup>1</sup> (PC)	+6,33
Glukose-1-Phosphat (G-1-P)	+5,15
Anorganisches Phosphat ( $\text{P}_i$ )	+5,02
Glycerophosphorylethanolamin (GPE)	+3,20
Glycerophosphocholin (GPC)	+2,76
Phosphokreatin (PCr)	0,00
$\gamma$ -Adenosin-5'-Triphosphat ( $\gamma$ -ATP)	-2,48
$\beta$ -Adenosin-5'-Diphosphat ( $\beta$ -ADP)	-3,09
$\alpha$ -Adenosin-5'-Diphosphat ( $\alpha$ -ADP)	-7,05
$\alpha$ -Adenosin-5'-Triphosphat ( $\alpha$ -ATP)	-7,52
Nicotinamidadenindinukleotid (NAD)	-8,30
$\beta$ -Adenosin-5'-Triphosphat ( $\beta$ -ATP)	-16,26

auf. Die Kopplungskonstanten sind in gewissem Grad von den physiologischen Parametern abhängig.

$^{31}\text{P}$ -Kerne besitzen verhältnismäßig lange  $T_1$ -Relaxationszeiten, welche die erreichbare Sensitivität im Experiment senken. Bei höheren Feldstärken wird eine Abnahme der Relaxationszeiten beobachtet, was dadurch begründet wird, dass der Einfluss durch Relaxation über Anisotropie der chemischen Verschiebung (CSA, *Chemical Shift Anisotropy*) zunimmt [20].  $^{31}\text{P}$ -Metaboliten zeichnen sich aufgrund ihrer starken chemischen Verschiebung und strukturellen Asymmetrie durch eine starke CSA aus. Der Relaxationsmechanismus durch CSA dominiert bei höheren Feldstärken die dipolare Relaxation. Die Messung von  $^{31}\text{P}$ -Kernen bei höheren Feldstärken kann zu einer Sensitivitätssteigerung durch die abnehmenden  $T_1$ -Relaxationszeiten führen.

Die Bandbreite von *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -Spektren beträgt ca. 30 ppm. In Tabelle 4.1 sind die chemischen Verschiebungen  $\delta$  einiger  $^{31}\text{P}$ -Metaboliten unter üblichen *In-vivo*-Bedingungen



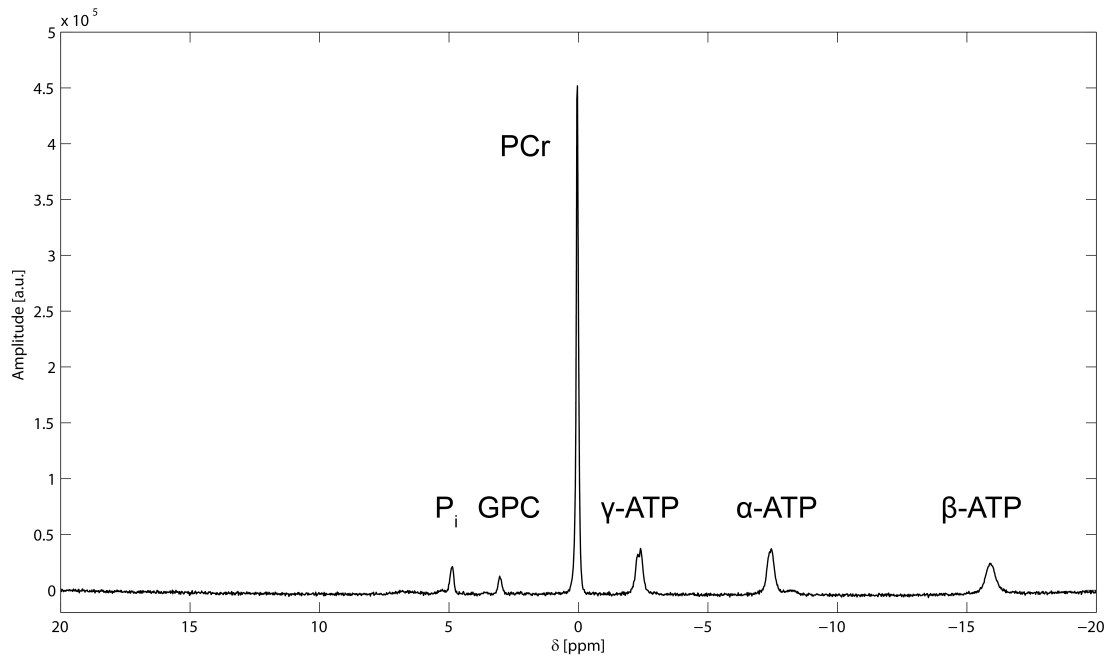


Abbildung 4.1: Unlokalisierendes *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -Spektrum der Wadenmuskulatur des Menschen bei  $B_0 = 7\text{ T}$ , aufgenommen mit einer Oberflächenspule.

aufgelistet<sup>1</sup>. In der Tabelle befinden sich auch die gebräuchlichen Abkürzungen der Metaboliten, die im Folgenden verwendet werden. Zu beachten ist, dass die tatsächliche chemische Verschiebung  $\delta$  der Metaboliten aufgrund der Abhängigkeiten von pH-Wert und Ionenstärken leichte Unterschiede zwischen verschiedenen Gewebetypen aufweist. Da die PCr-Resonanz in den meisten Geweben (außer in der Leber) die höchste Signalintensität liefert, dient sie als Referenz der chemischen Verschiebungen.

Die  $^{31}\text{P}$ -Spektren verschiedener Gewebe unterscheiden sich in den Signalintensitäten der einzelnen Resonanzen. Die PCr- und ATP-Resonanzen sind unter physiologischen Bedingungen die dominanten Resonanzen im  $^{31}\text{P}$ -Spektrum. Eine Ausnahme stellt Lebergewebe dar, in dem kein PCr vorkommt. Die Signalintensitäten der PC-/PE-Resonanzen (Vorstufen im Phospholipid-Metabolismus) und der GPC-/GPE-Resonanzen (Abbauprodukte im Phospholipid-Metabolismus) variieren je nach Gewebetyp. In vielen Geweben enthalten die  $^{31}\text{P}$ -Spektren eine sehr breite *Baseline*, die durch immobile Phosphate zustande kommt, wie z.B. von den Phospholipiden der Zellmembranen.

In Abbildung 4.1 ist exemplarisch ein  $^{31}\text{P}$ -Spektrum aus der Wadenmuskulatur des Menschen dargestellt. Wie deutlich zu erkennen ist, weisen die PCr- und ATP-Resonanzen die höchsten Signalintensitäten auf.  $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie eignet sich hervorragend für die nicht-invasive Untersuchung des Energiestoffwechsels *in vivo*.

<sup>1</sup>Aufgrund eigener Beobachtungen in Experimenten wurde die chemische Verschiebung von Phosphocholin abweichend zu [18] definiert.

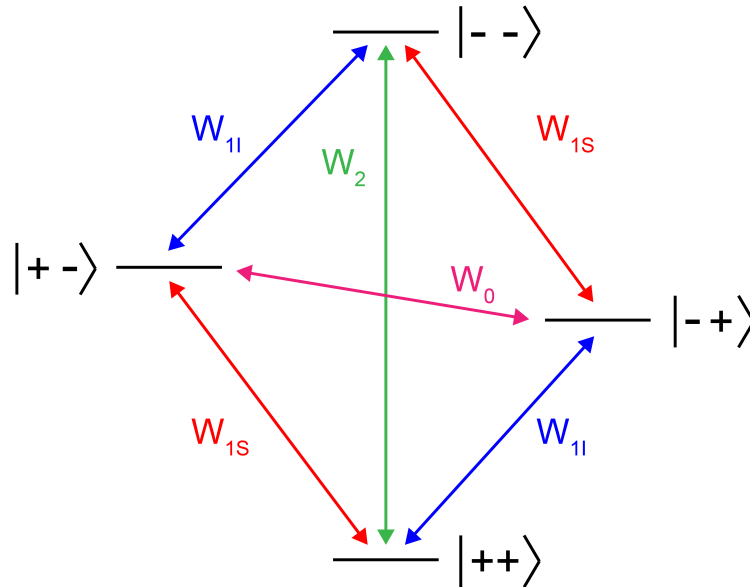


Abbildung 4.2: Energieniveaus eines gekoppelten 2-Spin-Systems  $|IS\rangle$ . Die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Niveaus werden mit  $W$  bezeichnet.

## 4.2 Der Kern-Overhauser-Effekt

In einem gekoppelten Spin-System hat die Manipulation des einen Spin-Systems eine Wirkung auf das andere zur Folge, z.B. Änderungen der Signalintensität im Absorptionsspektrum. Diese Änderungen der Signalintensitäten werden als Kern-Overhauser-Effekt (*Nuclear Overhauser Effect*, NOE) bezeichnet. Im Folgenden wird ein kurzer Einblick über den Mechanismus der Änderungen der Signalintensitäten durch den NOE gegeben. Für eine ausführliche theoretische Beschreibung des NOE sei auf das Werk von [21] verwiesen.

Es wird die dipolare Kopplung in einem einfachen System zweier Spins  $I$  und  $S$  wie in Abbildung 4.2 betrachtet. Neben den Einzelquantenübergängen des  $I$ - und  $S$ -Spin-Systems erlaubt die dipolare Kopplung auch Null- und Doppelquantenübergänge, welche als Kreuzrelaxationsmechanismen zwischen den beiden Systemen dienen. Die Manipulation eines Systems, z.B. den  $S$ -Spins, führt zu einer Beeinflussung des anderen Systems, den  $I$ -Spins, da neben der Relaxation im eigenen System auch das koppelnde System als Relaxationspfad dient. Dies lässt sich durch die Solomon-Gleichungen

$$\frac{d}{dt}I_z = -(I_z - I_z^0)(W_{0IS} + 2W_{1I} + W_{2IS}) - (S_z - S_z^0)(W_{2IS} - W_{0IS}) \quad (4.2)$$

$$\frac{d}{dt}S_z = -(S_z - S_z^0)(W_{0IS} + 2W_{1S} + W_{2IS}) - (I_z - I_z^0)(W_{2IS} - W_{0IS}) \quad (4.3)$$

beschreiben.  $I_z$  und  $S_z$  sind die  $z$ -Komponenten der Magnetisierung des  $I$ - und  $S$ -Spin-

Systems,  $I_z^0$  und  $S_z^0$  ihre thermischen Gleichgewichtsmagnetisierungen in z-Richtung, und  $W_{1I}$ ,  $W_{1S}$ ,  $W_{0IS}$  und  $W_{2IS}$  die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den Energieniveaus. Die Solomon-Gleichungen lassen sich im stationären Zustand für Spezialfälle auf simple Weise lösen. Unter den Bedingungen  $\frac{d}{dt}I_z = 0$ ,  $\frac{d}{dt}S_z = 0$  und  $S_z = 0$  folgt für das I-Spin-System:

$$\frac{I_z - I_z^0}{I_z^0} = \frac{\gamma_S}{\gamma_I} \frac{W_{2IS} - W_{0IS}}{W_{0IS} + 2W_{1I} + W_{2IS}} = f_I \quad (4.4)$$

Die Manipulation des S-Spins hat somit eine Änderung der Signalintensität  $f_I$  zur Folge: Für  $W_{2IS} - W_{0IS} > 0$  folgt eine Verstärkung, für  $W_{2IS} - W_{0IS} < 0$  eine Reduktion. Die Änderung der Signalintensität  $f_I$  wird im Folgenden als *Steady-State-NOE* bezeichnet. Die Übergangswahrscheinlichkeiten lassen sich auch anschaulicher als Relaxationsraten ausdrücken:

$$\sigma_{IS} = W_{2IS} - W_{0IS} \quad (4.5)$$

$$\rho_I = W_{0IS} + 2W_{1I} + W_{2IS} \quad (4.6)$$

$$\rho_S = W_{0IS} + 2W_{1S} + W_{2IS} \quad (4.7)$$

$\sigma_{IS}$  wird als Kreuz-Relaxationsrate bezeichnet,  $\rho_I$  und  $\rho_S$  als Auto-Relaxationsraten des I- und S-Spin-Systems. In dieser Beschreibung gehen in die Kreuz-Relaxationsrate nur Einflüsse der dipolaren Kopplung ein, wohingegen in den Auto-Relaxationsraten über die Übergangswahrscheinlichkeiten  $W_{1I}$  und  $W_{1S}$  auch andere Relaxationsmechanismen, wie z.B. CSA, miteinbezogen werden können. Gleichung 4.4 nimmt dann die einfache Form

$$f_I = \frac{\gamma_S \sigma_{IS}}{\gamma_I \rho_I} \quad (4.8)$$

an. Das Vorzeichen der Kreuz-Relaxationsrate bestimmt damit maßgeblich, ob eine Signalerhöhung oder -reduktion auftritt. Die Stärke des NOE ist durch die Relaxationsraten der koppelnden Systeme und ihre gyromagnetischen Verhältnisse  $\gamma$  bestimmt. Die Solomon-Gleichungen 4.2 und 4.3 lassen sich auch in der anschaulicheren Form

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ S \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\rho_I & -\sigma_{IS} \\ -\sigma_{IS} & -\rho_S \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ S \end{pmatrix} \quad (4.9)$$

als gekoppeltes Differentialgleichungssystem in Matrixform darstellen. Diese Matrixform wird in Abschnitt 10.2 zur Beschreibung der NOE-Kinetik verwendet.

### 4.3 $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Relaxationsraten *in vivo* bei 7T

In mehreren Experimenten wurde gezeigt, dass eine dipolare Kopplung der Wasserprotonen zu den  $^{31}\text{P}$ -Kernen der Phosphatgruppe in  $^{31}\text{P}$ -Metaboliten besteht, die genutzt wer-

den kann, um deutliche NOE hervorzurufen [23] [24]. Wie in Abschnitt 4.1 erwähnt wurde, ist die  $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie eine sehr insensitive Technik, weshalb auch in dieser Arbeit die Einstrahlung auf die Wasserprotonen genutzt wird, um deutliche NOE-Verstärkungen der  $^{31}\text{P}$ -MR-Signale zu erzielen. Weitere dipolare Kopplungen der  $^{31}\text{P}$ -Kerne, wie z.B. die intramolekulare, dipolare Kopplung zwischen  $^{31}\text{P}$ -Kernen untereinander (die nur die Nukleotide betrifft), oder die intramolekulare dipolare Kopplung zu gebundenen Protonen (die aufgrund des großen Abstandes der Spins im Molekül vernachlässigbar klein ist) werden für eine mögliche Signalverstärkung nicht in Betracht gezogen.

Im Rahmen einer Studie von [22] wurden die *In-vivo*-Relaxationsraten der dipolaren Kopplung zwischen  $^{31}\text{P}$ -Kernen und der Wasserprotonen bei  $B_0 = 7\text{ T}$  für das Gewebe der Wadenmuskulatur und des Gehirns ermittelt. Die Relaxationsraten und möglichen NOE-Verstärkungen sind in den Tabellen 4.2 und 4.3 zusammengestellt. Diese werden im Rahmen der vorliegenden Arbeit zur Optimierung des gemessenen *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -MR-Signals genutzt. Die ermittelten Kreuz-Relaxationsraten  $\sigma_{IS}$  enthalten rein dipolare Anteile, die Auto-Relaxationsraten  $\rho_I$  und  $\rho_S$  können auch Anteile weiterer Relaxationsmechanismen (wie CSA) enthalten. Diese Relaxationsraten wurden in unlokalisierten Experimenten mit konstanter Protonensättigung, die dem in Abschnitt 4.2 eingeführten *Steady-State*-NOE entsprechen, durchgeführt (s. Abschnitt 10.2 für eine nähere Beschreibung), und sind daher streng genommen nur für diesen Fall gültig. Um diese Relaxationsraten anwenden zu können, wurden die in der vorliegenden Arbeit verwendeten Methoden zur Erzeugung der NOE-Verstärkung auf die Messungen in [22] angepasst. Die entsprechende NOE-Kinetik wird in Abschnitt 10.2 näher erläutert.

Aus Tabelle 4.2 wird erkennbar, dass in den meisten Fällen die Kreuz-Relaxation eine Größenordnung schwächer ist als die Auto-Relaxation des  $^{31}\text{P}$ -Spin-Systems:  $\sigma_{IS} \ll \rho_I$ . Für typische  $T_1$ -Relaxationszeiten der Wasserprotonen *in vivo* von  $\approx 2 - 3\text{ s}$  ergeben sich Auto-Relaxationsraten der Wasserprotonen, die ebenfalls deutlich höher sind als die Kreuz-Relaxationsrate  $\sigma_{IS} \ll \rho_S$ . Daraus lässt sich folgern, dass nur eine schwache dipolare Kopplung zwischen den Spin-Systemen besteht. In der näheren Beschreibung lässt sich ein Modell annehmen, in der die  $^{31}\text{P}$ -Kerne mit ihrer Hydrathülle wechselwirken. Diese Hydrathülle ist ein effektives System bestehend aus den austauschbaren Protonen der Phosphatgruppe mit den diese umgebenden Wasserprotonen. Die Protonen der Hydrathülle können in guter Näherung als magnetisch äquivalent angenommen werden. Dadurch lässt sich die effektive Wechselwirkung zwischen den  $^{31}\text{P}$ -Kernen und der Hydrathülle als einfaches 2-Spin-System beschreiben. Diese Sachverhalte lassen sich nutzen, um die durch die Solomon-Gleichungen 4.9 beschriebenen Relaxationsprozesse vereinfacht darzustellen (s. Abschnitt 10.2).

Tabelle 4.2: Relaxationsraten  $\rho_I$  und  $\sigma_{IS}$  der  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -NOE-Kinetik der Wadenmuskulatur und des Hirngewebes bei  $B_0 = 7\text{ T}$ . Tabellenausschnitt aus [22].

<b>Metabolit</b>	<b>Wadenmuskel</b>		<b>Gehirn</b>	
	$\rho_I [s^{-1}]$	$\sigma_{IS} [s^{-1}]$	$\rho_I [s^{-1}]$	$\sigma_{IS} [s^{-1}]$
$\alpha$ -ATP	0,580	0,0304	0,220	0,0130
$\gamma$ -ATP	0,236	0,0278	0,327	0,0176
PCr	0,216	0,0286	0,242	0,0238
$\text{P}_i$	0,192	0,0300	0,210	0,0176
GPC	0,238	0,0250	0,340	0,0290
GPE	-	-	0,158	0,0160

Tabelle 4.3: Verstärkungsfaktoren  $\eta_{max}$  der  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -NOE-Kinetik der Wadenmuskulatur und des Hirngewebes bei  $B_0 = 7\text{ T}$ . Tabellenausschnitt aus [22].

<b>Metabolit</b>	$\eta_{max}$	
	<b>Wadenmuskel</b>	<b>Gehirn</b>
$\alpha$ -ATP	0,115	0,145
$\gamma$ -ATP	0,262	0,133
PCr	0,292	0,245
$\text{P}_i$	0,381	0,260
GPC	0,246	0,220
GPE	-	0,240



# 5 Biochemische Grundlagen des Energiestoffwechsels

In Abschnitt 13.3 werden Messungen zur funktionellen  $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie unter Belastung der Wadenmuskulatur von Probanden vorgestellt. Um die Beobachtungen dieser Messungen verständlich zu machen, werden im Folgenden die wichtigsten biochemischen und physiologischen Aspekte die zum Verständnis dieser Ergebnisse notwendig sind, zusammengetragen.

Für eine ausführliche Darstellung der biochemischen Vorgänge innerhalb der Zellen und den physiologischen Vorgängen während der Muskelkontraktion sei auf die entsprechenden Standardwerke verwiesen [25] [26] [27].

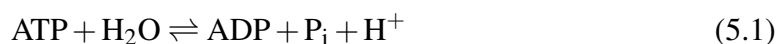
## Zentrale Metaboliten

Phosphorhaltige Metaboliten wie ATP oder PCr spielen im Energiestoffwechsel aufgrund ihres hohen Gruppenübertragungspotentials eine außerordentlich wichtige Rolle. Dieses kommt zum einen durch die starke elektrostatische Abstoßung der Phosphatgruppen in den Anhydrid-Bindungen, und zum anderen durch die höhere Resonanzstabilisierung der Orthophosphat-Form bei Abspaltung einer Phosphatgruppe zustande. Das hohe Gruppenübertragungspotential dieser Metaboliten kann genutzt werden, um energetisch ungünstige Reaktionen zum Ablauf zu bringen. In dieser Weise steht ATP als universeller Energieträger in der Zelle zur Verfügung. Um ATP innerhalb der Zelle zu stabilisieren und in seine aktive Form zu bringen, ist dieses hauptsächlich mit Magnesium-Ionen ( $\text{Mg}^{2+}$ ) komplexiert.

Daneben fungieren einige phosphorhaltige Metaboliten wie NAD als Elektronen-*Carrier*, welche Elektronen mit hohem Redoxpotential übertragen. Diese Elektronen werden in der oxidativen Phosphorylierung zur ATP-Erzeugung genutzt. Auch das bei der Abspaltung von Phosphatgruppen entstehende anorganische Phosphat  $\text{P}_i$  spielt eine wichtige Rolle in der Zelle, da es als Puffer im physiologischen pH-Bereich wirkt ( $pK = 7,21$  für die Reaktion  $\text{H}_2\text{PO}_4^- \rightleftharpoons \text{HPO}_4^{2-} + \text{H}^+$ ). Die Strukturformeln der genannten Metaboliten sind in Abbildung 5.1 dargestellt.

## Energieumsatz in der Zelle

Die benötigte freie Energie für den Ablauf biochemischer Vorgänge in Zellen wird durch die Hydrolyse von ATP zu ADP bereitgestellt:



## 5 Biochemische Grundlagen des Energiestoffwechsels

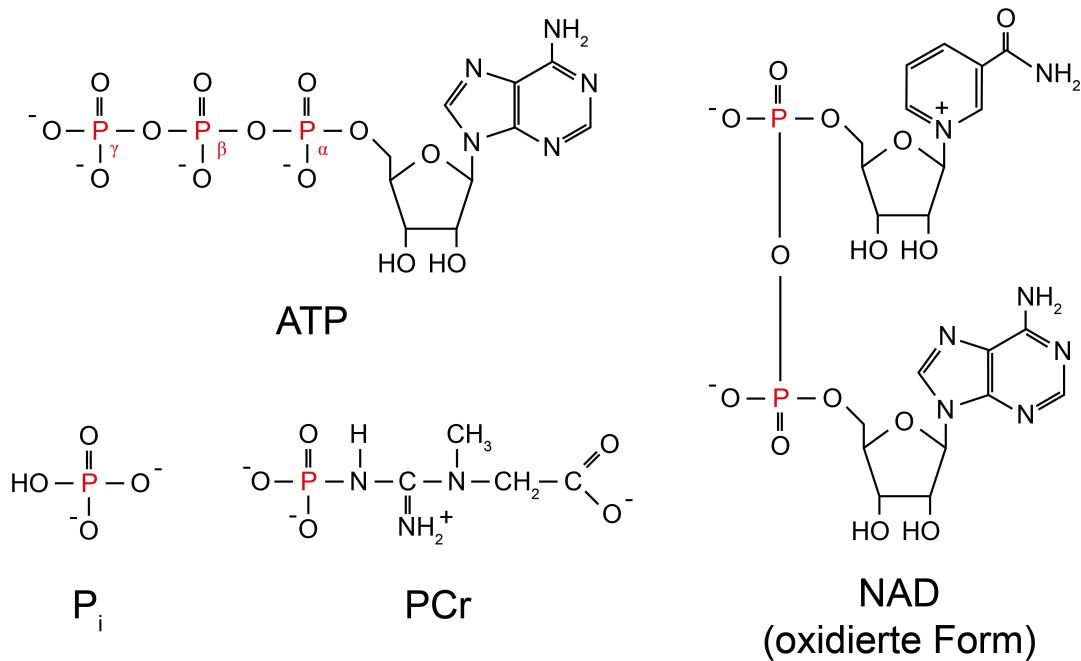
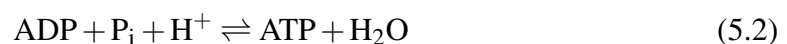


Abbildung 5.1: Strukturformeln einiger wichtiger Metaboliten des Energiestoffwechsels bei  $pH = 7$ .

Diese Hydrolyse besitzt eine freie Standardenthalpie von  $\Delta G'^0 = -30,5 \text{ kJ/mol}$  und ist somit exergon. Die ATP-Hydrolyse wird in Kopplung an endergone Reaktionen genutzt, um diese Reaktionen energetisch zu ermöglichen. Durch die ATP-Hydrolyse werden Protonen und anorganisches Phosphat abgespalten.

Zellen sind im Allgemeinen bestrebt eine hohe Energieladung und damit eine konstante Konzentration an ATP aufrecht zu erhalten. Da ATP kontinuierlich für die Zellarbeit verbraucht wird, muss ATP kontinuierlich regeneriert werden.

Die Energiegewinnung in der Zelle beginnt bei Reaktionswegen wie der Glykolyse oder der  $\beta$ -Oxidation, welche ihre Produkte in den Citratzyklus einschleusen. Die dort gewonnenen Elektronen mit hohem Redoxpotential treiben die Vorgänge der oxidativen Phosphorylierung an. Diese Reaktionswege unterliegen mehreren gekoppelten Reaktionen und besitzen komplexe Regulationsmechanismen, die in dieser Arbeit nicht näher betrachtet werden. Wichtig ist, dass die Regulation dieser Reaktionen eine kurze Zeit benötigt, um sich veränderten metabolischen Verhältnissen der Zelle anzupassen, damit die Zelle einen veränderten Energiebedarf decken kann. Durch diese Vorgänge wird kontinuierlich neues ATP unter Verbrauch von Protonen und anorganischem Phosphat gebildet:





Die ATP-Moleküle in der Zelle befinden sich daher in kontinuierlichem Auf- und Abbau.

## Die Kreatinkinase-Reaktion

Um kurzfristig einen höheren Energiebedarf der Zelle bei konstantgehaltener ATP-Konzentration zu kompensieren, sind Puffersysteme notwendig. Dazu können Phosphor-Metaboliten mit höherem Gruppenübertragungspotential genutzt werden, wie z.B. PCr ( $\Delta G'^0 = -43,1 \text{ kJ/mol}$ ). Die Phosphatgruppe des PCr kann mit Hilfe des Enzyms Kreatinkinase (CK) auf ADP übertragen werden, um ATP zu regenerieren:



Zur Kompensation eines kurzfristig höheren Energiebedarfs wird das in der Zelle vorhandene PCr verbraucht. Für die Kreatinkinase-Reaktion werden Protonen benötigt. Die Aktivität der Kreatinkinase ist stark an die metabolischen Verhältnissen der Zelle gekoppelt. Wenn es die energetischen Verhältnisse in der Zelle zulassen, regeneriert die Kreatinkinase PCr unter ATP-Verbrauch. Dabei werden Protonen freigesetzt.

## Vorgänge während der Muskelkontraktion

Muskelkontraktionen kommen durch Verkürzung der Muskelfasern unter Energieverbrauch zustande. Dafür sind die in den Muskelfasern befindlichen und zu Filamenten angeordneten Aktin-Myosin-Komplexe (welche strukturell zu Sarkomeren und Myofibrillen zusammengefasst sind) verantwortlich. Die Hydrolyse von ATP durch das Myosin verändert dessen Konformation, und bewirkt dadurch, dass die Aktin- und Myosin-Filamente gegeneinander verschoben werden und sich die Muskelfasern verkürzen.

Da Muskelkontraktionen eine verhältnismäßig hohe Menge an ATP benötigen, wird mit Beginn einer Muskelbelastung zunächst PCr zur ATP-Regeneration genutzt. Dadurch kann die ATP-Konzentration in den Zellen einige Sekunden aufrecht erhalten werden bis die Energiegewinnung in den Zellen dem Energiebedarf angepasst ist, und die Energie für die Kontraktion auf anderen Wegen bezogen wird.

Es können generell zwei Typen von Muskelfasern unterschieden werden:

### ***Slow-Twitch-Fasern:***

S-Fasern (Typ-1) zeichnen sich durch einen aeroben Metabolismus aus. Sie sind ausdauernd, können aber nur eine begrenzte Kraft ausüben.

### ***Fast-Twitch-Fasern:***

F-Fasern (Typ-2) zeichnen sich durch einen anaeroben Metabolismus aus. Sie ermüden schnell, können aber enorme Kraft ausüben. Dieser Fasertyp unterscheidet weitere Untertypen.

## *5 Biochemische Grundlagen des Energiestoffwechsels*

Beide Fasertypen weisen ein unterschiedliches metabolisches Verhalten während einer Muskelbelastung bezüglich pH-Wert-Änderungen, Abbau des PCr und der Rate mit der PCr wieder regeneriert wird, auf. In der Wadenmuskulatur sind beide Typen von Muskelfasern enthalten.

# Teil II

## Material & Methoden



# 6 Materialien

## 6.1 MR-Tomograph

Sämtliche Messungen dieser Arbeit wurden am 7-T-Ganzkörper-MR-Tomographen MAGNETOM 7T (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) des Deutschen Krebsforschungszentrums durchgeführt.

Der MR-Tomograph besitzt eine statische magnetische Flussdichte von  $B_0 = 6,98$  T. Für die Ortskodierung in der Bildgebung ist dieser mit einem Gradientensystem ausgestattet, bestehend aus drei orthogonalen Gradientenspulen in jede Raumrichtung, mit maximaler Gradientenstärke von  $G_{max} = 28$  mT/m pro Achse und maximaler Gradientenanstiegsrate von  $r_{slew,max} = 170$  mT/m/ms. Darüber hinaus verfügt der Tomograph über ein zusätzliches Magnetfeld-Spulensystem zur Homogenisierung des statischen Magnetfeldes  $B_0$  (*Shim*) und über ein Hochfrequenz-Breitbandsystem. Mit diesem ist es möglich, neben dem  $^1\text{H}$ -MR-Signal bei  $f_{1H} = 297,15$  MHz, auch Signale anderer Kerne zu messen, wie z.B. von  $^{31}\text{P}$ -Kernen bei  $f_{31P} = 120,29$  MHz.

Die Leistungsfähigkeit und die Stabilität des Gradientensystems spielen in dieser Arbeit eine besondere Rolle. Zwei Effekte führen maßgeblich zu Instabilitäten des Gradientensystems:

### **Wirbelströme:**

Änderungen der Gradientenfelder führen zu einem zeitlich variierenden magnetischen Fluss im Messobjekt (welches eine elektrische Leitfähigkeit  $\sigma \neq 0$  hat) und in den leitfähigen Komponenten des Tomographen. Entsprechend dem Induktionsgesetz werden dadurch in den leitfähigen Bereichen elektrische Wirbelströme induziert. Diese Wirbelströme erzeugen ihrerseits wiederum ein zeitlich variierendes Magnetfeld, welches der ursprünglichen Änderung des magnetischen Flusses entgegen gerichtet ist.

Die durch Wirbelströme entstehenden Magnetfelder überlagern sich mit den vom Tomographen erzeugten Gradientenfeldern. Dadurch weichen die im Messobjekt erzeugten Gradientenfelder von den erwarteten ab.

### **Akustische Resonanzen:**

Für die Erzeugung der Gradientenfelder werden in den Gradientenspulen Stromstärken von einigen Ampere benötigt, welche zu einer starken Erwärmung der Gradientenspulen führen. Durch schnelle Gradientenschaltungen entstehende Temperaturänderungen der Gradientenspulen haben die Abstrahlung von Schallwellen zur Folge. Die Frequenz dieser Schallwellen steht dabei im Zusammenhang mit der Änderungsrate der Gradientenschaltung. Befinden sich diese Schallwellen im Frequenzbereich einer mechanischen Resonanz des Tomographen, können Vibrationen

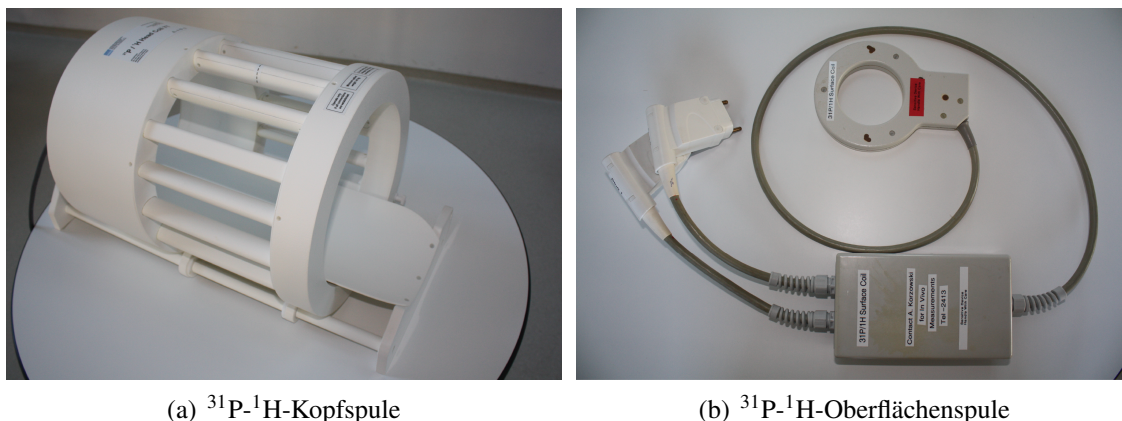
(a)  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Kopfspule(b)  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Oberflächenspule

Abbildung 6.1: Verwendete doppelresonante Hochfrequenzspulen

erzeugt werden, welche auch auf die Gradientenspulen übertragen werden. Diese sogenannten akustischen Resonanzen führen dann zu Instabilitäten im Gradientensystem.

Die durch Wirbelströme und akustische Resonanzen verursachten Instabilitäten im Gradientensystem führen im Allgemeinen zu Abbildungsfehlern und Bild-Artefakten. Der Tomograph verfügt über eine interne Wirbelstromkompensation, welche versucht, die während einer Messsequenz auftretenden Wirbelströme abzuschätzen und die umgesetzten Gradientenschaltungen dahingehend zu modifizieren, dass im Messobjekt die gewünschten Gradienten erzielt werden. Gradientenschaltungen die zu akustischen Resonanzen führen, sollten möglichst vermieden werden.

## 6.2 Hochfrequenzspulen

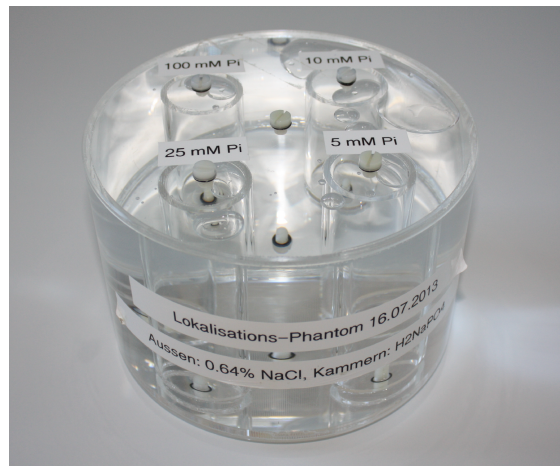
Die Messungen dieser Arbeit wurden mit zwei Hochfrequenz(HF)-Spulen mit unterschiedlichen Sende- und Empfangseigenschaften durchgeführt: einer  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Kopfspule und einer  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Oberflächenspule. Beide sind bei  $f_{31\text{P}} = 120,29 \text{ MHz}$  und  $f_{1\text{H}} = 297,15 \text{ MHz}$  resonant, und eignen sich somit neben der Aufnahme von  $^{31}\text{P}$ -Spektren auch für die Aufnahme von  $^1\text{H}$ -Bildern, Durchführung des *Shims* und für  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Doppelresonanz-Experimente (NOE, Protonen-Entkopplung).

Die  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Kopfspule (Rapid Biomedical, Rimpac, Deutschland, s. Abbildung 6.1 (a)) ist eine Sende-/Empfangsspule im *Birdcage*-Design. Aufgrund ihrer offenen Bauweise und ihres Durchmessers von ungefähr 270 mm, lassen sich MR-Messungen am Kopf (und anderer größerer Volumina), sowie MR-Messungen an der unteren Extremität durchführen. Sie zeichnet sich durch ein zirkular-polarisiertes und auf der  $^{31}\text{P}$ -Frequenz homogenes Sendefeld  $\vec{B}_1$  aus.

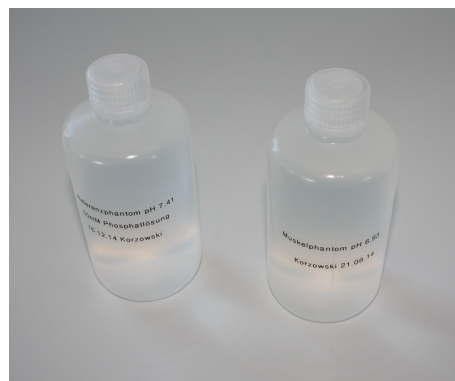
Die selbstgebaute  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Oberflächenspule ([28], s. Abbildung 6.1 (b)) ist eine Sende-/Empfangsspule, bestehend aus zwei elektromagnetisch-entkoppelten *Single-Loops*. Sie ist so aufgebaut, dass sie sich flexibel für lokalisierte MR-Messungen am ganzen Kör-



(a) Öl-Kugelphantom



(b) Phosphat-Lokalisationsphantom



(c) Modelllösungen

Abbildung 6.2: Phantome und Modelllösungen

per anwenden lässt. Ihr Durchmesser von ungefähr 90 mm eignet sich nur zur Aufnahme kleiner Volumina (Eindringtiefe bis ca. 50 mm). Da die Oberflächenspule ein linear-polarisiertes, inhomogenes Sendefeld  $\vec{B}_1$  besitzt, ist sie für bestimmte Anwendungen, die ein homogenes  $\vec{B}_1$ -Feld erfordern (z.B. Spin-Echo-Methoden), völlig ungeeignet. Allerdings besitzt die Oberflächenspule die höchstmögliche Empfangssensitivität im aufgenommenen Volumen, weshalb sie sich insbesondere für Anwendungen eignet, die ein hohes Spulen-SNR benötigen.

## 6.3 Modelllösungen

Für die Durchführung von Testmessungen wurden hauptsächlich die im Folgenden definierten Modelllösungen und Phantome verwendet. Benötigte Puffer für Modelllösungen wurden aus einem Gemisch einer Imidazol-Lösung ( $C_3H_4N_2$  in destilliertem Wasser), Salzsäure (HCl) und destilliertem Wasser angesetzt.

## Phosphat-Referenzlösung

Als stabile Referenz für  $^{31}\text{P}$ -MR-Messungen wurde eine 280 ml Modelllösung aus 50 mM anorganischem Phosphat  $\text{P}_i$ <sup>2</sup> gelöst in einem Imidazol-Puffer<sup>3</sup> verwendet (s. Abbildung 6.2 (c)). Der pH-Wert dieser Modelllösung beträgt 7,41. Ihr  $^{31}\text{P}$ -Spektrum besteht aus einer Singulett-Resonanz.

## Öl-Kugelphantom

Für die Messung von Gradientenschaltungen wurde ein Ölphantom verwendet (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland, s. Abbildung 6.2 (a)). Die Kugel mit einem Durchmesser von 170 mm ist mit dem Silikonöl Polydimethylsiloxan gefüllt, welches im  $^1\text{H}$ -MR-Spektrum nur eine Singulett-Resonanz aufweist. Das Phantom zeichnet sich durch eine kleine Dielektrizitätskonstante und eine geringe elektrische Leitfähigkeit aus.

## Phosphat-Lokalisationsphantom

Die Überprüfung der Abbildungseigenschaften verschiedener  $^{31}\text{P}$ -spektroskopischer Bildgebungsmethoden wurde an einem zylinderförmigen Mehrkammer-Phantom durchgeführt (s. Abbildung 6.2 (b)). Es besitzt einen äußeren Durchmesser von 180 mm, eine Höhe von 118 mm und im Inneren vier zylinderförmige Kammern mit ungefähr je 100 ml Volumen. Der Außenraum ist mit 0,64%-iger Natriumchlorid-Lösung gefüllt. Die einzelnen Messkammern sind mit Lösungen aus anorganischem Phosphat  $\text{P}_i$ <sup>4</sup> unterschiedlicher Konzentrationen (5 mM, 10 mM, 25 mM und 100 mM) gefüllt. Diese  $\text{P}_i$ -Lösungen wurden alle mit destilliertem Wasser angesetzt, weswegen der pH-Wert der Lösungen nicht abgestimmt ist und von ca. 4,5 (100 mM-Kammer) bis ca. 6 (5 mM-Kammer) variiert. Die Resonanzfrequenzen der  $\text{P}_i$ -Resonanzen in den einzelnen Kammern unterscheiden sich somit.

## Muskel-Modelllösung

Um Testmessungen unter *in-vivo*-ähnlichen Bedingungen durchführen zu können, wurde eine 280 ml Modelllösung (s. Abbildung 6.2 (c)) verwendet, in der  $^{31}\text{P}$ -haltige Metaboliten in Konzentrationen gelöst sind, wie sie in etwa den Konzentrationen im Muskelgewebe des Menschen entsprechen (s. z.B. in [29]):

- PCr: 25 mM<sup>5</sup>
- ATP: 10 mM<sup>6</sup>

<sup>2</sup>in Form von Dinatriumhydrogenphosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

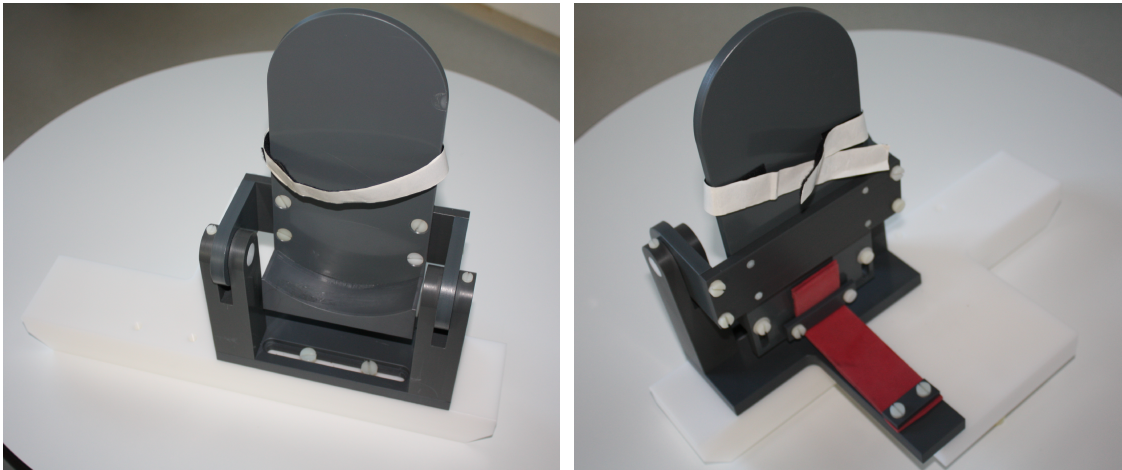
<sup>3</sup>25 ml Imidazol-Lösung (200 mM) / 28,3 ml HCl-Lösung (100 mM) mit Wasser auf 100 ml Lösung aufgefüllt

<sup>4</sup>in Form von Natriumdihydrogenphosphat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ )

<sup>5</sup>in Form eines Natriumsalz-Tetrahydrats ( $\text{C}_4\text{H}_8\text{N}_3\text{Na}_2\text{O}_5\text{P} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ )

<sup>6</sup>in Form eines Dinatriumsalz-Hydrats ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{Na}_2\text{O}_{13}\text{P}_3 \cdot X \text{H}_2\text{O}$ )





(a) Ansicht von vorne

(b) Ansicht von hinten

Abbildung 6.3: Mechanisches Fußpedal

- $P_i$ : 5 mM<sup>7</sup>
- PC: 5 mM<sup>8</sup> ( $> c_{in vivo}$ )
- PE: 5 mM<sup>9</sup> ( $> c_{in vivo}$ )
- NAD: 2 mM<sup>10</sup>

Diese Metaboliten sind in einem Imidazol-Puffer<sup>11</sup> gelöst. Um einen gewissen Komplezierungsgrad der Metaboliten mit Magnesium-Ionen zu gewährleisten, wurde dieser Lösung ca. 7 mM Magnesium<sup>12</sup> hinzugefügt. Der pH-Wert der Modelllösung beträgt 6,93. Das <sup>31</sup>P-Spektrum der Modelllösung ist in Abbildung 11.8 zu sehen.

Da einige der Metaboliten, wie z.B. PCr und ATP, in *In-vitro*-Lösungen instabil sind, verändern sich die Konzentrationen der Metaboliten im Laufe der Zeit.

## 6.4 Mechanisches Fußpedal

Um im Tomographen Muskelbelastungsstudien an Probanden durchführen zu können, wird das in Abbildung 6.3 dargestellte, nicht-magnetische, mechanische Fußpedal verwendet. Mit dem Pedal lassen sich Dorsal- und Plantarflexion des Fußgelenks durchführen. Die Rückstellkraft auf das Pedal wird durch Dehnung eines Gummibandes ausgeübt,

<sup>7</sup>in Form von Dinatriumhydrogenphosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )

<sup>8</sup>in Form eines Calciumchloridsalz-Tetrahydrats ( $\text{C}_5\text{H}_{13}\text{CaClNO}_4\text{P} \cdot 4 \text{H}_2\text{O}$ )

<sup>9</sup>in Reinform ( $\text{C}_2\text{H}_8\text{NO}_4\text{P}$ )

<sup>10</sup>in Form eines  $\beta$ -NAD-Hydrats ( $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_7\text{O}_{14}\text{P}_2 \cdot X \text{H}_2\text{O}$ )

<sup>11</sup>25 ml Imidazol-Lösung (200 mM) / 7 ml HCl-Lösung (100 mM) mit Wasser auf 100 ml Lösung aufgefüllt

<sup>12</sup>in Form eines Chloridsalz-Hexahydrats ( $\text{MgCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ )

## 6 *Materialien*

weswegen allerdings nur die Durchführung nicht-isometrischer Übungen möglich ist. Um die Stärke der Übungen in gewissem Maße zu variieren, lassen sich Gummibänder mit unterschiedlicher Elastizität verwenden. Das Pedal lässt sich an der Patientenliege fixieren und ist in der Anwendung mit den verwendeten HF-Spulen kompatibel. Um eine optimale Positionierung des Messobjekts in den HF-Spulen zu gewährleisten, lässt sich die horizontale Position und die Höhe des Pedals verstellen.

# 7 Echo-planare spektroskopische Bildgebungssequenz

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung einer  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik um  $^{31}\text{P}$ -MRSI-Datensätze in einer kürzeren Gesamtmessdauer im Vergleich zur CSI-Technik aufzunehmen. In diesem Kapitel wird das Prinzip der echo-planaren Auslese sowie die Implementation der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz für den 7T-Tomographen beschrieben. Diese ermöglicht erstmals schnelle *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie mittels echo-planarer Datenaufnahme bei  $B_0 = 7\text{ T}$ . Einige Konventionen, denen im weiteren Verlauf der Arbeit, sofern nicht anders erwähnt, gefolgt wird, seien im Vorfeld erwähnt. Die Bezeichnung der Messrichtungen orientiert sich an der Bezeichnung von Richtungen im logischen Koordinatensystem des Tomographen mit der Ausleserichtung *Read*, der Phasenkodierrichtung *Phase* und der Schichtkodierrichtung *Slice*. Vom Tomographen umgesetzte Auslesegradienten und daraus resultierende Gradientenechos werden ihrer Reihenfolge nach nummeriert, und in ungerade Gradienten(echos), beginnend mit dem ersten Gradienten, und gerade Gradienten(echos), beginnend mit dem zweiten Gradienten, unterteilt. Des Weiteren sei darauf hingewiesen, dass in EPSI die Auslesebandbreite  $\Delta f$  von der spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  zu unterscheiden ist.

## 7.1 Prinzip der echo-planaren Auslese

Das Ziel echo-planarer Auslesetechniken ist es, mehrere k-Raum-Zeilen mit nur einer HF-Anregung auszulesen, d.h. eine Ebene im k-Raum zu erfassen. Dazu ist die Erzeugung mehrerer sukzessiver Gradientenechos nötig. Ein Beispiel hierfür ist EPI (*Echo-Planar Imaging*, Echo-Planare Bildgebung), in welcher durch periodische Invertierung eines Auslesegradienten  $G_{Read}$  ein Gradientenechozug erzeugt wird. Zwischen jedem Gradientenecho wird ein Gradient  $G_{Blip}$  in Phasenkodierrichtung geschaltet, wodurch die k-Raum-Zeile gewechselt wird. So wird die durch  $k_{Read}$  und  $k_{Phase}$  aufgespannte Ebene des k-Raums mit nur einer HF-Anregung abgetastet. Abbildung 7.1 (a) stellt exemplarisch die durchlaufene k-Raum-Trajektorie dar. Das gleiche Prinzip macht sich EPSI zunutze, um die spektrale Information einer ganzen k-Raum-Zeile zu erfassen, anstatt wie bei CSI nur eines k-Raum-Punktes.

In EPSI wird nach HF-Anregung durch periodische Invertierung eines Auslesegradienten  $G_{read}$  ein Gradientenechozug erzeugt, der (anders als in EPI ohne weitere Gradienten) über die Zeit abgetastet wird. Abbildung 7.2 veranschaulicht den erzeugten Gradientenechozug. Die Einhüllende des gemessenen Gradientenechozuges erfährt eine zeitliche Modulation, die allein auf dem  $T_2^*$ -Zerfall und den unterschiedlichen chemischen Verschiebungen des MR-Signals beruht. Die spektrale Information ist somit in der zeit-

## 7 Echo-planare spektroskopische Bildgebungssequenz

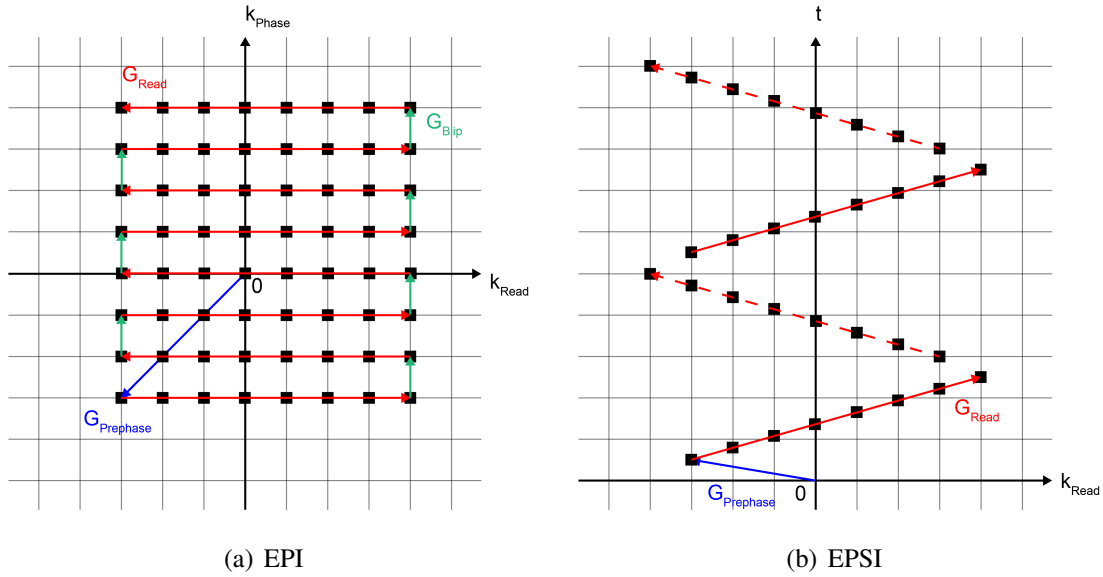


Abbildung 7.1: k-Raum-Trajektorie einer (a) EPI- und (b) EPSI-Sequenz. Die durchgezogene rote Linie in (b) ist die Trajektorie des ungeraden Echozuges, die gestrichelte rote Linie die des geraden Echozuges.

lichen Entwicklung der Gradientenechos kodiert. Da die Abtastung der Echos aufgrund des Auslesegradienten frequenzkodiert erfolgt, beinhaltet die Signalmodulation eines einzelnen Gradientenechos die räumliche Information. Durch EPSI wird daher die zeitliche Entwicklung der Signale mehrerer k-Raum-Punkte auf einmal erfasst. Genauer gesagt wird die von  $k_{Read}$  und  $t$  aufgespannte Ebene des k-Raums abgetastet, was schematisch in Abbildung 7.1 (b) dargestellt ist.

Wie Abbildung 7.2 deutlich macht, entspricht der Abstand benachbarter Gradientenechos  $t_{esp}$  der *Dwelltime* (zeitliche Abtastung) der spektralen Information. Allerdings werden in der Rekonstruktion von EPSI-Daten im Allgemeinen ungerade und gerade Echozüge getrennt voneinander behandelt. Zum einen werden die k-Raum-Zeilen in den beiden Echozügen in entgegengesetzter Richtung aufgenommen, zum anderen, weil ungerader und gerader Echozug zeitlich gegeneinander verschoben sein können, was zu spektralen Artefakten führt (s. Abschnitt 7.2). Eine direkte Rekonstruktion des gesamten Echozuges erweist sich als aufwendig und anfällig für Artefakte. Deshalb erfolgt für die implementierte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz eine getrennte Rekonstruktion der beiden Echozüge, die in Abschnitt 8.4 genauer erläutert wird. Maßgebend für die *Dwelltime* ist somit der zeitliche Abstand zweier ungerader bzw. gerader Echos  $\tau_{echo}$ , was dem doppelten Echoabstand  $t_{esp}$  entspricht:

$$\tau_{echo} = 2 \cdot t_{esp} \quad (7.1)$$

Da nur jedes zweite Gradientenecho zur spektralen Information der Messung beiträgt, führt die Trennung der Echozüge zu einer Halbierung der spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$ .

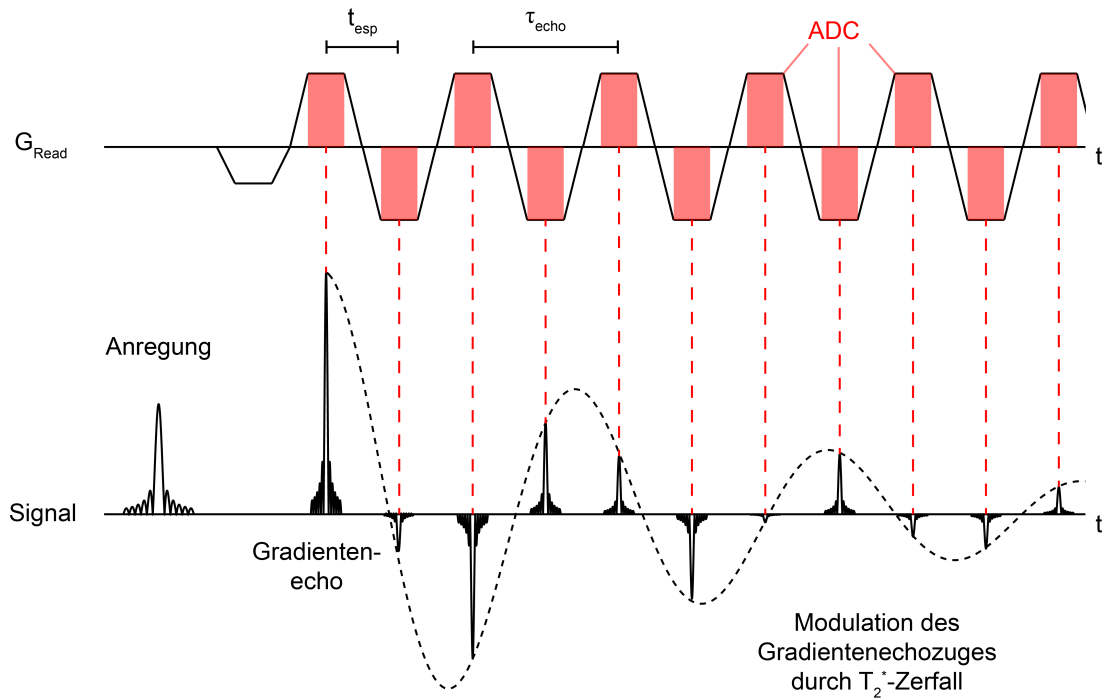


Abbildung 7.2: Schematische Darstellung des Gradientenechozuges einer EPSI-Sequenz. Nach HF-Anregung wird durch periodische Invertierung des Auslesegradienten  $G_{Read}$  ein Gradientenechozug erzeugt. Die Einhüllende dieses Echozuges, und somit die Amplituden der einzelnen Gradientenechos, erfahren eine Modulation aufgrund des  $T_2^*$ -Zerfalls und unterschiedlichen chemischen Verschiebungen im MR-Signal. Jedes Gradientenecho wird während der Plateauphase des jeweiligen Auslesegradienten (rote Fläche) abgetastet, um die zeitabhängige räumliche Information zu erhalten.

Des Weiteren enthalten der ungerade und gerade Echozug jeweils nur  $N_t = N_{echo}/2$  der insgesamt  $N_{echo}$  erzeugten Gradientenechos.

Nach der Trennung der Echozüge werden die gemessenen Datenpunkte entsprechend der in Abbildung 7.1 (b) dargestellten k-Raum-Ebene angeordnet. So wird die zeitliche Entwicklung der aufgenommenen k-Raum-Punkte deutlich, was in Abbildung 7.3 veranschaulicht ist. Aus dieser Anordnung kann zu jedem der insgesamt  $N_{Read}$  aufgenommenen k-Raum-Punkte in Ausleserichtung ein FID extrahiert werden. Hier lässt sich auch die Verknüpfung der Parameter des Gradientenechozuges mit der spektralen und räumlichen Information veranschaulichen:

## 7 Echo-planare spektroskopische Bildgebungssequenz

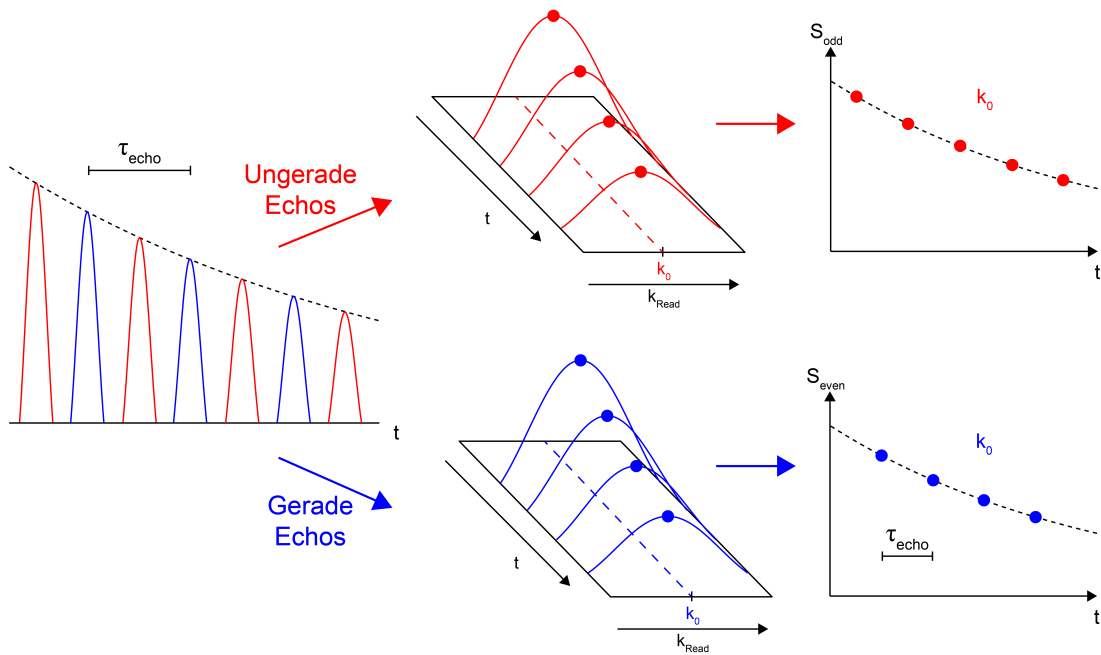


Abbildung 7.3: Veranschaulichung der räumlichen und spektralen Information in einer EPSI-Messung. Der aufgenommene Gradientenechozug wird zunächst in ungerade und gerade Echos getrennt. Es folgt eine Umsortierung der Datenpunkte, aus welcher der FID jedes aufgenommenen  $k$ -Raumpunktes in Ausleserichtung extrahiert werden kann. Exemplarisch sind der FID des ungeraden und geraden Echozentrums  $S_{0,odd}(t)$  und  $S_{0,even}(t)$  dargestellt.

### Spektrale Bandbreite:

Die zeitliche Abtastung ist durch den Echoabstand  $\tau_{echo}$  bestimmt. Damit folgt für die aufgenommene spektrale Bandbreite:

$$\Delta f_{spec} = \frac{1}{\tau_{echo}} \quad (7.2)$$

### Spektrale Auflösung:

Die Länge des Gradientenechozuges bestimmt die Aufnahmedauer  $T_{AQ}$  der spektralen Information und damit die spektrale Auflösung  $\Delta\nu$ . Bei  $N_{echo}$  erzeugten Gradientenechos folgt:

$$T_{AQ} = N_{echo} \cdot t_{esp} = N_t \cdot \tau_{echo} \quad (7.3)$$

$$\Delta\nu = \frac{1}{T_{AQ}} = \frac{1}{N_t \cdot \tau_{echo}} \quad (7.4)$$

**Räumliche Auflösung:**

Die räumliche Auflösung  $\Delta r$  der Spektren ist durch das insgesamt abgetastete Gradientenmoment des Auslesegradienten  $M_{Read}$  bestimmt (s. Gleichung 3.24):

$$\Delta r = \frac{1}{\gamma M_{Read}} \quad (7.5)$$

Für die Aufnahme eines MRSI-Datensatzes mit  $N_{Read}$  Punkten in Ausleserichtung und  $N_{Phase}$  Punkten in Phasenkodierrichtung werden in EPSI nur  $N_{Phase}$  HF-Anregungen benötigt. Die Gesamtmessdauer einer EPSI-Messung beträgt somit:

$$T_{tot} = N_{Phase} \cdot T_R \quad (7.6)$$

EPSI verkürzt daher die Gesamtmessdauer verglichen zu CSI um den Faktor  $N_{Read}$ . Wie in Abschnitt 10.1 gezeigt wird, geht diese Beschleunigung der Messung jedoch nicht mit einer Erhöhung des erreichbaren SNR einher, da unter realistischen Bedingungen die spektrale Sensitivität von EPSI geringer ist als in CSI. EPSI erlaubt allerdings einen Kompromiss zwischen spektraler und räumlicher Information und der Gesamtmessdauer, auf Kosten der reduzierten spektralen Sensitivität.

## 7.2 Artefakte der echo-planaren Auslese

Echo-planare Auslesen sind außerordentlich anfällig auf räumliche und zeitliche Schwankungen des lokalen Magnetfeldes  $B_0(r, t)$ , wie im Folgenden dargestellt wird. Unter diese Schwankungen fallen:

- Lokale Magnetfeldinhomogenitäten
- Inkonsistenzen in den Gradientenschaltungen, wie z.B. Auftreten von Wirbelströmen, *Timing*-Fehlern, Asymmetrien in der Gradientenstärke beim Invertieren des Auslesegradienten
- Störungen des lokalen Magnetfeldes durch Überlagerung des oszillierenden Auslesegradienten mit lokalen Magnetfeldgradienten oder Suszeptibilitätssprüngen

Für das mit perfekten Gradienten  $\vec{G}$  im absolut homogenen  $B_0$ -Feld gemessene Signal  $S_0(\vec{k}, t)$  gilt:

$$S_0(\vec{k}, t) = \int S(\vec{r}, t) e^{+i\vec{k}\vec{r}} d\vec{r} \quad (7.7)$$

mit

$$\vec{k} = \vec{k}(t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(\tau) d\tau \quad (7.8)$$

entsprechend Gleichungen 3.16 und 3.17. In diesem Fall ist die räumliche Verteilung des

## 7 Echo-planare spektroskopische Bildgebungssequenz

gemessenen Signals eindeutig durch Kenntnis der angelegten Gradienten  $\vec{G}$  bestimmbar. In der Realität sind diese idealen Bedingungen nicht erfüllt. Besonders bei echo-planarer Auslese müssen die oben genannten Schwankungen berücksichtigt werden. Das tatsächlich gemessene Signal  $S(\vec{k}, t)$  lässt sich dann als

$$S(\vec{k}, t) = \int S(\vec{r}, t) e^{+i\gamma\Delta B(\vec{r}, t)t} e^{+i\vec{k}\vec{r}} d\vec{r} \quad (7.9)$$

darstellen.  $\Delta B(\vec{r}, t)$  bezeichnet hierbei die Abweichung des lokalen Magnetfeldes von der angenommenen idealen Magnetfeldstärke  $B(\vec{r}) = B_0 + \vec{G}_r \cdot \vec{r}$ . Offensichtlich gilt unter realistischen Bedingungen:

$$S(\vec{k}, t) \neq S_0(\vec{k}, t) \quad \text{für } \Delta B(\vec{r}, t) \neq 0$$

Da die konventionelle Rekonstruktion der Daten über Fourier-Transformationen die idealen Bedingungen annimmt, führt die Rekonstruktion des Signals 7.9 zu räumlichen und spektralen Artefakten.

Zwei Effekte, die bei Aufnahme von Gradientenechos zu räumlichen Artefakten führen, sind zu unterscheiden:

- Lineare Phasenverschiebung des Gradientenechos:

$$S(k) = S_0(k) \cdot e^{-ik\Delta r} \xleftrightarrow{FT} S(r - \Delta r) \quad (7.10)$$

Diese führt zu einer Verschiebung einzelner Bildpunkte bzw. zur Verzerrung des gesamten Bildes.

- Verschiebung des Echozentrums:

$$S(k) = S_0(k - \Delta k) \xleftrightarrow{FT} S(r) \cdot e^{-i\Delta kr} \quad (7.11)$$

Diese führt zu einer Modulation der Signalintensität des Bildes.

Die Wirkung beider Effekte folgt aus den Verschiebungssätzen A.4 und A.5 der Fourier-Transformation. Im Allgemeinen tritt eine Überlagerung beider Effekte auf, d.h. die aufgenommenen Gradientenechos sind mit einer linearen Phase behaftet und weisen Verschiebungen der Echozentren auf.

Die Effekte auf die Gradientenechos können aufgrund der Zeitabhängigkeit der Schwankungen  $\Delta B(\vec{r}, t)$  auch explizit zeitabhängig werden:

- Zeitabhängige lineare Phasenverschiebung des Gradientenechos  $e^{-ik\Delta r(t)}$
- Zeitabhängige Verschiebung des Echozentrums  $\Delta k(t)$

Beide Effekte führen zu einer zeitlichen Modulation der aufgenommenen Gradientenechos die im Signal  $S_0(\vec{k}, t)$  unter idealen Bedingungen nicht vorhanden wären. Diese durch



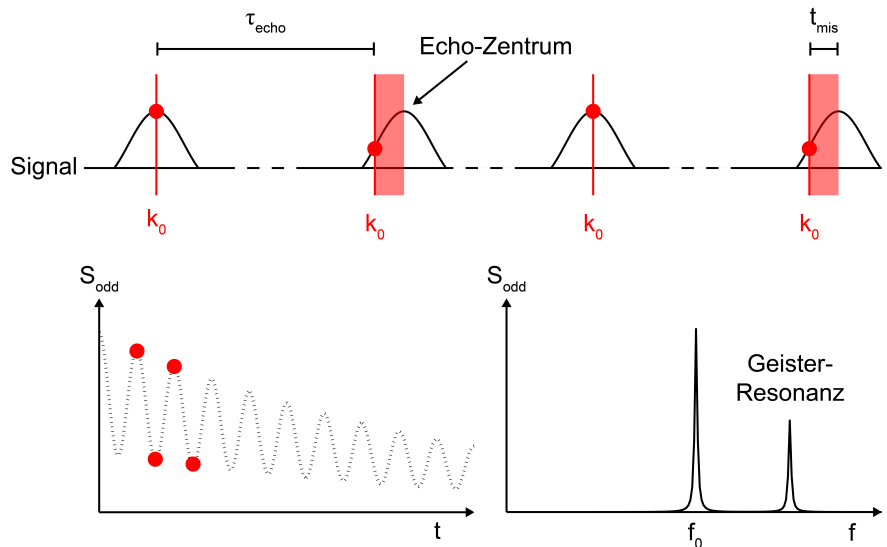


Abbildung 7.4: Veranschaulichung eines spektralen Geister-Artefakts am Beispiel des FID des Echozentrums  $k_0$ . Die zu  $k_0$ -gehörenden Zeitpunkte der Abtastung sind sequenztechnisch festgelegt. Periodische Verschiebungen des  $k$ -Raums um  $\Delta k(t)$  führen zu *Echo Misalignments*  $t_{mis}$ . Dadurch wird zu einigen Zeitpunkten fälschlicherweise nicht das Echozentrum sondern die Flanke des Echos abgetastet. Die damit verbundene zeitliche Signalmodulation führt zu einer Geister-Resonanz im Spektrum.

zeitliche Schwankungen erzeugten Modulationen in der Zeit führen im Spektrum zu Resonanzen, die als *spektrale Geister-Artefakte* bezeichnet werden.

Da die in EPSI durchlaufene  $k$ -Raum-Trajektorie  $\vec{k}(t)$  explizit zeitabhängig ist, sind die räumliche und zeitliche Phasenakkumulation während der Auslese überlagert. Dies führt dazu, dass entsprechend auch Artefakte in Ausleserichtung und spektraler Dimension miteinander verknüpft sind und daher oft kombiniert auftreten. Die Bewertung auftretender Artefakte bei EPSI erweist sich aufgrund der Überlagerung mehrerer Effekte oft als schwierig.

## Spektrale Geister-Artefakte

Als Beispiel für ein spektrales Geister-Artefakt wird der Fall betrachtet, in dem die zeitlichen Schwankungen  $\Delta B(\vec{r}, t)$  zu Verschiebungen der akkumulierten Gradientenmomente führen, die sich über  $\Delta k(t)$  beschreiben lassen. Die Gradientenechos treten während der Aufnahme nicht mehr zu den erwarteten Zeitpunkten auf. Die zeitliche Verschiebung  $t_{mis}$  des tatsächlichen Zeitpunktes vom Auftreten des Echozentrums bezüglich des erwarteten Zeitpunktes wird im Folgenden als *Echo Misalignment* bezeichnet.

In Abbildung 7.4 ist die Messung eines Gradientenechozuges dargestellt, in welcher die Abtastung des Echozentrums (Punkt  $k_0$ ) betrachtet wird und jedes zweite Gradientenecho ein *Echo Misalignment* aufweist. Da die Abtastung des Signals zu Zeitpunkten erfolgt, die

von der Sequenz festgelegt wurden, wird in den um  $t_{mis}$  verschobenen Echos nicht wie angenommen das Echozentrum, sondern die Echoflanke abgetastet. Dies führt zu einer zeitperiodischen Signalmodulation, die nach Fourier-Transformation mit einer Geister-Resonanz identifiziert wird.

Mit dem Auftreten spektraler Geister-Artefakte sind zwei Probleme verbunden. Erstens geht die Signalintensität von Geister-Resonanzen zu Lasten der tatsächlichen Resonanzen, da der Informationsgehalt im Spektrum erhalten ist. Dies führt zu einer Reduktion der spektralen Sensitivität. Zweitens können Geister-Resonanzen mit tatsächlichen Resonanzen überlagern und so die Quantifizierung des gemessenen Spektrums erschweren. Spektrale Geister-Artefakte beeinflussen dabei nicht nur eine einzelne Resonanz, sondern alle im Spektrum enthaltenen Resonanzen gleichermaßen.

## Reduktion echo-planarer Artefakte

Durch die Schwankung  $\Delta B(\vec{r}, t)$  weicht das gemessene Signal  $S(\vec{k}, t)$  unter Umständen drastisch vom erwarteten Signal  $S_0(\vec{k}, t)$  ab:

$$S(\vec{k}, t) = S_0(\vec{k} + \Delta\vec{k}(t), t) \cdot e^{+i\vec{k}\Delta\vec{r}(t)} \quad (7.12)$$

wobei  $\vec{k} = \vec{k}(t)$ .  $\Delta\vec{k}(t)$  bezeichnet die zeitabhängige Verschiebung der Echozentren und  $+i\vec{k}\Delta\vec{r}(t)$  die dem Echo zusätzlich aufgeprägte, zeitabhängige, lineare Phase. Mit den in Abschnitt 3.2 verwendeten Definitionen lässt sich zeigen, dass für  $|\Delta\vec{k}(t)| = \Delta k(t)$  und  $|\Delta\vec{r}(t)| = \Delta r(t)$  in Ausleserichtung gilt:

$$\Delta r(r, t) = \frac{\Delta B(r, t)}{G_{Read}} \quad (7.13)$$

$$\Delta k(r, t) = \gamma \Delta G(r, t) t \quad (7.14)$$

$G_{Read}$  ist dabei die Stärke des Auslesegradienten.  $\Delta G(r, t)$  kann Inkonsistenzen der Gradientenschaltung oder lokale Magnetfeldgradienten  $\Delta G(r, t) = \frac{\Delta B(r, t)}{r}$  zur Ursache haben.  $\Delta k(t)$  lässt sich als relative Änderung wie folgt ausdrücken:

$$\Delta k(r, t) = k \frac{\Delta G(r, t)}{G_{Read}} \quad (7.15)$$

Die Verschiebung  $\Delta r(r, t)$  wird mit steigender Amplitude des Auslesegradienten  $G_{Read}$  geringer. Im Fall, dass  $\Delta G(r, t)$  nicht im Zusammenhang mit der Gradientenstärke  $G_{Read}$  steht, wird auch die Verschiebung  $\Delta k(r, t)$  mit steigender Amplitude des Auslesegradienten  $G_{Read}$  geringer.

Insgesamt strebt so das gemessene Signal  $S(\vec{k}, t)$  für  $G_{Read} \gg \Delta B(r, t)$ ,  $\Delta G(r, t)$  gegen das

erwartete Signal  $S_0(\vec{k}, t)$ :

$$\begin{aligned}\Delta r(r, t) &\rightarrow 0 \\ \Delta k(r, t) &\rightarrow 0 \\ &\rightarrow S(\vec{k}, t) \approx S_0(\vec{k}, t)\end{aligned}$$

Eine Erhöhung der Gradientenstärke  $G_{Read}$  verringert somit das Auftreten von Artefakten, kann diese allerdings nicht völlig verhindern.

Prinzipiell lassen sich die hier beschriebenen echo-planaren Artefakte vollständig umgehen, wenn die Rekonstruktion unter Verwendung der tatsächlich durchlaufenen k-Raum-Trajektorie  $\vec{k}(t)$  erfolgt (s. Abschnitt 15.1).

## 7.3 Erweiterte Konzepte zur Datenauslese

Neben der Implementation einer EPSI-Auslese für  $^{31}\text{P}$ -MR-Signale bei  $B_0 = 7\text{ T}$  wurden auch Konzepte implementiert, die eine Erhöhung der spektralen Bandbreite und der Sensitivität der Messung ermöglichen sollen. Diese Konzepte werden im Folgenden eingeführt.

### Segmentierung der spektralen Dimension

In EPSI wird durch Verringerung des Abstandes der Gradientenechos die aufgenommene spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  erhöht. Der Echoabstand  $\tau_{echo}$  lässt sich allerdings aufgrund der Leistungsgrenzen des Gradientensystems nicht beliebig klein machen. Daher ist die spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  in einer einzelnen EPSI-Messungen nach oben beschränkt. Eine alternative Möglichkeit eine höhere Abtastung zu erzielen, besteht darin, die zeitliche Abtastung auf mehrere zusätzliche Messungen zu verteilen (*segmentieren*). Dazu wird in diesen zusätzlichen Messungen der gesamte Gradientenechozug zeitlich so verzögert, dass die Gradientenechos zu den Zeitpunkten erzeugt werden, an denen zusätzlich abgetastet werden soll.

Abbildung 7.5 verdeutlicht dieses Prinzip am Beispiel einer Verdopplung der spektralen Bandbreite, wozu zwei Messungen benötigt werden. In der ersten Messung erfolgt die Abtastung mit  $\tau_{echo}$ . In der zweiten Messung erfolgt die Abtastung ebenfalls mit  $\tau_{echo}$ , jedoch ist in dieser Messung der Gradientenechozug zeitlich um  $\tau_{echo}/2$  verzögert. Dadurch treten die Gradientenechos der zweiten Messung zwischen den Gradientenechos der ersten Messung auf und liefern die zusätzlichen Abtastpunkte. Nach passender Zusammenfassung der so abgetasteten Echozüge ist die Abtastrate effektiv verdoppelt worden.

Durch sukzessive Messung mit unterschiedlichen Verschiebungen und passender Umsortierung der Datenpunkte lässt sich nahezu jede beliebige spektrale Abtastrate und dementsprechend jede spektrale Bandbreite erzeugen. Dieses Konzept der Abtastung wird in dieser Arbeit als *Echo Train Shifting*, kurz ETS, bezeichnet und findet sich in der Literatur

## 7 Echo-planare spektroskopische Bildgebungssequenz

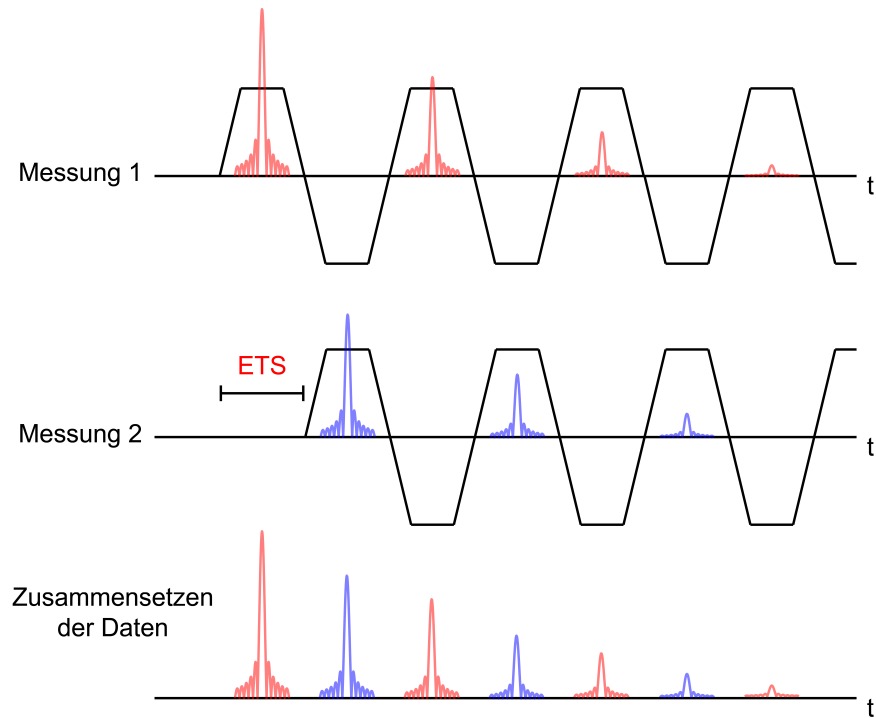


Abbildung 7.5: Prinzipielle Funktionsweise des *Echo Train Shifting* am Beispiel Verdopplung der spektralen Bandbreite. Zur besseren Übersicht ist nur der ungerade Echozug dargestellt. In Messung 1 werden die roten Echos mit spektraler Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  aufgenommen. In Messung 2 werden die blauen Echos mit derselben spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  aufgenommen, allerdings zu den Zeitpunkten zwischen dem Auftreten der roten Echos. Dazu wird der Gradientenechozug in der zweiten Messung mit einer zeitlichen Verzögerung  $ETS = 1/2 \cdot \Delta f_{spec}$  aufgenommen. Nach passender Sortierung der Messdaten entsteht ein Gradientenechozug mit der doppelten spektralen Bandbreite  $2 \cdot \Delta f_{spec}$ .

unter dem Stichwort *interleaved EPSI* wieder [30].

Die Anwendung von ETS stellt eine Segmentation der spektralen Dimension dar. Nach korrekter Sortierung der einzelnen Segmente erhöht sich die spektrale Bandbreite der Messung auf  $S \cdot \Delta f_{spec}$ . Dafür werden jedoch  $S$ -mal so viele Einzelmessungen benötigt, was die Gesamtmessdauer um den Faktor  $S$  erhöht und der Messzeitreduktion von EPSI entgegenwirkt.

Die auf das gemessene Segment  $s$  angewendete zeitliche Verschiebung des Gradientenechozuges  $ETS$  beträgt:

$$ETS(s) = \frac{s-1}{S \cdot \Delta f_{spec}} \quad (7.16)$$

$S$  bezeichnet die Anzahl an gemessenen Segmenten. Wie in Messungen ohne Anwendung

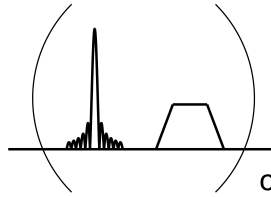


Abbildung 7.6: Schematische Darstellung eines CHESS-Elements bestehend aus einem frequenzselektiven HF-Puls und anschließendem Spoilergradienten. Dieses Element kann  $c$ -mal vor der eigentlichen HF-Anregung verwendet werden, um eine selektive Unterdrückung von Resonanzen zu erzeugen.

von ETS tritt im ersten Segment  $s = 1$  bei Anwendung von ETS keine zeitliche Verzögerung des Gradientenechozuges auf. Dieser schließt sich direkt der Phasenkodierung an. Die hohe Bandbreite der *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -Spektren bei  $B_0 = 7\text{ T}$  macht die Anwendung von ETS notwendig, um nicht an die Leistungsgrenzen des Gradientensystems zu stoßen. ETS kann durch die Segmentierung auf  $S$  Messungen bei gewünschter, gesamter spektraler Bandbreite die Echoabstände  $\tau_{echo}$  um den Faktor  $S$  erhöhen. Dies kann dazu genutzt werden, die Stärke der Auslesegradienten zu verringern (was wiederum erlaubt mit höherer räumlicher Auflösung zu messen), oder die Sensitivität der Messung zu erhöhen (s. Abschnitt 12.2).

## Selektive Unterdrückung von Resonanzen

Es kann unter Umständen sinnvoll sein, vor der eigentlichen  $^{31}\text{P}$ -Anregung selektiv  $^{31}\text{P}$ -Resonanzen zu unterdrücken. Eine simple und effektive Methode ist *Chemical Shift Selective Suppression* (CHESS), welche ursprünglich von Haase [31] zur Wasserunterdrückung in der  $^1\text{H}$ -MR-Spektroskopie vorgeschlagen wurde. CHESS besteht aus der Wiederholung einzelner Sequenzblöcke, die jeweils aus einem frequenzselektiven HF-Puls und Spoiler-Gradienten bestehen (s. Abbildung 7.6).

Durch Anwendung eines solchen HF-Pulses auf die Resonanz  $f_{sup}$ , wird selektiv Transversalmagnetisierung erzeugt, welche im Anschluss sofort durch starke Spoiler-Gradienten dephasiert wird. Bei einem Flipwinkel von  $90^\circ$  gilt im Anschluss an diese Präparation für die Magnetisierung der Resonanz  $f_{sup}$ :

$$\begin{aligned} M_z(f_{sup}) &= 0 \\ M_{xy}(f_{sup}) &= 0 \end{aligned}$$

Ein direkt folgender weiterer Anregungspuls erzeugt keine neue Transversalmagnetisierung durch die so präparierte Resonanz  $f_{sup}$ .

Die bisher nicht betrachtete  $T_1$ -Relaxation der Resonanz  $f_{sup}$  während des CHESS-Elements führt jedoch dazu, dass unmittelbar vor der Anregung  $M_z(f_{sup}) \neq 0$  gilt. Die Resonanz  $f_{sup}$  ist in diesem Fall nicht vollständig bis kaum unterdrückt. Bei Resonanzen mit

kurzer  $T_1$ -Zeit muss der Flipwinkel  $\alpha$  deshalb so angepasst werden, dass die Bedingung  $M_z(f_{sup}) \approx 0$  unmittelbar vor der eigentlichen Anregung erfüllt ist. Bei Resonanzen mit hinreichend langem  $T_1$  ist diese Bedingung durch einen Flipwinkel  $\alpha$  von  $90^\circ$  jedoch ausreichend erfüllt.

Eine Abweichung des optimalen Flipwinkels aufgrund von  $B_0$ - und  $B_1$ -Inhomogenitäten führt ebenfalls dazu, dass unmittelbar vor der Anregung  $M_z(f_{sup}) \neq 0$  gilt. Durch wiederholte Anwendung eines CHESS-Elements vor der eigentlichen Anregung lässt sich allerdings die Toleranz gegen diese Inhomogenitäten erhöhen.

Um die in Abschnitt 8.2 beschriebenen Alias-Artefakte zu reduzieren, kann es notwendig sein, vor der eigentlichen  $^{31}\text{P}$ -EPSI eine selektive Unterdrückung von einfaltenden Resonanzen durchzuführen. In diesem Fall werden die einfaltenden Resonanzen global, d.h. über das gesamte sensitive Volumen der verwendeten HF-Spule, mittels CHESS so manipuliert, dass diese in den rekonstruierten lokalisierten Spektren unterdrückt sind.

## Gewichtete Aufnahme des k-Raums

Wie in Abschnitt 8.3 erläutert wird, können störende Effekte der endlichen räumlichen Abtastung, wie z.B. das *Voxelbleeding*, durch nachträgliche Anwendung von räumlichen Filterfunktionen auf die gemessenen Daten reduziert werden (Multiplikation mit Gewichtungsfunktion). Dies führt jedoch zu einer starken Dämpfung der äußeren k-Raum-Punkte und somit bei der Nachbearbeitung der Spektren zu einem Sensitivitätsverlust.

Effizienter ist es deshalb, jeden einzelnen k-Raum-Punkt bereits gewichtet, entsprechend der gewünschten Filterfunktion, aufzunehmen [32] [33]. Bei Verwendung von Signalmittlungen werden Punkte im Inneren des k-Raums häufiger gemittelt als außen, und erhalten somit ein stärkeres Gewicht. Insbesondere wird das signalreiche k-Raum-Zentrum mit der vollen Anzahl Signalmittlungen aufgenommen.

Die Aufnahmegewichtung wird in der implementierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz anhand folgender Funktion durchgeführt:

$$W(k) = \frac{1}{2} + \frac{1}{2} \cos\left(\frac{2\pi}{N}(k - k_0)\right) \quad (7.17)$$

$W(k)$  bezeichnet hier das prozentuale Gewicht eines k-Raum-Punktes  $k$ ,  $k_0$  das k-Raum-Zentrum und  $N$  die Anzahl aufgenommener k-Raum-Punkte. Die Anzahl angewandeter Mittelungen  $N_{av}(k)$  richtet sich nach der Anzahl an Signalmittlungen  $N_{av}$  des k-Raum-Zentrums:

$$N_{av}(k) = \lfloor 1,5 + W(k) \cdot (N_{av} - 1) \rfloor \quad (7.18)$$

$N_{av}(k)$  bezeichnet hier die Anzahl an verwendeten Signalmittlungen des k-Raum-Punktes  $k$ . Die *Gauß-Klammern*  $\lfloor \rfloor$  sorgen dafür, dass auf die nächste ganze Zahl abgerundet wird. Abbildung 7.7 veranschaulicht die verwendete Gewichtung.

Da in der implementierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz die Anzahl an abgetasteten Punkten in Ausleserichtung  $N_{Read}$  sequenztechnisch festgelegt ist, kann in dieser Richtung keine gewich-

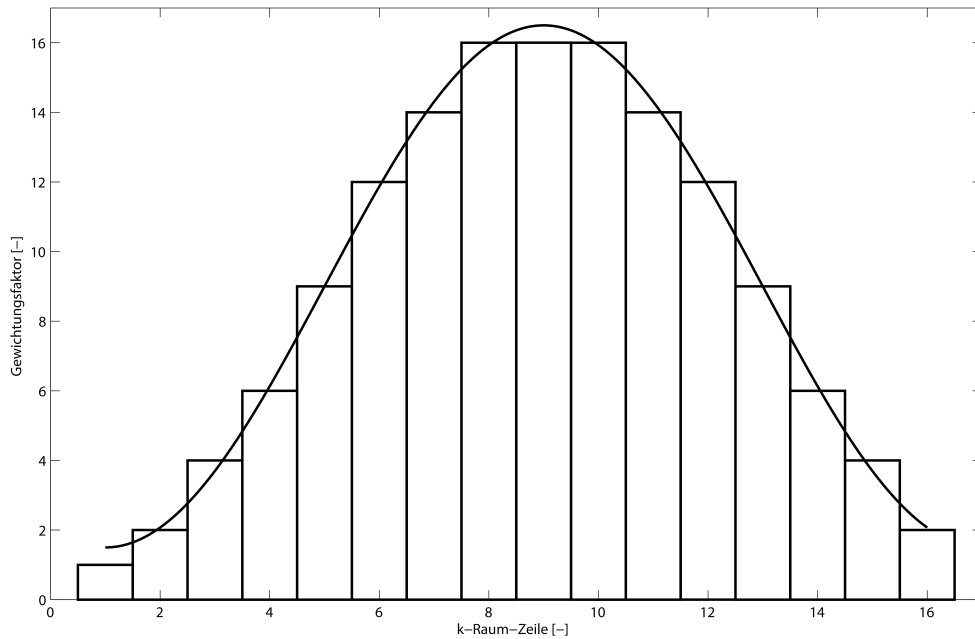


Abbildung 7.7: Schematische Darstellung der Aufnahmegewichtung am Beispiel 16 aufzunehmender k-Raum-Zeilen mit 16 Mittelungen. k-Raum-Zeile 9 würde bei Messung dieses Beispiels die zentrale k-Raum-Zeile  $k_0$  definieren. Abgebildet ist die kontinuierliche Gewichtungsfunktion Gleichung 7.17, sowie die gerundeten Mittelungen Gleichung 7.18 für die aufzunehmenden k-Raum-Zeilen.

tete Aufnahme vorgenommen werden. Die Gewichtungsfunktion wird daher nur in Phasenkodierrichtung angewendet. Wie anhand Abbildung 7.7 deutlich wird, werden bei gewichteter k-Raum-Aufnahme insgesamt weniger Aufnahmen durchgeführt als bei gleichmäßiger k-Raum-Aufnahme. Die Gesamtmesszeit verkürzt sich dementsprechend gegenüber gleichmäßiger k-Raum-Aufnahme, was eine Steigerung der Sensitivität mit sich bringen kann.

## 7.4 Implementierung der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz

Die in Abschnitt 7.1 und 7.3 beschriebenen Konzepte sind in die neu entwickelte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz integriert. Ihre Implementation erfolgte in der C++-basierten Sequenz-Entwicklungsumgebung IDEA VB17 (Siemens HealthCare, Erlangen, Deutschland). Die Bezeichnung beschriebener Größen entspricht ihrer Bezeichnung innerhalb der implementierten Sequenz.

Kernstücke der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz sind die oszillierende Gradientenschaltung und die Abtastung der Gradientenechos. Sämtliche Gradienten der Sequenz wurden durch trapezförmige Gradienten realisiert. Diese weisen lineare Rampen (mit Gradientenanstiegsrate  $r_{slew}$ ) und ein konstantes Plateau (mit Gradientenstärke  $G$ ) auf. Sie lassen sich über die

## 7 Echo-planare spektroskopische Bildgebungssequenz

Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp}$  und die Länge ihres Plateaus  $t_{flat}$  beschreiben. Für die Gesamtdauer eines einzelnen Gradienten  $\tau_{Grad}$  gilt:

$$\tau_{Grad} = 2 \cdot t_{ramp} + t_{flat} \quad (7.19)$$

ADC-Objekte (*Analog-to-Digital-Converter*, Analog-Digital-Wandler) ermöglichen die Aufnahme der durch die Transversalmagnetisierung erzeugten Spannung. Die ADC-Objekte führen eine zeitlich äquidistante Abtastung des MR-Signals durch. Um eine äquidistante Abtastung des k-Raums zu gewährleisten, wird nur während der Plateaus der Auslesegradienten abgetastet. Daher ergibt sich für die *Dwelltime*:

$$\Delta t = \frac{t_{flat}}{N_{Read}} \quad (7.20)$$

Entsprechend gilt für die Auslesebandbreite:

$$\Delta f = \frac{1}{\Delta t} = \frac{N_{Read}}{t_{flat}} \quad (7.21)$$

Diese ist von der spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  abzugrenzen.

In IDEA stellen Objekte wie HF-Pulse, Gradienten oder ADC sogenannte *Real Time Events* dar. Diese sind in Blöcke, den *Real Time Event Blocks*, eingebettet. Bei Verwendung der *Real Time Events* in einer EPSI-Sequenz sind einige Besonderheiten zu beachten:

- Damit der Tomograph die große benötigte Anzahl an Auslesegradienten in EPSI bewältigen kann, muss jeder einzelne Auslesegradient in einen eigenen *Real Time Event Block* eingebettet werden. Für ADC-Objekte gilt allerdings die Beschränkung, dass diese im selben *Real Time Event Block* enden, in dem sie begonnen haben. Das heißt für jedes erzeugte Gradientenecho existiert ein dazugehöriges ADC-Objekt, in welchem die Messdaten dieses Gradientenechos enthalten sind.
- Die Gradienten werden in 10  $\mu$ s-Schritten, dem sogenannten Gradientenraster, geschaltet. Alle Gradientenschaltungen müssen sich auf diesem Gradientenraster befinden. Da die Bandbreiten der Aufnahmen mit den *Timings* der Gradienten verknüpft sind, lässt sich somit nicht jede beliebige spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  einstellen.

Abbildung 7.8 zeigt das Sequenzdiagramm der vollständigen zweidimensionalen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz. Sie lässt sich in fünf Blöcke unterteilen:

- **NOE-Präparation (optional):**  
Diese besteht aus  $n$  Wiederholungen eines Rechteck-Pulses der Dauer  $\tau_H$  auf der  $^1\text{H}$ -Frequenz von Wasser mit anschließenden Spoiler-Gradienten. Die Gesamtdauer der NOE-Präparation wird mit der Sättigungsdauer  $T_S$  bezeichnet.



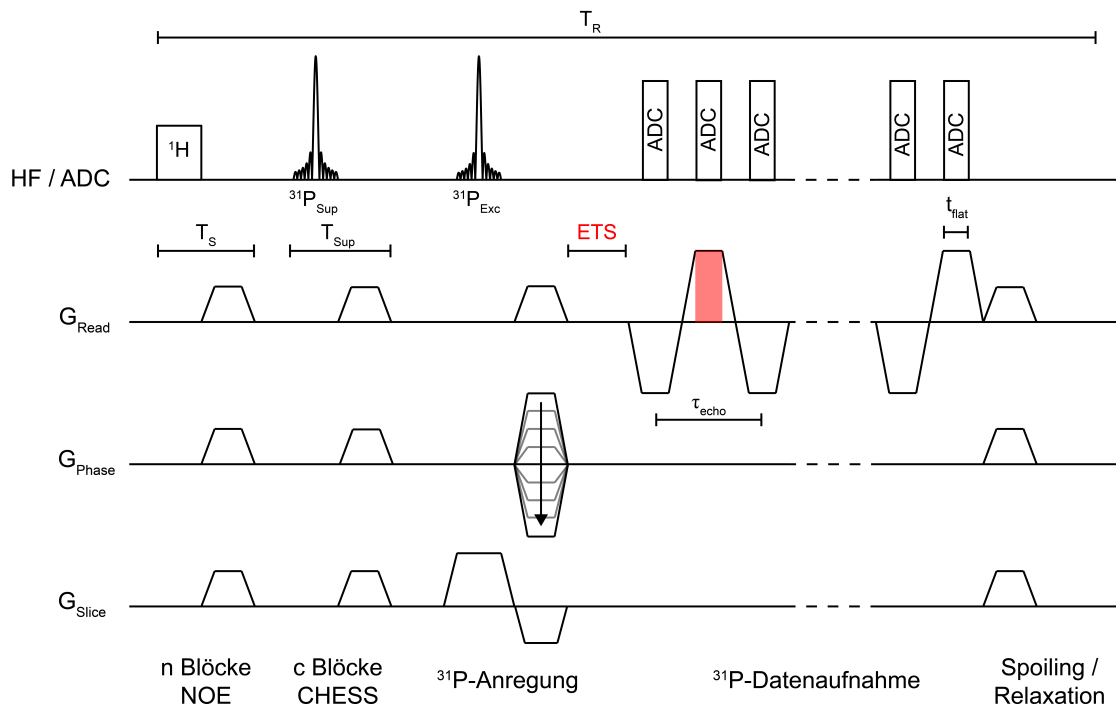


Abbildung 7.8: Sequenzdiagramm der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz. Pro HF-Anregung wird eine k-Raum-Zeile und ein *Echo Train Shift* ausgelesen. Die NOE- und CHES-Präparationsblöcke sind optional. Die rot markierte Fläche unter dem Auslesegradienten indiziert das Gradientenmoment  $M_{Read}$ , welches die räumliche Auflösung in Ausleserichtung  $\Delta r_{Read}$  bestimmt.

- **CHES-Präparation (optional):**  
Diese besteht aus  $c$  Wiederholungen eines SINC- oder Gauß-Pulses der Dauer  $\tau_p$  auf der  $^{31}\text{P}$ -Frequenz der zu unterdrückenden  $^{31}\text{P}$ -Resonanz mit anschließenden Spoiler-Gradienten. Die Gesamtdauer der CHES-Präparation wird mit  $T_{Sup}$  bezeichnet.
- **Schichtselektive HF-Anregung und Phasenkodierung**
- **Datenaufnahme während der oszillierenden Gradientenschaltung**
- **Spoiling- und Relaxationsphase**

Vor der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung können optional eine NOE-Präparation auf dem  $^1\text{H}$ -Kanal der Dauer  $T_S$  und/oder eine CHES-Präparation auf dem  $^{31}\text{P}$ -Kanal der Dauer  $T_{Sup}$  angewendet werden. Da sowohl NOE- als auch CHES-Präparation global sind, erfolgt keine Transformation der *Real Time Events* in das logische Koordinatensystem (Orientierung des  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messgitters).

## 7 Echo-planare spektroskopische Bildgebungssequenz

Für alle weiteren *Real Time Events* der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz erfolgt allerdings eine Transformation in das logische Koordinatensystem. Die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung beginnt mit der schichtselektiven Anregung des  $^{31}\text{P}$ -Spin-Systems. Dazu wird, während ein Schichtselektionsgradient anliegt, ein SINC-Puls der Dauer  $\tau_{Exc}$  mit Flipwinkel  $\alpha$  eingestrahlt. Anschließend wird zeitgleich in Schichtselektionsrichtung der Schicht-Refokussiergradient, in Phasenkodierrichtung der Phasenkodiergradient und in Ausleserichtung der Präphasiergradient umgesetzt. Der Phasenkodiergradient prägt dem angeregten MR-Signal die Phase auf, die zur Messung eines k-Raum-Punktes in Phasenkodierrichtung benötigt wird. Der Präphasiergradient liefert dabei eine zusätzliche Phase, um den äußersten k-Raum-Punkt in Ausleserichtung anzufahren. Damit die erzeugten Gradientenechos bezüglich der vom Tomographen umgesetzten Gradienten und der Datenaufnahme zentriert sind, trägt der Präphasiergradient das halbe Gradientenmoment der Auslesegradienten  $M_{Read}$ :

$$M_{Pre} = -\frac{M_{Read}}{2}$$

Die Stärke der Phasenkodier- und Präphasiergradienten richtet sich nach der Dauer der Phasenkodierung. Je nach verwendetem ETS, wird zwischen der Phasenkodierung und der Datenaufnahme eine zeitliche Verzögerung nach Gleichung 7.16 eingefügt. Anschließend wird die periodisch invertierte Gradientenschaltung in Ausleserichtung zur Erzeugung des Gradientenechozuges umgesetzt. Ihre Gradientenstärke  $G_{Read}$  richtet sich nach den Gradienten-*Timings* und der gewünschten räumlichen Auflösung in Ausleserichtung  $\Delta r_{Read}$ :

$$G_{Read} = \frac{M_{Read}}{t_{flat}}, \quad (7.22)$$

wobei  $M_{Read}$  das benötigte Gradientenmoment für eine räumliche Auflösung  $\Delta r_{Read}$  ist (s. Gleichung 3.24). Die Stärke der ungeraden Gradienten beträgt  $+G_{Read}$ , die der geraden Gradienten beträgt  $-G_{Read}$ . Die ADC-Objekte sind nur während der Gradienten-Plateaus für die Dauer  $t_{flat}$  aktiv. Am Ende der oszillierenden Gradientenschaltung werden starke Spoilergradienten geschaltet, um residuale Transversalmagnetisierung zu zerstören. Schließlich wird bis zur Repetitionszeit  $T_R$  abgewartet, bevor die Sequenz von vorne beginnt.

Mit der implementierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz wird pro HF-Anregung eine k-Raum-Zeile ausgelesen. Die Sequenz muss bei Aufnahme von  $S$  Segmenten mittels ETS mit  $N_{Phase} \times S$  verschiedenen Kombinationen von Phasenkodiergradienten und *Echo Train Shifts* wiederholt werden. Die Gesamtmessdauer der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz beträgt damit:

$$T_{tot} = N_{Phase} \times T_R \times S \times N_{av} \quad (7.23)$$

$N_{av}$  ist die Anzahl verwendeter Mittelungen. Bei Anwendung der Aufnahmegewichtung (Gleichung 7.18) skaliert die Gesamtmessdauer mit der Summe der benötigten Gewichte  $\sum_k N_{av}(k)$  anstatt mit  $N_{Phase} \times N_{av}$ , was zu einer Reduktion der Messzeit führt.

Die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz erlaubt die Durchführung von Präparationsanregungen, in welchen die Sequenz durchgeführt wird, ohne dass eine Aufnahme von Daten erfolgt. Diese dienen dazu, das Spin-System vor Beginn der Messung in einen durch die Sequenz erzeugten Gleichgewichtszustand zu bringen.

Wegen der Limitationen des Gradientensystems lässt sich für eine gegebene spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  nicht jede beliebige Ortsauflösung  $\Delta r_{Read}$  erreichen. Durch Segmentierung der spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  mittels ETS lassen sich jedoch diese Probleme umgehen. Des Weiteren ist die Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp}$  ein einstellbarer Parameter in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz. Damit lässt sich die Stärke der Auslesegradienten  $G_{Read}$  bei gegebener spektraler Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  in gewissem Grad variieren. Die Zusammenhänge zwischen den einstellbaren Sequenzparametern und den gemessenen Größen lassen sich gut an Abbildung 7.3 veranschaulichen.



## 8 Rekonstruktion echo-planarer spektroskopischer Bilddatensätze

Für die mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz aufgenommenen Rohdaten steht auf dem Tomographen kein Bildrekonstruktionsprogramm zur Verfügung, weshalb dieses im Rahmen dieser Arbeit neu entwickelt werden musste. Die Rekonstruktion der Rohdaten wurde in Matlab (The MathWorks, Natick, MA, USA) implementiert. Einzelne Skripte für Sortierungen, Korrekturen und Fourier-Transformationen sorgen dabei für eine ausgedehnte Funktionalität der Rekonstruktion. Ein Teil der Datenanalyse, wie z.B. der *Fit* von  $^{31}\text{P}$ -Spektren oder die Berechnung der Phasenkorrektur einzelner Voxel, wurde in jMRUI durchgeführt (s. Abschnitt 9.3).

In den ersten Abschnitten dieses Kapitels wird der mathematische Rahmen für die Rekonstruktion der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätze abgesteckt. Die Rekonstruktion wird erst in Abschnitt 8.5 konkretisiert. Für die Veranschaulichung von Effekten der Rekonstruktion wird zu Teilen eine kontinuierliche, mathematische Beschreibung verwendet. Daraus folgende Implementationen beziehen sich jedoch immer auf diskrete dimensionslose Größen. Da im Rahmen dieser Arbeit mit einer zweidimensionalen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz gearbeitet wurde, ist die Darstellung der Rekonstruktion auf  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätze auf zwei räumliche Dimensionen beschränkt.

### 8.1 Sortierung der EPSI-Rohdaten

Die mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz aufgenommenen Rohdaten können als Binärdatei vom Tomographen exportiert und mit Hilfe des Matlab-MEX-Skripts *MeasRead* in eine Matlab-Matrix mit komplex-zahligen Einträgen importiert werden. Die aufgenommenen Datenpunkte der einzelnen ADC-Objekte sind in dieser Matrix spaltenweise in der Reihenfolge angeordnet, wie sie in der Sequenz aufgerufen werden (vgl. Abbildung 7.8).

Zu Beginn der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Rekonstruktion muss die importierte Datenmatrix zunächst richtig sortiert werden. Die lineare Abfolge der importierten Daten lässt sich in Blöcken zusammengehöriger ADC-Objekte beschreiben:

- Der kleinste Block ist ein **Echo**, welches einem ADC-Objekt entspricht. Es besteht aus  $N_{Read}$  Datenpunkten für jeden Empfangskanal.
- $N_{echo}$  dieser Blöcke, welche einen Gradientenechozug bilden, sind unter einem **Echo Train Shift** zusammengefasst.
- Der gesamte Block aus  $S$  *Echo Train Shifts* bildet eine **Mittelung** eines Phasenkodierschritts.

## 8 Rekonstruktion echo-planarer spektroskopischer Bilddatensätze

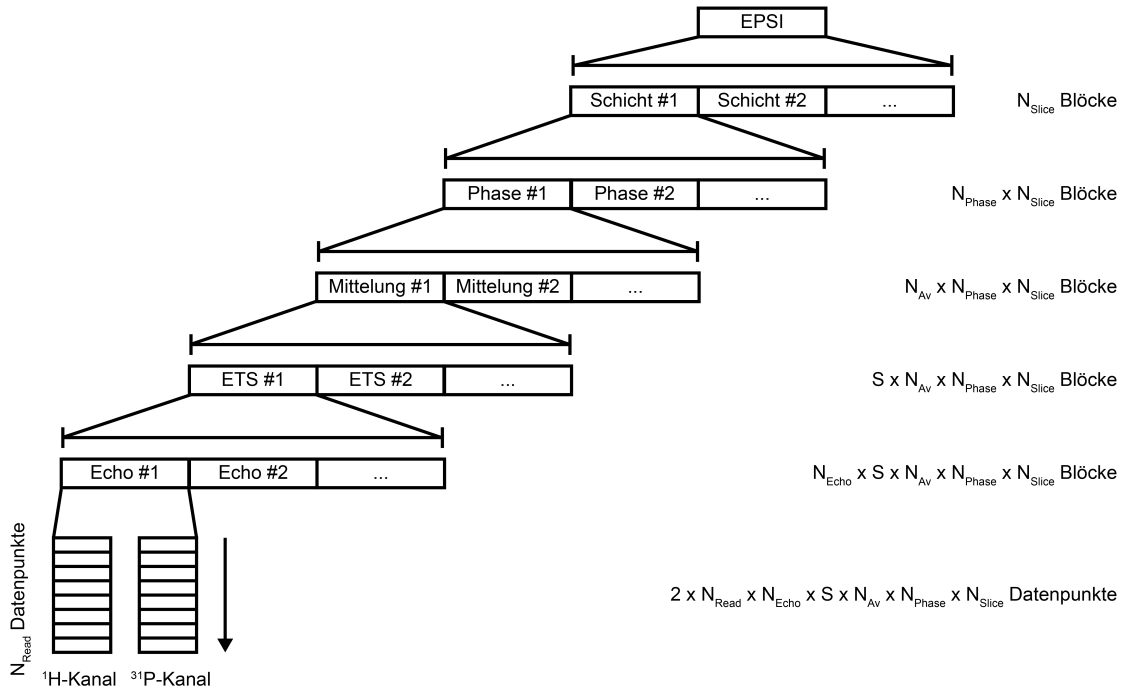


Abbildung 8.1: Anordnung der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Rohdaten nach dem Import in Matlab. Dargestellt ist die Zusammenfassung von ADC-Objekten in Blöcken.

- $N_{\text{Av}}$  Mittelungen sind jeweils einem **Phasenkodierschritt** in Phasenkodierrichtung zugeordnet.
- $N_{\text{Phase}}$  dieser Phasenkodierschritte sind jeweils einem Phasenkodierschritt in **Schichtkodierrichtung** zugeordnet. Dies gilt unabhängig davon, ob ein zwei- oder dreidimensionaler Datensatz aufgenommen wird ( $N_{\text{Slice}} = 1$  bei zweidimensionaler Aufnahme).

Abbildung 8.1 veranschaulicht die Anordnung der Rohdaten nach dem Import in Matlab. Zwei Sachverhalte bezüglich der Datenaufnahme müssen bei der Sortierung berücksichtigt werden:

1. Jedes ADC-Objekt enthält minimal 16 Datenpunkte, d.h. bei Aufnahme von nur acht Datenpunkten werden weitere acht Null-Datenpunkte zum ADC-Objekt hinzugefügt. Diese müssen bei der Sortierung der Daten entfernt werden.
2. Im Falle der verwendeten HF-Spulen beinhaltet jedes ADC-Objekt neben den  $^{31}\text{P}$ -Daten noch  $^1\text{H}$ -Rauschdaten. Diese müssen ebenfalls bei der Sortierung der Daten entfernt werden. Die Aufnahme der  $^1\text{H}$ -Rauschdaten ist eine Hardware-Limitation bei der Verwendung von doppelresonanten HF-Spulen, welche die Anwendung von Protonen-Entkopplung unterstützen.

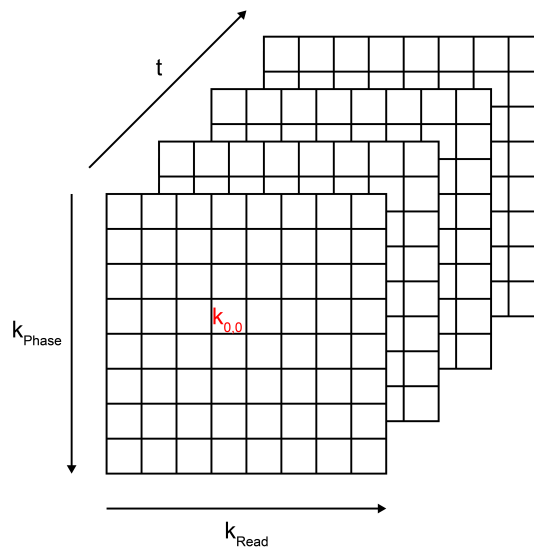


Abbildung 8.2: Dreidimensionale Rohdatenmatrix der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Rekonstruktion nach der Sortierung der EPSI-Rohdaten.

Der implementierte Sortier-Algorithmus fügt die Rohdaten für ihre weitere Verarbeitung in eine dreidimensionale Rohdatenmatrix  $S$  entsprechend ihrer Phasenkodier- und Auslesepunkte  $k_{Phase}$  und  $k_{Read}$  und ihrer gemessenen Zeitpunkte  $t$  ein. Nicht benötigte Datenpunkte, wie z.B. die  $^1\text{H}$ -Rauschdaten, werden im ersten Schritt der Sortierung aus der importierten Datenmatrix entfernt. Die Sortierung der Rohdaten beinhaltet auch die Trennung der Echozüge sowie das Umsortieren von segmentierten Daten bei Anwendung von ETS (entsprechend Abbildung 7.5). Am Ende der Sortierung sind die Rohdaten des ungeraden und geraden Echozuges jeweils in einer dreidimensionalen Rohdatenmatrix  $S$  angeordnet, wie sie in Abbildung 8.2 dargestellt ist.

## 8.2 Diskrete Fourier-Transformation

Der Hauptteil der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Rekonstruktion besteht in der Durchführung der benötigten Fourier-Transformationen und in der Korrektur der Rohdaten, welche ebenfalls größtenteils auf Fourier-Transformationen basieren. Zur Verarbeitung der Daten des diskret abgetasteten MR-Signals wird die diskrete Fourier-Transformation (DFT) benötigt.

Im Folgenden werden kurz die Eigenschaften der DFT und ihre Effekte auf die Rekonstruktion von Daten zusammengefasst. Diese müssen bei der Rekonstruktion der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Daten berücksichtigt werden. In Anhang A befindet sich ein kleiner mathematischer Überblick zu den verwendeten Konzepten der Fourier-Analyse.

## Eigenschaften der DFT

Es gelten die in Anhang A eingeführten Definitionen und Annahmen. Bei den hier eingeführten Größen handelt es sich um dimensionslose Zahlenfolgen und Indizes, da die DFT selbst als dimensionslose Operation ausgeführt wird. Eine physikalische Anschauung erfolgt erst durch Verknüpfung der Zahlenfolgen mit den Messgrößen und der verarbeiteten Punkte mit diskreten Zeitpunkten  $t_k$  und Frequenzen  $\omega_j$ .

Um die Darstellung der DFT übersichtlicher zu gestalten, wird in allen Formeln der Abbildungskern

$$W_N = e^{\frac{2\pi i}{N}} \quad (8.1)$$

verwendet, welcher die Eigenschaft

$$W_N^{n+N} = W_N^n \quad (8.2)$$

besitzt. Anschaulich beschreibt die Anwendung dieses Kerns die Phasenentwicklung  $\Delta\phi = \frac{2\pi}{N\Delta t}$  durch die geringste auflösbare Frequenz  $\omega_1$  (neben  $\omega_0 = 0$ ).

Die diskreten Varianten der Gleichungen A.1 bis A.5 sind unter Verwendung von Gleichung 8.1 die Folgenden:

### Diskrete Fourier-Transformation:

$$F_j = \sum_{k=0}^{N-1} f_k W_N^{-jk} \quad (8.3)$$

### Diskrete inverse Fourier-Transformation:

$$f_k = \frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} F_j W_N^{+jk} \quad (8.4)$$

### Verschiebung in der Zeitdomäne um $n$ Indices:

$$f_{k-n} \xleftrightarrow{DFT} F_j W_N^{-nj} \quad (8.5)$$

### Verschiebung in der Frequenzdomäne um $n$ Indices:

$$f_k W_N^{-nk} \xleftrightarrow{DFT} F_{j+n} \quad (8.6)$$

$f_k$  und  $F_j$  sind die Zahlenfolgen, welche durch DFT miteinander verknüpft sind,  $k$  und  $j$  die Indizes in der Zeit- und Frequenzdomäne.  $n$  ist eine ganze Zahl, woraus insbesondere folgt, dass in den diskreten Verschiebungssätzen Gleichung 8.5 und 8.6 nur Verschiebungen um ganzzahlige Werte von  $n$  eindeutig definiert sind.

Der Abbildungsbereich der DFT ist in Indizes ausgedrückt  $[j] = [k] = [0, N-1]$ . Da der



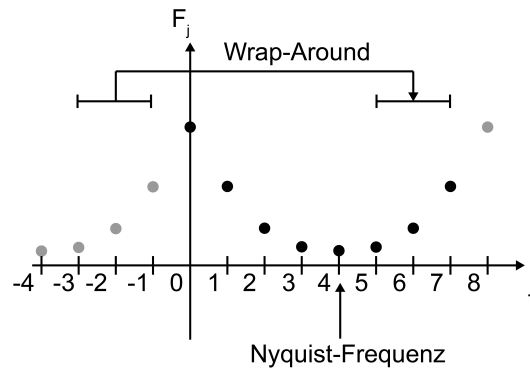


Abbildung 8.3: Veranschaulichung des *Wrap-Arounds* des Abbildungsbereichs der DFT am Beispiel von acht zu transformierenden Datenpunkten. Die Koeffizienten  $F_j$  für negative Indizes befinden sich rechts des Koeffizienten der Nyquist-Frequenz  $F_4$ :  $F_{-3} = F_5$ ,  $F_{-2} = F_6$ ,  $F_{-1} = F_7$ . Es gelten insbesondere  $F_0 = F_8$  und  $F_{Nyquist} = F_{-4} = F_4$ .

Informationsgehalt der DFT durch das Nyquist-Theorem beschränkt ist, befindet sich die maximal rekonstruierbare Frequenz bei  $\omega_{Nyquist} = \frac{\pi}{\Delta t}$ , was dem Index  $j = \frac{N}{2}$  entspricht. Aufgrund der periodischen Fortsetzung der DFT gelten insbesondere  $W_N^0 = W_N^N$  und  $W_N^{-N/2} = W_N^{+N/2}$  (d.h. für die Nyquist-Frequenz  $\omega_{N/2}$  ist der Drehsinn nicht eindeutig bestimmt) in Einklang mit Gleichung 8.2. Die periodische Fortsetzung in Kombination mit dem Fehlen von negativen Indizes im Abbildungsbereich und der Beschränkung des Informationsgehaltes auf  $\omega_{N/2}$  der DFT führen zu einem Umklappen des Abbildungsbereiches für negative Indizes, dem sogenannten *Wrap-Around*. Dieser führt dazu, dass sich die Koeffizienten  $f_k$  und  $F_j$  für negative Zeitpunkte und Frequenzen bei den Indizes  $[j] = [N/2, N-1]$  und  $[k] = [N/2, N-1]$  befinden. Abbildung 8.3 veranschaulicht den Sachverhalt am Beispiel von acht zu transformierenden Punkten. Dieser Sachverhalt muss bei der Fourier-Transformation der diskret abgetasteten MR-Daten berücksichtigt werden, um keine Artefakte in der Rekonstruktion zu erhalten.

## Verwendung von FFT-Algorithmen

Für die Durchführung der DFT innerhalb der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Rekonstruktion wurde ein in Matlab implementierter Algorithmus für *Fast Fourier Transform* (FFT) [34] verwendet. Für diesen gelten die im vorigen Abschnitt beschriebenen Eigenschaften der DFT. Um Konformität bezüglich des Abbildungsbereiches zu gewährleisten, müssen die aufgenommenen Daten teilweise vor und nach Anwendung der FFT umsortiert werden (vgl. Abbildung 8.3).

In der Zeitdomäne sind die Daten schon konform angeordnet, nämlich von  $t_0$  bis  $t_{N-1}$ , weshalb diese nicht umsortiert werden müssen. Der erste Punkt der aufgenommenen, räumlichen Daten ist allerdings  $k_{-N/2+1}$ . Die räumlichen Datenpunkte müssen also vor Anwendung der FFT so umsortiert werden, dass der erste transformierte Punkt das  $k$ -

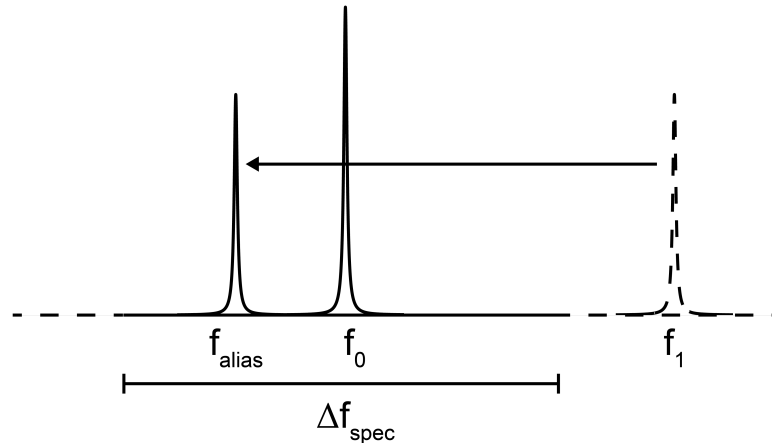


Abbildung 8.4: Veranschaulichung eines Alias-Artefakts. Die Resonanz  $f_1$  liegt nicht mehr innerhalb der aufgenommenen spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$ . Sie wird daher auf die Alias-Frequenz  $f_{alias} = f_1 - \Delta f_{spec}$  projiziert.

Raum-Zentrum  $k_0$  ist und die Daten mit negativen Indizes auf den Index  $N/2$  folgen. Dies entspricht einem *Wrap-Around*.

Nach Anwendung der FFT werden die Daten immer dem Abbildungsbereich der DFT entsprechend, mit *Wrap-Around* angeordnet zurückgegeben. Dieser *Wrap-Around* muss wieder rückgängig gemacht werden.

Es werden entsprechend zwei verschiedene Sortierungen der Daten verwendet:

#### **FFT in die Frequenzdomäne:**

Die Daten in der Zeitdomäne werden dem FFT-Algorithmus direkt übergeben. Im Anschluss muss der *Wrap-Around* in der Frequenzdomäne rückgängig gemacht werden.

#### **FFT in den Ortsraum:**

Die Daten werden vor Übergabe an den FFT-Algorithmus mit einem *Wrap-Around* des  $k$ -Raums bearbeitet. Im Anschluss an die Transformation muss der *Wrap-Around* im Ortsraum wieder rückgängig gemacht werden.

Die in Abschnitt 8.4 und Abschnitt 8.5 durchgeführten Korrekturen und Fourier-Transformationen berücksichtigen die hier dargestellte Umsortierung der Daten vor und nach Anwendung des FFT-Algorithmus.

### **Alias-Artefakte**

Die Schichtselektion in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz führt dazu, dass das abgetastete MR-Signal alle detektierbaren  $^{31}\text{P}$ -Resonanzen enthält und dementsprechend adäquat abgetastet werden muss. Andernfalls kommt es bei Verwendung der DFT zum in Abschnitt A beschriebenen Alias-Effekt. Frequenzanteile im Signal, die nicht stark genug abgetastet sind, wer-

den auf inkorrekte Frequenzen projiziert und erzeugen Alias-Artefakte, wie in Abbildung 8.4 dargestellt ist. Für die Alias-Frequenzen dieser Resonanzen gilt:

$$f_{alias}(N) = |f_X - N\Delta f_{spec}| \in [-\Delta f_{spec}/2, +\Delta f_{spec}/2] , \quad (8.7)$$

wobei  $f_X$  die Frequenz einer Resonanz außerhalb der aufgenommenen, spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec} = \frac{1}{\tau_{echo}}$  und  $N$  eine ganze Zahl ist.

### Punktspreizfunktion

Neben der diskreten Abtastung des MR-Signals  $s(t)$  wird dieses nur über ein endliches Zeitintervall aufgenommen. Dadurch wird nicht die vollständige Information des Signals erfasst. Formal entspricht die endliche Abtastung dem Anwenden einer Fensterfunktion  $W(t)$ .

Das über ein endliches Intervall, diskret abgetastete Signal lässt sich als Produkt

$$s_{sampled}(t) = s(t) \cdot W(t) \quad (8.8)$$

darstellen. Nach dem inversen Faltungssatz Gleichung A.6 folgt, dass die DFT des Signals aus Gleichung 8.8 bei endlicher Abtastung über die Fourier-Transformierte der Fensterfunktion, die Punktspreizfunktion (PSF), gefaltet ist. Für die PSF gilt:

$$PSF = FT [W(t)] \quad (8.9)$$

Die PSF nach Gleichung 8.9 gibt an, wie ein punktförmiges Objekt durch die Fourier-Transformation abgebildet würde. Im Allgemeinen ist die Fensterfunktion der endlichen Abtastung eine Rechteck-Funktion. Die PSF ist in diesem Fall eine SINC-Funktion, welche die Abbildungseigenschaften der DFT im Wesentlichen bestimmt.

Bei Abtastung des Signals in der Zeitdomäne hat die PSF in den meisten Fällen aufgrund des dominanteren  $T_2^*$ -Zerfalls des Signals keinen Einfluss auf das Spektrum. Bei Abtastung des Signals im k-Raum hat die PSF jedoch einen starken Einfluss auf die Daten im Ortsraum, vor allem aufgrund der geringen Anzahl an abgetasteten k-Raum-Punkten bei MRSI. Der Einfluss der PSF (SINC-Funktion) im Ortsraum führt zu einer Erhöhung der nominellen Voxelgröße (aufgrund der Breite des Hauptmaximums) und zu einer Verschmierung der Signalintensität eines Voxels in benachbarte Voxel (aufgrund der Seitenbanden), genannt *Voxelbleeding*.

## 8.3 Nachbearbeitung der EPSI-Rohdaten

In der MR-Spektroskopie werden im Allgemeinen die aufgenommenen Rohdaten zur besseren Darstellung und Quantifizierung nachbearbeitet. Neben der Phasenkorrektur der

Spektren sind die wichtigsten Nachbearbeitungsschritte die Anwendung von Filterfunktionen und das *Zerofilling*.

Für die Nachbearbeitung der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren sind in der Rekonstruktion die diskreten Formen hierzu notwendiger Schritte implementiert.

### Phasenkorrektur

Bei Messung eines MR-Spektrums ist zunächst unbekannt, mit welcher Phase das Spektrum aufgenommen wurde, was zu einer Mischung seines Absorptions- (Realteil) und Dispersionsspektrums (Imaginärteil) führt. Für die Quantifizierung der Spektren ist es jedoch wünschenswert, ein reines Absorptionsspektrum zu haben, welches durch Phasenkorrekturen des aufgenommenen Spektrums erhalten werden kann.

Bei der *Phasenkorrektur nullter Ordnung* um  $\phi_0$  wird eine konstante Phase auf das Spektrum angewendet:

$$S'(\omega) = S(\omega) \cdot e^{i\phi_0} \quad (8.10)$$

Bei der *Phasenkorrektur erster Ordnung* um  $\Delta\phi(\omega)$  wird eine lineare frequenzabhängige Phase auf das Spektrum angewendet:

$$S'(\omega) = S(\omega) \cdot e^{i\Delta\phi(\omega)}, \quad (8.11)$$

wobei  $\Delta\phi(\omega) = \omega\Delta t$  gilt. Dies entspricht nach dem ersten Verschiebungssatz der Fourier-Transformation (Gleichung A.4) einer zeitlichen Verschiebung des Signals um  $\Delta t$ .

### Anwendung von Filterfunktionen

Die Multiplikation einer Filterfunktion an gemessene Datenpunkte erzeugt nach dem inversen Faltungssatz Gleichung A.6 den Effekt einer Faltung der Fourier-Transformierten der Filterfunktion mit der Fourier-Transformierten des gemessenen Signals. Die Fourier-Transformierte des Signals wird dadurch geglättet. Die Anwendung von Filterfunktionen reduziert daher zum einen das Rauschen der gemessenen Datenpunkte, zum anderen schwächt es ungünstige Effekte der endlichen Abtastung bei Verwendung der DFT ab.

#### Filterfunktionen in der Zeitdomäne

Die Filterfunktionen in der Zeitdomäne werden verwendet, um den stärkeren Einfluss des Rauschens der zu späteren Zeitpunkten aufgenommenen Datenpunkte zu reduzieren. Allerdings verbreitern sich dadurch auch die Linien entsprechend der eingestellten Filterstärke  $b$ . Die in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Rekonstruktion verwendeten Filter in der Zeitdomäne sind:

##### Exponential-Filter

$$f(t) = e^{-bt} \quad (8.12)$$

**Gauß-Filter**

$$f(t) = e^{-(bt)^2} \quad (8.13)$$

Auf die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Daten von Modelllösungen wurde hauptsächlich der Exponential-Filter angewendet, auf *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -EPSI-Daten hauptsächlich der Gauß-Filter.

**Filterfunktionen im k-Raum**

Die Filterfunktionen im k-Raum werden verwendet, um den Einfluss der PSF im Ortsraum zu reduzieren (s. Abschnitt 8.2). Diese sind so definiert, dass die äußeren k-Raum-Punkte stärker gedämpft werden als die signalreichen, zentralen k-Raum-Punkte. Die in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Rekonstruktion verwendeten, eindimensionalen Filter im k-Raum sind:

**Hamming-Filter**

$$f(k) = a + (1 - a) \cdot \cos\left(\pi \frac{k - k_0}{N}\right) \quad (8.14)$$

**Kaiser-Bessel-Filter**

$$f(k, \alpha) = \frac{I_0\left(\alpha \cdot \sqrt{1 - \left(\frac{2k - k_0}{N}\right)^2}\right)}{I_0(\alpha)} \quad (8.15)$$

$k_0$  definiert den Datenpunkt des k-Raum-Zentrums und  $N$  ist die Anzahl abgetasteter Punkte.  $I_0$  ist die modifizierte Bessel-Funktion nullter Ordnung,  $a$  und  $\alpha$  sind Parameter, welche die Filtereigenschaften definieren. Die Filter lassen sich einfach auf den zweidimensionalen Fall erweitern.

Im Vergleich zur SINC-Funktion liefern die Fourier-Transformierten beider Filterfunktionen breitere Hauptmaxima und damit größere Voxel, allerdings auch starke Seitenbandenunterdrückungen, die das *Voxelbleeding* reduzieren. Die Stärke der Voxelvergrößerung und der Seitenbandenunterdrückung hängt von den Parametern  $a$  und  $\alpha$  ab.

Zur Erzeugung metabolischer Karten (s. Abschnitt 8.6) wurde der Kaiser-Bessel-Filter verwendet, in den meisten anderen Fällen der Hamming-Filter.

**Zerofilling**

Durch das *Zerofilling* wird ein Datensatz in zeitlicher Dimension oder in einer k-Raum-Richtung mit Nullen erweitert. Da hierdurch die Aufnahmedauer eines FIDs bzw. eines Gradientenechos  $T_{AQ}$  künstlich erhöht wird, verbessert sich fiktiv die spektrale Auflösung  $\Delta\nu$  bzw. die räumliche Auflösung  $\Delta r$ . Mathematisch gesehen liefern die aufgefüllten

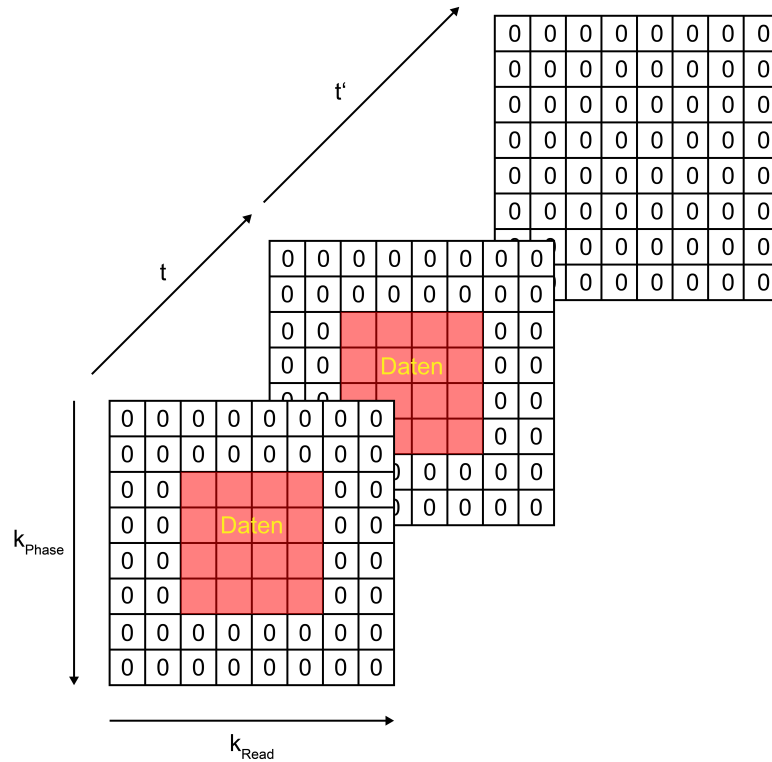


Abbildung 8.5: Veranschaulichung des in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Rekonstruktion implementierten *Zerofillings*.

Nullen nach Fourier-Transformation lediglich eine Interpolation zwischen den tatsächlich aufgenommenen Datenpunkten. Dadurch wird der physikalische Informationsgehalt nicht erhöht. Es können also keine weiteren spektralen Informationen bzw. kleinere räumliche Strukturen aufgelöst werden, die nicht im ursprünglich aufgenommenen Signal enthalten sind.

Das *Zerofilling* erweist sich allerdings beim *Fit* von Spektren als nützlich, da mehr Stützstellen zur Berechnung des *Fits* zur Verfügung stehen. In der Bildgebung führt das *Zerofilling* zu einem glatteren Bildverlauf.

In Abbildung 8.5 wird das *Zerofilling* der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätze veranschaulicht. Während das räumliche *Zerofilling* die tatsächlich gemessene  $N_{\text{Read}} \times N_{\text{Phase}}$ -k-Raum-Matrix für jeden Zeitpunkt  $t$  mit Nullen auf eine  $M_{\text{Read}} \times M_{\text{Phase}}$ -Matrix auffüllt (unter Zentrierung der gemessenen Daten), hängt das spektrale *Zerofilling*  $t'$  Null-Matrizen der Größe  $M_{\text{Read}} \times M_{\text{Phase}}$  hinter den gemessenen Daten an.

## 8.4 Rekonstruktion der EPSI-Rohdaten

EPSI-Datensätze werden im Allgemeinen unter Trennung der aufgenommenen Echozüge rekonstruiert. Die getrennte Rekonstruktion des ungeraden und geraden Echozuges

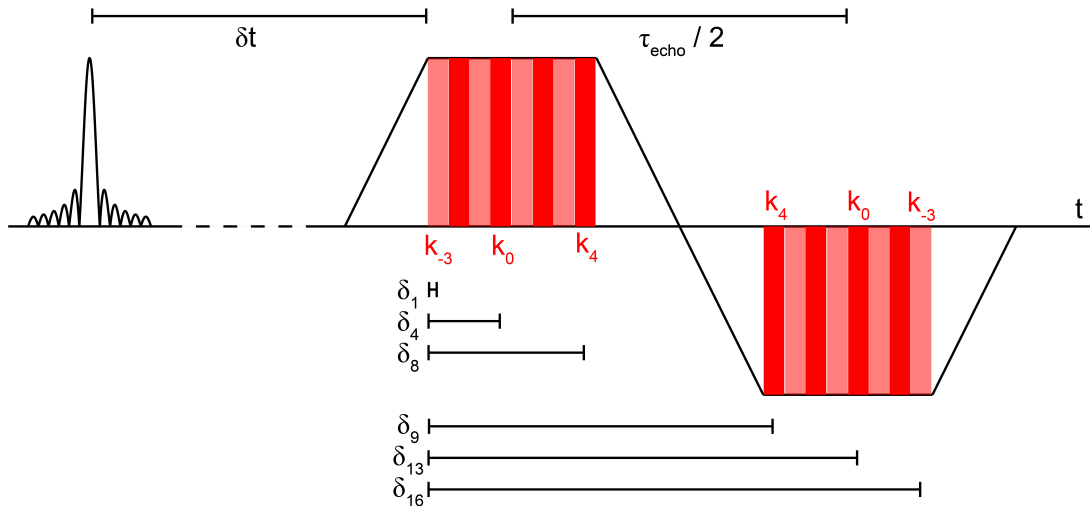


Abbildung 8.6: Veranschaulichung der Aufnahmeverzögerung in Ausleserichtung bezüglich des HF-Pulses am Beispiel von acht ausgelesenen Datenpunkten  $k_{-3}$  bis  $k_4$ . Die *Delays*  $\delta_{t_1}$  bis  $\delta_{t_8}$  werden für die Korrektur der Daten des ungeraden Echozuges benötigt, die *Delays*  $\delta_{t_9}$  bis  $\delta_{t_{16}}$  für die Korrektur der Daten des geraden Echozuges. Man beachte die invertierte Ausleserichtung der Datenpunkte im geraden Echozug.

erweist sich auch bei  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätzen im Hinblick auf Zuverlässigkeit der Rekonstruktion und Vermeidung von Artefakten als vorteilhaft. Dadurch wird zwar die aufgenommene spektrale Bandbreite  $\Delta f_{\text{spec}}$  halbiert, jedoch lassen sich residuale Phasen, die in beiden Gradientenechozügen verschieden sein können, besser korrigieren.

Ausgangspunkt der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Rekonstruktion sind die getrennten Datensätze für den ungeraden und geraden Echozug nach Sortierung der Rohdaten. Neben der Durchführung der Fourier-Transformationen nach Abschnitt 8.2 besteht die Rekonstruktion aus Methoden zur Korrektur von Phasenentwicklungen während der Auslese (s. Abschnitt 7.2). Diese Phasen werden im Laufe der Rekonstruktion an geeigneten Stellen durch Anwendung der Verschiebungssätze der Fourier-Transformation korrigiert, um die korrekte räumliche und zeitliche Information aus den gemessenen Datensätzen zu erhalten. Am Ende der getrennten Rekonstruktion können die Spektren des ungeraden und geraden Echozuges wieder summiert werden, was im Fall idealer Phasenkorrekturen zu einer Erhöhung des SNR der lokalisierten Spektren um den Faktor  $\sqrt{2}$  durch Mittelung der Signale führt.

### Delay-Korrektur

Wie aus Abbildung 8.6 deutlich wird, besitzt jeder abgetastete  $k$ -Raum-Punkt in Ausleserichtung eine unterschiedliche zeitliche Verzögerung (*Delay*) bezüglich der HF-Anregung.

## 8 Rekonstruktion echo-planarer spektroskopischer Bilddatensätze

Für die direkte zeitliche und räumliche Fourier-Transformation dieser Daten würde aufgrund der zusätzlichen Phasenakkumulation während der räumlichen Abtastung folgen:

$$S(\vec{r}, f) = \int_{\vec{r}} \int_t S(\vec{k}, t) e^{+i\vec{k}\vec{r} - 2\pi i f t} dt d\vec{r} \quad (8.16)$$

$$S(\vec{r}, f) = \int_{\vec{r}} \left[ S(\vec{k}, f) \cdot \underbrace{e^{2\pi i f \delta t(k_{Read})}}_{\phi(k_{Read}, f)} \right] e^{+i\vec{k}\vec{r}} d\vec{r} \quad (8.17)$$

Daher besitzt der FID jedes abgetasteten  $k$ -Raum-Punktes in Ausleserichtung eine  $k_{Read}$ -abhängige Phase erster Ordnung, die rein durch die Datenaufnahme bedingt ist und somit direkt im Anschluss an die Sortierung der Datensätze korrigiert werden muss.

Die Korrektur des Phasenfaktors  $\phi(k_{Read}, f)$  wird als *Delay*-Korrektur bezeichnet. Durch die *Delay*-Korrektur werden unter anderem räumliche Abbildungsfehler in Ausleserichtung reduziert (s. Gleichung 7.10). Da die *Delay*-Korrektur einer Phasenkorrektur erster Ordnung in der Frequenzdomäne entspricht, wird sie auf den unkorrigierten Rohdatensatz  $S_{Raw}(\vec{k}, f)$  in der Frequenzdomäne angewendet.

Die *Delays*  $\delta t(k_{Read})$  werden aus den Sequenzparametern berechnet:

$$\delta t(k_{Read}) = \delta t + \delta t_k \quad (8.18)$$

Man beachte, dass die *Delays* im geraden Echozug um  $\tau_{echo}/2$  größer sind und in umgekehrter Reihenfolge bezüglich  $k_{Read}$  angewendet werden müssen (s. Abbildung 8.6). Aus diesen *Delays* werden für den ungeraden und geraden Echozug Korrekturmatriizen generiert:

$$D(k_{Read}, f) = e^{-2\pi i f \delta t(k_{Read})} \quad (8.19)$$

Um die Korrektur der Rohdatenmatrix  $S_{Raw}(\vec{k}, t)$  durchzuführen, erfolgt zunächst eine Fourier-Transformation in die Frequenzdomäne:

$$S_{Raw}(\vec{k}, f) = FFT \left[ S_{Raw}(\vec{k}, t) \right] \quad (8.20)$$

Anschließend wird die Korrekturmatriix 8.19 auf die transformierten Rohdaten angewendet:

$$S_{Raw,corrected}(\vec{k}, f) = S_{Raw}(\vec{k}, f) \cdot D(k_{Read}, f) \quad (8.21)$$

Die inverse Fourier-Transformation liefert die korrigierte Rohdatenmatrix  $S_{Raw,corrected}(\vec{k}, t)$  ohne zusätzliche Phasen:

$$S_{Raw,corrected}(\vec{k}, t) = IFFT \left[ S_{Raw,corrected}(\vec{k}, f) \right] \quad (8.22)$$



Im Anschluss an die *Delay*-Korrektur der Rohdaten können die Nachbearbeitung und weitere Korrekturen sowie die Durchführung der Fourier-Transformationen erfolgen.

Aus praktischen Gründen erfolgt in der implementierten *Delay*-Korrektur zunächst nur die Korrektur bezüglich der *Delays*  $\delta t_k$  aus Gleichung 8.18. Damit werden nur die Phasen bis zum Beginn des ersten Auslesegradienten-Plateaus korrigiert. Die Korrektur des residualen *Delays*  $\delta t$  erfolgt an späterer Stelle während der voxelweisen Phasenkorrektur.

## Invertierung des geraden Echozuges

Durch die Invertierung des Auslesegradienten im geraden Echozug wird in diesem die räumliche Information in umgekehrter Reihenfolge zum ungeraden Echozug ausgelesen (s. Abbildung 8.6 und 7.1 (b)). Damit die Daten nach der Rekonstruktion nicht bezüglich der Ausleserichtung gespiegelt sind, muss die Rohdatenmatrix des geraden Echozuges bezüglich der Ausleserichtung  $k_{Read}$  invertiert werden. Die Invertierung wird direkt nach der *Delay*-Korrektur durchgeführt, um während der weiteren Rekonstruktion eine konsistente Anwendung der Rekonstruktionsparameter zu ermöglichen.

## Korrektur von Orts- und k-Raum-Verschiebungen

Sofern bekannt ist, dass den Gradientenechos während der Datenaufnahme zeitunabhängige, lineare Phasenverschiebungen oder Verschiebungen ihrer Zentren aufgeprägt sind, lassen sich räumliche Abbildungsfehler nach Gleichung 7.10 und 7.11 rückgängig machen. Die angewendeten Korrekturen wirken sich jeweils auf den gesamten ungeraden bzw. geraden Echozug aus.

Signalmodulationen im Ortsraum nach Gleichung 7.11 (resultierend aus Verschiebungen der Echozentren um  $\Delta\vec{k}$ ) lassen sich durch zyklisches Umsortieren der Datenmatrizen  $S$  nach

$$S'(\vec{k}) = S(\vec{k} - \Delta\vec{k}) \quad (8.23)$$

kompensieren. Diese Korrektur kann aufgrund der Umsortierung nur diskret angewendet werden.

Aufgrund des Zeitrasters der Datenaufnahme werden die zentralen Datenpunkte  $k_0$  im ungeraden und geraden Echozug nicht exakt im Gradientenechozentrum aufgenommen, und haben nach der Invertierung des geraden Echozuges einen k-Raum-Versatz von  $\Delta k_{read} = +1$  in Ausleserichtung (s. Abbildung 8.6). Um die Signalmodulation im Ortsraum nach 7.11 des geraden Echozuges rückgängig zu machen, werden die Daten des geraden Echozuges entsprechend in Ausleserichtung umsortiert.

Verschiebungen von Bildpunkten  $\Delta\vec{r}$  (*Voxelshift*) nach Gleichung 7.10 lassen sich durch Einführen der linearen Phasenverschiebung

$$R(k_{Read}, k_{Phase}) = e^{ik_{Read}\Delta r_{Read}} e^{ik_{Phase}\Delta r_{Phase}} \quad (8.24)$$

vor Durchführung der räumlichen Fourier-Transformation rückgängig machen. Die Berechnung der Matrix 8.24 erfolgt in der implementierten Korrektur über die Diskretisierung der Exponenten gemäß

$$e^{2\pi i \Delta r k / N} \quad (8.25)$$

mit der Verschiebung  $\Delta r$  in Bildpunkten,  $k$  dem Index des  $k$ -Raum-Punktes und  $N$  der Anzahl an aufgenommenen Punkten in die jeweiligen Richtungen. Über die Korrekturmatri-  
x 8.24 lassen sich z.B.  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen korrekt mit einem morphologischen  $^1\text{H}$ -Bild überlagern.

### Voxelweise Phasenkorrektur

Nach Beseitigung der größten Phasenprobleme durch die oben erwähnten Korrekturen, besitzen die einzelnen Spektren des ungeraden und geraden Echozuges nach der getrennten Rekonstruktion immer noch ortsabhängige residuale Phasen, die mit der konventionellen Rekonstruktion nicht kompensiert werden können. Insbesondere besitzen beide Echozüge an sich unterschiedliches  $\phi_0$ , was eine direkte Summierung der Echozüge verhindert. Diese residualen Phasen werden nach der getrennten Rekonstruktion mit Hilfe eines Phasen-Referenzdatensatzes (s. Abschnitt 8.6) für den ungeraden und geraden Echozug korrigiert. Der Phasen-Referenzdatensatz enthält die residuale Phasenkorrektur jedes einzelnen Voxels. Aus diesen Datensätzen werden je eine Korrekturmatri-  
x für die Phasenkorrektur nullter Ordnung

$$P_0(\vec{r}) = e^{-i\phi_0(\vec{r})} \quad (8.26)$$

mit  $\phi_0$  im Bogenmaß und für die Phasenkorrektur erster Ordnung

$$P_1(f) = e^{-2\pi i f \delta t} \quad (8.27)$$

mit residualem *Delay*  $\delta t$  aus Gleichung 8.18 erzeugt. Diese Matrizen werden auf die getrennt rekonstruierten Datensätze angewendet:

$$S_{corrected}(\vec{r}, f) = S(\vec{r}, f) \cdot P_1(f) \cdot P_0(\vec{r}) \quad (8.28)$$

Im Idealfall werden durch Anwendung der voxelweisen Phasenkorrektur sämtliche Phasenunterschiede zwischen den Spektren des ungeraden und geraden Echozuges kompensiert.

## Summierung der Echozüge

Am Ende der Rekonstruktion können die Spektren des ungeraden und geraden Echozuges  $S_{odd}$  und  $S_{even}$  durch komplexe Addition summiert werden:

$$S_{sum}(\vec{r}, f) = S_{odd}(\vec{r}, f) + S_{even}(\vec{r}, f) \quad (8.29)$$

Wenn kein Phasenunterschied zwischen beiden Echozügen besteht, führt die Summierung zu einer SNR-Erhöhung um den Faktor  $\sqrt{2}$ . Für bestehende Phasenunterschiede kann die Summierung allerdings auch zu einem SNR-Verlust führen. Im Falle einer Phaseninversion führt die Summierung zu Signalauslöschungen. Die Summierung der Echozüge sollte daher nur durchgeführt werden, wenn die Korrektur sämtlicher Phasen zuverlässig durchgeführt wurde.

## 8.5 Der Rekonstruktionsalgorithmus

Die implementierte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Rekonstruktion ist modular aus verschiedenen Matlab-Skripten aufgebaut. Diese berücksichtigen die in den vorigen Abschnitten erläuterten Details zur Rekonstruktion und Korrektur der Daten. Die Sortierung der Daten zur korrekten Anwendung der FFT ist in den Skripten implementiert, welche die benötigten DFT durchführen (*timeFTEPSI*, *inversetimeFTEPSI*, *planeFTEPSI*).

Es wird allgemein der folgende Algorithmus zur Rekonstruktion eines  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatzes in zwei räumlichen Dimensionen verwendet:

### 1. Festlegen der Rekonstruktionsparameter

Festlegen der finalen Größe  $M_{Read} \times M_{Phase} \times M_t$  der rekonstruierten Datensätze, Definition der verwendeten Filterfunktionen, Definition der angewendeten k-Raum- und Voxel-Verschiebungen für die gesamte Rekonstruktion.

### 2. Einlesen der Binärdatei

Die vom Tomographen exportierte Binärdatei wird über ein Skript (*readEPSI*) eingelesen, welches *Header*- und Rohdaten getrennt zurückgibt. Im *Header* befinden sich die benötigten Sequenzparameter auf die während der Rekonstruktion wiederholt zugegriffen wird. Die eingelesenen Rohdaten sind zunächst wie in Abbildung 8.1 dargestellt angeordnet.

### 3. Sortierung der Rohdaten

Die Rohdaten werden von mehreren Skripten mit Hilfe der Sequenzparameter sortiert. Der erste Schritt ist die Trennung der Daten beider Echozüge (*separateEchoes*) welche jeweils einen Datensatz für den ungeraden und geraden Echozug zurückgibt. Die weiteren Bearbeitungsschritte in der Rekonstruktion werden auf die getrennten Datensätze separat angewendet.

Anschließend erfolgt die Mittelung der Daten entsprechend der  $N_{av}$  durchgeführten Signalmittelungen (*averageEPSI*, bei Aufnahmegewichtung nach Gleichung 7.17

mit *averageWeightedEPSI*), und ihre Sortierung entsprechend der Sequenzparameter in eine dreidimensionale Rohdatenmatrix nach Abbildung 8.2 (*sortRawEPSI*). Falls die spektrale Dimension mit ETS segmentiert aufgenommen wurde, werden die Daten entsprechend nachsortiert (*mergeETSEPSI*). Nach diesen Schritten wird jeweils für den ungeraden und geraden Echozug eine Rohdatenmatrix mit komplexen Einträgen

$$S_{Raw}(k_{Read}, k_{Phase}, t)$$

der Größe  $N_{Read} \times N_{Phase} \times N_t$  zurückgegeben.

#### 4. Delay-Korrektur

Die Rohdaten werden in der Frequenzdomäne über die Korrekturmatrix  $D(k_{Read}, f)$  bezüglich ihrer *Delays* korrigiert (*correctDelay*, s. Gleichungen 8.20 bis 8.22). Danach liegt jeweils für den ungeraden und geraden Echozug die korrigierte dreidimensionale Rohdatenmatrix

$$S_{Raw,corrected}(k_{Read}, k_{Phase}, t)$$

vor.

#### 5. Invertierung der Ausleserichtung im geraden Echozug

Spiegelung der Rohdatenmatrix des geraden Echozuges bezüglich der Ausleserichtung (*flipRO*)

#### 6. Nachbearbeitung in der Zeitdomäne

Optional: Anwendung einer zeitlichen Filterfunktion (*spectralFilter*).

Optional: *Zerofilling* in der Zeitdomäne auf insgesamt  $M_t$  Zeitpunkte (*zerofillingTime*). Der Datensatz wird um  $M_t - N_t$  Nullmatrizen der Größe  $N_{Read} \times N_{Phase}$  erweitert.

Im Anschluss an die Nachbearbeitung liegt die Datenmatrix

$$S_1(k_{Read}, k_{Phase}, t) = S_{Raw,corrected}(k_{Read}, k_{Phase}, t) \cdot f_{Filter}(t)$$

mit  $M_t$  Zeitpunkten vor.

#### 7. Fourier-Transformation in die Frequenzdomäne

Im Anschluss an die Fourier-Transformation (*timeFTEPSI*) liegt jeweils für den ungeraden und geraden Echozug die dreidimensionale Datenmatrix

$$S_1(k_{Read}, k_{Phase}, f) = FFT [S_1(k_{Read}, k_{Phase}, t)]$$

vor.

**8. Nachbearbeitung im k-Raum**

Optional: Durchführung der k-Raum-Verschiebungen (*shiftEcho*).

Optional: Durchführung der *Voxelshifts* über die Korrekturmatri­x  $R(k_{Read}, k_{Phase})$  (*shiftVoxel*, s. Gleichung 8.24).

Optional: Anwendung einer räumlichen Filterfunktion (*spatialFilter*).

Optional: *Zerofilling* im k-Raum (*zerofillingPlane*). Jede der  $M_t$  Matrizen der Größe  $N_{Read} \times N_{Phase}$  wird mit Nullen auf eine  $M_{Read} \times M_{Phase}$ -Matrix erweitert.

Im Anschluss an die Nachbearbeitung liegt die Datenmatrix

$$S_2(k_{Read}, k_{Phase}, f) = S_1(k_{Read}, k_{Phase}, f) \cdot f_{Filter}(k_{Read}, k_{Phase}) \cdot R(k_{Read}, k_{Phase})$$

der Größe  $M_{Read} \times M_{Phase} \times M_t$  vor.

**9. Fourier-Transformation in den Ortsraum**

Im Anschluss an die Fourier-Transformation (*planeFTEPSI*) liegt jeweils für den ungeraden und geraden Echozug die dreidimensionale Datenmatrix

$$S(r_{Read}, r_{Phase}, f) = FFT [S_2(k_{Read}, k_{Phase}, f)]$$

vor.

**10. Voxelweise Phasenkorrektur**

Optional: Falls je ein Phasen-Referenzdatensatz für den ungeraden und geraden Echozug vorhanden ist, wird die voxelweise Phasenkorrektur der Daten über die Korrekturmatri­zen  $P_0(r_{Read}, r_{Phase})$  und  $P_1(f)$  durchgeführt (*phaseCorrection*, s. Gleichungen 8.26 und 8.27):

$$S_{corrected}(r_{Read}, r_{Phase}, f) = S(r_{Read}, r_{Phase}, f) \cdot P_1(f) \cdot P_0(r_{Read}, r_{Phase})$$

**11. Echosummierung**

Optional: Sofern die voxelweise Phasenkorrektur durchgeführt wurde, können die getrennt rekonstruierten Datenmatrizen nach Gleichung 8.29 addiert werden (*sum-Echoes*):

$$S_{sum}(r_{Read}, r_{Phase}, f) = S_{corrected, odd}(r_{Read}, r_{Phase}, f) + S_{corrected, even}(r_{Read}, r_{Phase}, f)$$

**12. Konvertierung in ein exportierbares Format**

Optional: Am Ende der Rekonstruktion können die dreidimensionalen rekonstruierten Datenmatrizen des ungeraden, geraden und summierten Echozuges  $S_{odd}$ ,  $S_{even}$

und  $S_{sum}$  als Textdatei in einem für jMRUI lesbaren Format exportiert werden (*convertTojMRUI*).

Die in dieser Arbeit dargestellten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätze werden alle mit einer k-Raum-Verschiebung  $\Delta k_{Read} = +1$  für den geraden Echozug und passenden *Voxelshifts* für beide Echozüge rekonstruiert, um diese korrekt mit  $^{31}\text{P}$ -CSI-Messungen oder morphologischen  $^1\text{H}$ -Bildern zu überlagern.

## 8.6 Rekonstruktionsvarianten

Der Rekonstruktionsalgorithmus aus Abschnitt 8.5 kann auf verschiedene Weisen verwendet werden.

### Bestimmung des Phasen-Referenzdatensatz

Um die Korrektur residualer Phasen und damit die korrekte Summierung der beiden Echozüge zu ermöglichen, ist Kenntnis über die Phase nullter Ordnung jedes Voxels der beiden Echozüge notwendig. Diese Phase kann anhand einer Resonanz mit hohem SNR (im Folgenden als Referenzlinie bezeichnet, z.B. PCr *in vivo*, oder  $\text{P}_i$  *in vitro*) bestimmt werden, z.B. durch einen *Fit* der Phase nullter Ordnung. Diese Methode ist an die Referenzmessung des nicht unterdrückten Wassersignals in  $^1\text{H}$ -EPSI angelehnt [35].

Hierfür wird ein  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatz mit möglichst hohem SNR der Referenzlinie benötigt. Dieser wird zunächst ohne Phasenkorrekturen und Summierung der Echozüge rekonstruiert, aber unter Verwendung der gewünschten spektralen und räumlichen Nachbearbeitungsschritte, wie *Zerofilling*, Filtern, Voxel- und k-Raum-Verschiebungen. Die so rekonstruierten, lokalisierten Spektren des ungeraden und geraden Echozuges werden anschließend separat in jMRUI exportiert, wo für jedes Spektrum ein AMARES-*Fit* der Referenzlinie durchgeführt wird. Dieser *Fit* liefert ein zuverlässiges Ergebnis für die Phase des Spektrums jedes einzelnen Voxels im ungeraden und geraden Echozug, solange das SNR hoch genug ist (s. Abschnitt 11.3).

Die Ergebnisse des *Fits* können im Anschluss in eine  $M_{Read} \times M_{Phase}$ -Matrix in Matlab importiert werden. Die Matrizen für den ungeraden und geraden Echozug sind dabei an die Ortsinformation des  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatzes angepasst und enthalten die benötigten ortsabhängigen Phasen. Diese Matrizen werden als Phasen-Referenzdatensatz bezeichnet. Sie werden zur voxelweisen Phasenkorrektur des  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatzes aus welchem sie erzeugt wurden, oder eines  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatzes mit identischen Aufnahmeparametern, genutzt.

### Erzeugung metabolischer Karten

Aus den  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätzen lassen sich metabolische Karten berechnen. Diese stellen die Summe der Signalintensität über einen definierten Frequenzbereich (im Folgenden als Integrationsbereich bezeichnet) des Spektrums jedes Voxels dar, entsprechend einer

numerischen Integration. Diese Karten sind im Allgemeinen auf eine höhere räumliche Auflösung interpoliert. Bei Verwendung der voxelweisen Phasenkorrektur werden die entsprechenden Phasen-Referenzdatensätze für die interpolierte Matrixgröße benötigt. Als Maß für die Signalintensität bei der Frequenz  $f$  wird der Absolutwert des Spektrums

$$|S(f)| = \sqrt{Re^2(f) + Im^2(f)} \quad (8.30)$$

verwendet. Die Signalintensität in einem Voxel der metabolischen Karte ist dann die Summe dieser Intensitäten im gegebenen Integrationsbereich  $[f_1, f_2]$ :

$$S = \sum_{f=f_1}^{f_2} |S(f)| \quad (8.31)$$

Auf diese Weise wird jeweils für den ungeraden und geraden Echozug eine Karte erstellt. Daneben wird auch für die Summe eine entsprechende Karte erzeugt, allerdings unterscheidet sich die Berechnung je nachdem, ob die voxelweise Phasenkorrektur stattgefunden hat oder nicht. Nach durchgeführter, voxelweiser Phasenkorrektur, erfolgt zunächst die phasenkorrekte Summierung der Spektren von ungeradem und geradem Echo, und erst im Anschluss die Betragsbildung:

$$S_{sum}(f) = |S_{odd}(f) + S_{even}(f)| \quad (8.32)$$

Ohne Phasenkorrektur werden zuerst die Absolutwerte der einzelnen Echozüge gebildet und im Anschluss summiert:

$$S_{sum}(f) = |S_{odd}(f)| + |S_{even}(f)| \quad (8.33)$$

Dies führt allerdings zum Verlust von möglichen Interferenzeffekten zwischen den einzelnen Echozügen.

## Stapelverarbeitung

Der Rekonstruktionsalgorithmus kann auch als Stapelverarbeitung durchgeführt werden. Diese wendet auf mehrere  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätze dieselben Rekonstruktionsparameter und dieselben Phasenkorrekturen an. Sofern eine voxelweise Phasenkorrektur und Summierung der Echozüge durchgeführt werden soll, ist im Vorfeld die Bestimmung der Phasen-Referenzdatensätze nötig. Diese Rekonstruktionsvariante vereinfacht die Verarbeitung von z.B. Studiendaten mit hoher zeitlicher Auflösung, enorm (s. Abschnitt 13.3).





## 9 Methoden zur Validierung der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik

Die implementierte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz, die Rekonstruktion der Daten sowie ihre Eigenschaften (z.B. SNR) wurden an einer Reihe von etablierten Methoden validiert. Im Folgenden sind die wichtigsten Methoden kurz skizziert.

### 9.1 FID- und CSI-Sequenz

Um die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz zu konventionellen, spektroskopischen Methoden vergleichen zu können, wurden eine FID- und eine CSI-Sequenz mit vergleichbaren Präparationen implementiert. Dazu wurden zur Verfügung stehende FID- und CSI-Sequenzen modifiziert.

#### $^{31}\text{P}$ -FID-Sequenz

Für die Aufnahme von unlokalisierten  $^{31}\text{P}$ -Spektren wurde die in Abbildung 9.1 dargestellte FID-Sequenz verwendet. Nach HF-Anregung des  $^{31}\text{P}$ -Spin-Systems mit einem Rechteck-Puls wird die entstehende Transversalmagnetisierung mit der *Dwell Time*  $\Delta t$  abgetastet. Im Anschluss wird residuale Transversalmagnetisierung über Spoilergradienten zerstört. In der FID-Sequenz ist die gleiche optionale NOE-Präparation mit Gesamtdauer  $T_S$  implementiert wie in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz (s. Abschnitt 7.4).

Da dieses FID-Experiment nur spektrale Information enthält, entspricht die aufgenommene spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  der Auslesebandbreite  $\Delta f$ :

$$\Delta f_{spec} \equiv \Delta f$$

#### $^{31}\text{P}$ -CSI-Sequenz

Für die Aufnahme von lokalisierten  $^{31}\text{P}$ -Spektren mit einer standardisierten Methode wurde eine  $^{31}\text{P}$ -CSI-Sequenz verwendet. Die Abtastung des k-Raumes erfolgt hier punktweise über orthogonale Phasenkodiergradienten. In Abbildung 9.2 ist das Sequenzdiagramm einer zweidimensionalen CSI dargestellt: nach schicht-selektiver HF-Anregung des  $^{31}\text{P}$ -Spin-Systems mit einem SINC-Puls erfolgt die Phasenkodierung des MR-Signals über zwei Phasenkodiergradienten  $G_{Read}$  und  $G_{Phase}$ . Das phasenkodierte MR-Signal wird anschließend ohne weitere Gradienten mit der *Dwell Time*  $\Delta t$  abgetastet. Nach der Datenaufnahme wird residuale Transversalmagnetisierung über Spoilergradienten zerstört. Die

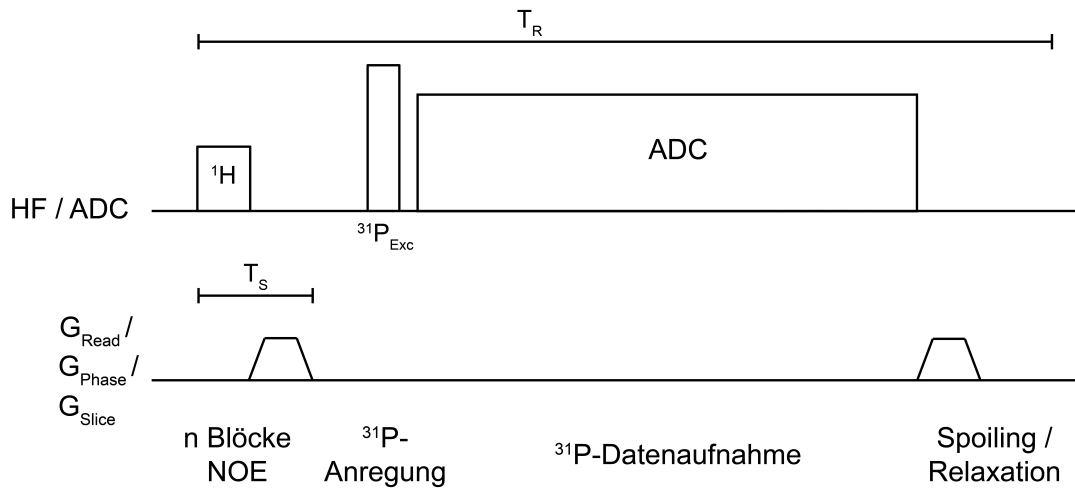


Abbildung 9.1: Sequenzdiagramm der  $^{31}\text{P}$ -FID-Sequenz mit optionaler NOE-Präparation.

Messung wird für  $N_{\text{Read}} \times N_{\text{Phase}}$  verschiedene Kombinationen von Phasenkodiergradienten wiederholt, wodurch die minimale Gesamtmessdauer der Sequenz

$$T_{\text{tot}} = N_{\text{Read}} \times N_{\text{Phase}} \times T_R \quad (9.1)$$

beträgt. In der  $^{31}\text{P}$ -CSI-Sequenz ist ebenfalls die gleiche optionale NOE-Präparation mit Gesamtdauer  $T_S$  implementiert wie in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz (s. Abschnitt 7.4).

Da die Abtastung des phasenkodierten FID ohne anliegende Gradienten erfolgt, entspricht auch hier die aufgenommene spektrale Bandbreite  $\Delta f_{\text{spec}}$  der Auslesebandbreite  $\Delta f$ :

$$\Delta f_{\text{spec}} \equiv \Delta f$$

Die mit der CSI-Sequenz aufgenommenen Rohdaten werden direkt am Tomographen rekonstruiert und anschließend in ein für jMRUI lesbares Format exportiert. Beim Vergleich zwischen CSI- und EPSI-Messungen ist zu beachten, dass die Messgitter beider Sequenzen in Ausleserichtung unterschiedlich berechnet werden. Deshalb muss das EPSI-Messgitter nachträglich über einen *Voxelshift* nach Gleichung 8.24 passend mit dem CSI-Messgitter überlagert werden.

## 9.2 Messung von Gradientenschaltungen

Um die vom Tomographen umgesetzten Gradientenschaltungen der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz überprüfen zu können, wurde die von Duyn [36] vorgeschlagene Methode zur Messung

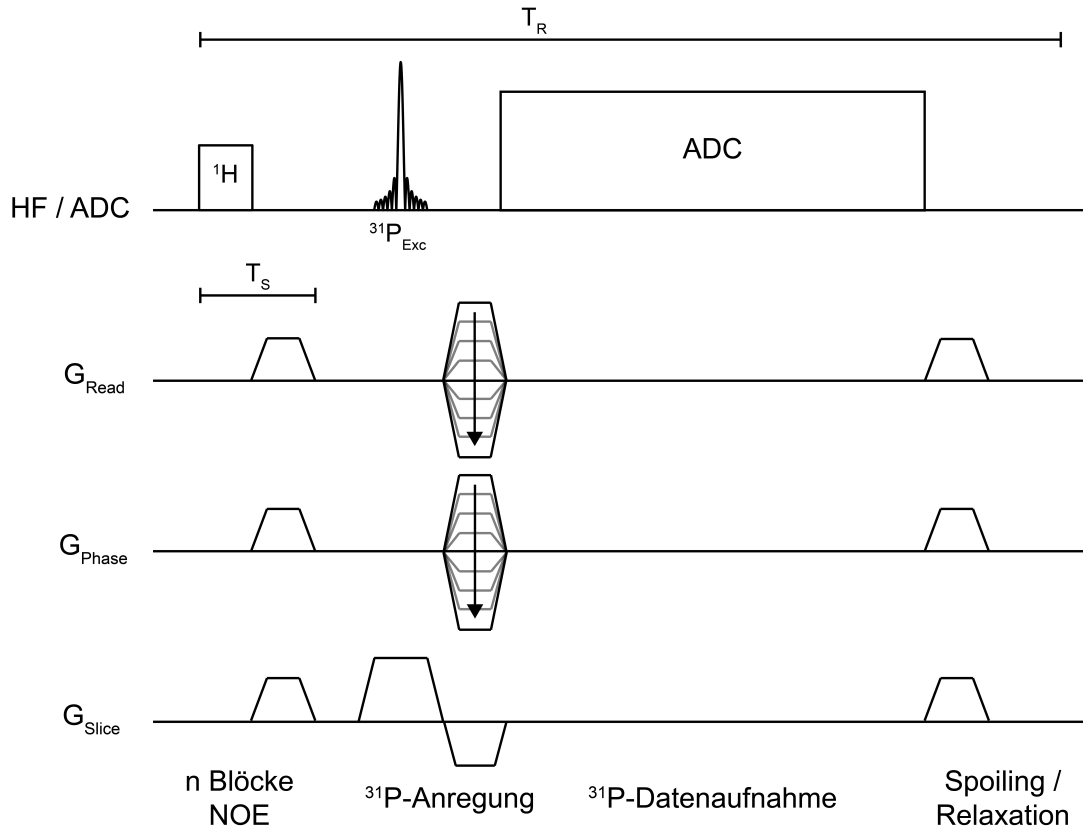


Abbildung 9.2: Sequenzdiagramm der zweidimensionalen  $^{31}\text{P}$ -CSI-Sequenz mit optionaler NOE-Präparation.

der  $k$ -Raum-Trajektorie  $\vec{k}(t)$  angewendet. Diese macht sich die zeitliche Entwicklung der Phase  $\Delta\phi_r(t)$  des MR-Signals einer Schicht der Dicke  $\Delta z$  im Abstand  $r$  vom *Isozentrum* unter Einwirkung eines anliegenden Gradienten  $G$  zunutze:

$$\Delta\phi_r(t) = rk(t) = r \int_0^t \gamma G(t') dt' \quad (9.2)$$

Dazu wird zunächst im Messobjekt im Abstand  $r$  zum *Isozentrum* schichtselektiv ein MR-Signal angeregt. Im Anschluss wird die zu messende Gradientenschaltung in Richtung der Schichtselektion umgesetzt und währenddessen das MR-Signal aufgenommen (s. Abbildung 9.3). Für die Phase des gemessenen Signals gilt nach Gleichung 9.2:

$$\Delta\phi_r(t) = \gamma r \int_0^t (G_{\text{Read}}(t') + G_0) dt' \quad (9.3)$$

Zusätzliche Phasenentwicklungen durch systematische Einflüsse der Messung werden durch einen Term  $G_0$  beschrieben. Um diese zusätzliche Phase zu ermitteln, wird die

Messung wiederholt, allerdings ohne die zu messende Gradientenschaltung auszuspielen. Für die Phase dieses Signals gilt dann

$$\Delta\phi_{r0}(t) = \gamma r \int_0^t G_0 dt'. \quad (9.4)$$

Nach Subtraktion der Phasen der Referenzmessung aus Gleichung 9.4 von den Phasen aus Gleichung 9.3 folgt die Phase aus Gleichung 9.2. Von dieser lässt sich auf die am Ort  $r$  wirkende Gradientenstärke  $G_{Read}$  schließen:

$$G_{Read}(t) = \frac{d \Delta\phi(t)}{dt} \frac{1}{2\pi r \gamma} \quad (9.5)$$

mit  $\Delta\phi(t) = \Delta\phi_r(t) - \Delta\phi_{r0}(t)$ . In Abbildung 9.3 ist das Sequenzdiagramm zur Messung der Gradiententrajektorie dargestellt.

Die dargelegte Methode erfordert, dass die Bedingung  $\Delta z \ll r$  erfüllt ist und daher die Dicke der Schicht  $\Delta z$  gering gewählt werden muss. Die benötigten Schichtdicken von  $\Delta z < 2 \text{ mm}$  sind bei Messungen des  $^{31}\text{P}$ -Signals nicht praktikabel. Es wurde daher das  $^1\text{H}$ -MR-Signal für die Messung verwendet, wodurch sich auch eine höhere Genauigkeit der Messung erzielen lässt.

Die in Abbildung 9.3 dargestellte Sequenz wurde in IDEA VB17 unter Berücksichtigung der in Abschnitt 7.4 erwähnten Besonderheiten bezüglich der *Real Time Events* (ADC / Gradienten) implementiert. Da ein gewisser zeitlicher Mindestabstand zwischen zwei aufeinanderfolgenden ADC-Objekten eingehalten werden muss, aber auch die Flanken der Gradienten abgetastet werden sollen, werden die ungeraden und geraden Gradienten in zwei separaten Messungen aufgenommen. Damit sind bei Durchführung der Referenzmessung insgesamt vier Einzelmessungen zur Bestimmung einer umgesetzten Gradientenschaltung nötig. Die Sequenz ist so implementiert, dass sie eine Gradientenschaltung umsetzt, die entsprechend der Sequenzparameter einer  $^{31}\text{P}$ -MR-Messung berechnet wurde, wie z.B. FOV in Ausleserichtung und spektraler Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  einer  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz. Jeder einzelne Gradient wird mit einer hohen Anzahl an Punkten abgetastet, um die Gradienten möglichst genau zu vermessen.

Die mit dieser Sequenz gemessenen Signale werden zunächst passend sortiert, um die Signalverläufe nach Gleichung 9.3 und 9.4 zu erhalten. Nach Bildung der Phasendifferenz beider Signale ergibt sich der durch Gleichung 9.2 beschriebene Phasenverlauf. Bildung der differenziellen Phase  $\frac{\Delta\phi}{\Delta t}$  zweier benachbarter Abtastpunkte dieses Phasenverlaufs liefert durch Anwendung von Gleichung 9.5 die anliegende Gradientenstärke  $G_{Read}$  in Schichtselektionsrichtung.

Die vermessenen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Gradientenschaltungen dieser Arbeit wurden alle am  $^1\text{H}$ -Signal des Ölphantoms mit der  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Kopfspule gemessen. Die vom Tomographen umgesetzten Gradientenschaltungen entsprechen den für eine  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung benötigten Gradientenschaltungen.

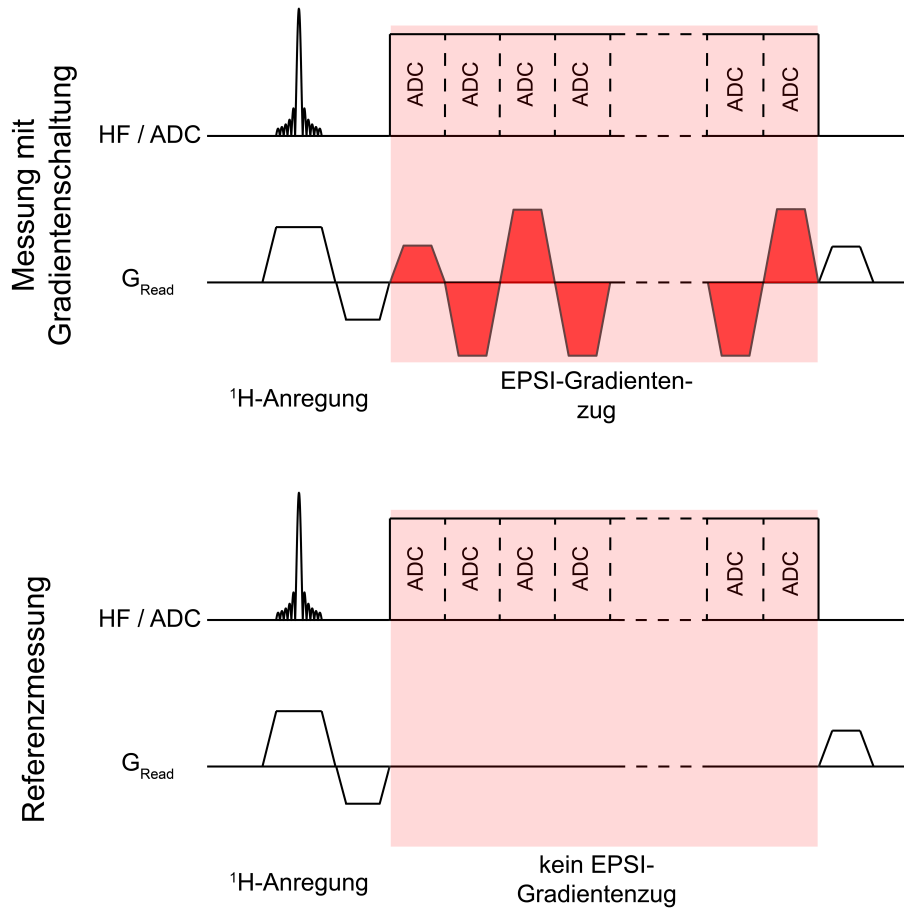


Abbildung 9.3: Sequenzdiagramm zur Messung der Gradiententrajektorie. Es wird zunächst das MR-Signal einer Schicht der Dicke  $\Delta z$  in Schichtselektionsrichtung angeregt, und anschließend unter Wirkung der Test-Gradientenform  $G_{Read}$  gemessen. Die ungeraden und geraden Gradienten müssen in zwei separaten Messungen ausgelesen werden (gestrichelte Bereiche des ADC). In der Referenzmessung wird das MR-Signal ohne Test-Gradientenform aufgenommen.

### 9.3 jMRUI

Die FID- und CSI-Daten vom Tomographen sowie die rekonstruierten EPSI-Daten lassen sich zur besseren Darstellung der Spektren in das Programm jMRUI Version 5 [37] (*java-based Magnetic Resonance User Interface*) importieren. In jMRUI sind zahlreiche Funktionen für die Nachbearbeitung (z.B. Filterfunktionen, *Zerofilling*, *Baseline-Korrektur*) und Auswertung von MR-Spektren integriert. Daneben lassen sich in jMRUI ganze MRSI-Datensätze anschaulich in Matrixdarstellung betrachten, und MRSI-Daten mit morphologischen  $^1\text{H}$ -Bildern überlagern. Diese Funktion wurde genutzt, um gezielt lokalisierte  $^{31}\text{P}$ -Spektren für weitere Auswertungen zu extrahieren.

Des Weiteren ist in jMRUI der AMARES-Algorithmus [38] implementiert. AMARES führt einen *Fit* von MR-Spektren in der Zeitdomäne durch und erlaubt die Einbindung von *A-priori*-Information (die sogenannte *Prior Knowledge*). AMARES eignet sich gut für den *Fit* von  $^{31}\text{P}$ -Spektren, und liefert als Ergebnis die wichtigsten Informationen über die *gefitteten* Resonanzen, wie z.B. Amplituden, Resonanzfrequenzen, Phasen, Linienbreiten, etc.

Der AMARES-*Fit* dient als Grundlage für die in dieser Arbeit durchgeführten Quantifizierungen von  $^{31}\text{P}$ -Spektren, wie z.B. die Bestimmung des Phasen-Referenzdatensatzes (Abschnitt 8.6) oder die Quantifizierung von Signalintensitäten der  $^{31}\text{P}$ -Resonanzen in der funktionellen Studie in Abschnitt 13.3.

### 9.4 Bestimmung des Signal-zu-Rausch-Verhältnisses

Das SNR eines MR-Experiments lässt sich sowohl in der Zeitdomäne als auch in der Frequenzdomäne definieren:

**SNR in der Zeitdomäne:**

$$SNR_{TD} = \frac{A_0}{\sigma_t} \quad (9.6)$$

mit der Anfangsamplitude  $A_0$  des FID und dem Rauschen in der Zeitdomäne  $\sigma_t$ .

**SNR in der Frequenzdomäne:**

$$SNR_{FD} = \frac{S(f_0)}{\sigma_f} \quad (9.7)$$

mit der Signalintensität  $S(f_0)$  einer Resonanz  $f_0$  im Spektrum und dem Rauschen in der Frequenzdomäne  $\sigma_f$ .

Wie in Abschnitt 10.1 gezeigt wird, sind im Allgemeinen  $A_0 \neq S(f_0)$  und  $\sigma_t \neq \sigma_f$ . Das SNR in der Frequenzdomäne ist, anders als das SNR in der Zeitdomäne, abhängig von

spektralen Parametern einer Resonanz, wie z.B.  $T_2^*$ . Es wird jedoch benötigt, um das SNR einzelner Resonanzen zu quantifizieren.

Um im Experiment ein Maß für das pro Zeit akkumulierte Nutzsignal zu haben, wird die Sensitivität  $\psi$  eingeführt:

$$\psi = \frac{SNR}{\sqrt{T_{tot}}} \quad (9.8)$$

Analog zu den Definitionen des SNR lässt sich die Sensitivität in der Zeit- und Frequenzdomäne definieren.

### SNR-Bestimmung in der Zeitdomäne

Das SNR in der Zeitdomäne gibt die insgesamt erreichte Signalstärke eines FID-Experiments an. Zur Vereinfachung wird im Folgenden angenommen, dass nur eine Resonanz zum Signal beiträgt.

Um ein zuverlässiges Maß für die Anfangsamplitude  $A_0$  des FID zu erhalten, wird ein AMARES-Fit des Spektrums der zu quantifizierenden Resonanz durchgeführt. Die Amplitude in der Zeitdomäne entspricht dem Integral unter der Resonanz in der Frequenzdomäne. Um ein Maß für das Rauschen in der Zeitdomäne  $\sigma_t$  zu erhalten, wird die Standardabweichung  $\sigma$  von Datenpunkten gebildet, die das Rauschen repräsentieren. Sofern der FID mit ausreichend langer Aufnahmedauer ( $T_{AQ} > 5 \cdot T_2^*$ ) aufgenommen wurde, können die letzten Datenpunkte dieser Aufnahme verwendet werden. Alternativ kann ein separat aufgenommener Rauschdatensatz verwendet werden, der allerdings die gleiche Auslesebandbreite  $\Delta f$  wie die FID-Aufnahme benötigt. Für das Rauschen  $\sigma_t$  wird ein Spitze-Spitze-Rauschen angenommen, für das

$$\sigma_t = 2 \cdot \sigma$$

gilt. Damit folgt für das SNR in der Zeitdomäne:

$$SNR_{TD} = \frac{A_0}{2\sigma} \quad (9.9)$$

### SNR-Bestimmung in der Frequenzdomäne

Die SNR-Bestimmung in der Frequenzdomäne kann an einer beliebigen Resonanz  $f_0$  durchgeführt werden. Dazu wird zunächst die maximale Signalintensität der Resonanz im Spektrum ermittelt, um ein Maß für  $S(f_0)$  zu erhalten. Um ein Maß für das spektrale Rauschen zu erhalten, wird die Standardabweichung spektraler Signalintensitäten  $\sigma$  in einem Frequenzbereich gebildet, in welchem keine Resonanzen vorhanden sind. Für das spektrale Rauschen  $\sigma_f$  wird ebenfalls ein Spitze-Spitze-Rauschen angenommen, für das

$$\sigma_f = 2 \cdot \sigma$$

gilt. Damit folgt für das SNR in der Frequenzdomäne:

$$\text{SNR}_{FD} = \frac{S(f_0)}{2\sigma}. \quad (9.10)$$



# 10 Theoretische Modelle für die Messempfindlichkeit von EPSI und das zeitliche Verhalten des NOE

Den in Abschnitt 12.4 durchgeführten Optimierungen der Sequenzparameter von  $^{31}\text{P}$ -EPSI liegen die im Folgenden beschriebenen theoretischen Modelle zugrunde. Dazu gehören die Analyse der generellen Sensitivität eines EPSI-Experiments, und der NOE-Kinetik der in dieser Arbeit entwickelten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz im Speziellen.

## 10.1 Theoretische Beschreibung der spektralen Sensitivität

Die Sequenzparameter der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz sollen bezüglich einer hohen spektralen Sensitivität der Messung optimiert werden. Zur Beschreibung der Abhängigkeiten der spektralen Sensitivität eines spektroskopischen Bildgebungsexperiments wird der in [39] beschriebenen Darstellung gefolgt. Die Beschreibung erfolgt am Beispiel zweidimensionaler Sequenzen, lässt sich jedoch ohne Schwierigkeiten um eine dritte räumliche Dimension erweitern.

### 10.1.1 Allgemeine Darstellung der spektralen Sensitivität

Um eine Verwechslung zu den mit  $f$  bezeichneten Transformationsfaktoren zu vermeiden, wird die Frequenz im Folgenden mit  $\nu$  bezeichnet.

Das diskret abgetastete MR-Signal einer Resonanz mit Frequenz  $\nu_0$  lässt sich als

$$S(n\Delta t) = A_0 \cdot e^{2\pi i \nu_0 n \Delta t} \cdot e^{-n\Delta t / T_2^*} \quad (10.1)$$

darstellen. Hier ist  $A_0$  die Anfangsamplitude des aufgenommenen FID,  $\Delta t$  die *Dwelltime* und  $T_2^*$  die effektive transversale Relaxationszeit des Signals. Für das Johnson-Nyquist-Rauschen der Messung gilt:

$$\sigma_t = \sqrt{4kTR\Delta f} = a\sqrt{\Delta f} \quad (10.2)$$

Hier ist  $\Delta f = 1/\Delta t$  die Auslesebandbreite und  $k$  die Boltzmann-Konstante. Da die Temperatur  $T$  und der effektive HF-Widerstand  $R$  der gemessenen Probe durch den experimentellen Aufbau gegeben sind, hängt das Rauschen nur von der Auslesebandbreite der

Messung  $\Delta f$  ab. Für das SNR in der Zeitdomäne gilt entsprechend der Definition aus Gleichung 9.6:

$$SNR_{TD} = \frac{A_0}{\sigma_t} \quad (10.3)$$

Um das SNR dieser Resonanz in der Frequenzdomäne analysieren zu können, wird auf Gleichung 10.1 die DFT Gleichung 8.3 angewendet. Nach Anwendung der DFT lässt sich das Signal bei der Frequenz  $\nu = \nu_0$  schreiben als

$$S(\nu_0) = A_0 \cdot \sum_{n=0}^{N-1} e^{-n\Delta t/T_2^*} = A_0 \cdot f_{FID} \quad (10.4)$$

Für den im Weiteren als *Transformationsfaktor* bezeichneten Faktor  $f_{FID}$ , lässt sich die Summe unter der Bedingung  $\Delta t \ll T_2^*$  in ein Integral umwandeln:

$$f_{FID} = \sum_{n=0}^{N-1} e^{-n\Delta t/T_2^*} \quad (10.5)$$

$$= \frac{1}{\Delta t} \int_0^{T_{AQ}} e^{-t/T_2^*} dt \quad (10.6)$$

$$= T_2^* \Delta f \left(1 - e^{-T_{AQ}/T_2^*}\right) \quad (10.7)$$

mit der Aufnahmedauer  $T_{AQ} = N \cdot \Delta t$ .

Es lässt sich zeigen, dass das Rauschen in der Frequenzdomäne  $\sigma_\nu$  mit dem Rauschen in der Zeitdomäne  $\sigma_t$  über die Anzahl transformierter Punkte  $N$  skaliert:

$$\sigma_\nu = \sqrt{N} \sigma_t \quad (10.8)$$

Für das SNR in der Frequenzdomäne folgt nach Definition 9.7:

$$SNR_{FD} = \frac{A_0 f_{FID}}{\sigma_t \sqrt{N}} = SNR_{TD} \frac{f_{FID}}{\sqrt{N}} \quad (10.9)$$

Anders als das SNR in der Zeitdomäne hängt dieses auch von Sequenzparametern wie  $T_{AQ}$  oder  $N$  ab sowie von der Qualität des *Shims* über  $T_2^*$ .

Bei der Durchführung eines spektroskopischen Bildgebungsexperiments werden neben der spektralen noch die räumlichen Dimensionen kodiert. Deshalb wird für jede benötigte Fourier-Transformation ein Faktor

$$f_i = \sum_{n=0}^{N_i-1} e^{-n\Delta t/T_{2,eff}^*} \quad (10.10)$$

eingeführt, der den Einfluss der jeweiligen räumlichen ( $i = x, y$ ) oder spektralen ( $i = t$ ) Transformation auf das resultierende Spektrum beschreibt.  $T_{2,eff}^*$  beschreibt in diesem Zusammenhang den effektiven  $T_2^*$ -Zerfall, durch den sich ein aufgenommener FID oder aufgenommenes Echo charakterisieren lässt.

Das spektrale Rauschen  $\sigma_v$  durch räumliche Fourier-Transformation skaliert ebenfalls mit der Anzahl an transformierten Datenpunkten. Dementsprechend muss für jede Fourier-Transformation ein Faktor  $\sqrt{N}$  im Rauschen berücksichtigt werden.

Für die spektrale Sensitivität eines solchen Experiments gilt nach Gleichung 9.8

$$\psi = \frac{SNR_{FD}}{\sqrt{T_{tot}}} \quad (10.11)$$

Die Sensitivität  $\psi$  einer spektroskopischen Bildgebung in zwei räumlichen Dimensionen  $x$  und  $y$ , mit  $N_t$  abgetasteten Zeitpunkten ist somit definiert als

$$\psi = \frac{V}{N_x N_y} \frac{A_0 f_x f_y f_t}{\sqrt{N_x N_y N_t \Delta f \sqrt{T_{tot}}}} \quad (10.12)$$

$V$  ist ein Faktor, der den Einfluss der Präparation (z.B. Dauer der Phasenkodierung) beschreibt;  $N_x$ ,  $N_y$  und  $N_t$  die Anzahl an transformierten Punkten;  $f_x$ ,  $f_y$ ,  $f_t$  die jeweiligen Transformationsfaktoren und  $T_{tot}$  die Gesamtmessdauer des Experiments. Der Term  $1/(N_x N_y)$  im Vorfaktor entspricht der Normierung auf die gemessene Voxelgröße bei festem FOV.

Es kann im Rahmen der Beschreibung nach Gleichung 10.12 gezeigt werden, dass sich  $N_{av}$  Mittelungen des Signals in einer Erhöhung des SNR einer Resonanz widerspiegeln:

$$\begin{aligned} f_{av} &= N_{av} \\ \sigma_v &\propto \sqrt{N_{av}} \\ \rightarrow SNR_{FD} &\propto \sqrt{N_{av}} \end{aligned}$$

Da die Mittelung des Signals jedoch auch die Gesamtmessdauer  $T_{tot} \propto N_{av}$  erhöht, bleibt die Sensitivität des Experiments konstant:

$$\psi_{av} = \psi \cdot \frac{\sqrt{N_{av}}}{\sqrt{N_{av}}} = \psi \quad (10.13)$$

In spektroskopischen Bildgebungsexperimenten haben Phasenkodierschritte  $N_{Phase}$  den gleichen Effekt wie Mittelungen des Signals. Daher taucht die Anzahl an Phasenkodierschritten nur in der Normierung (Voxelgröße) auf. Der dazugehörige Transformationsfaktor lässt sich formal durch  $T_{2,PE}^* \rightarrow \infty$  berechnen. Die Abhängigkeit der Sensitivität von  $N_{Read}$  Punkten bei Verwendung von Frequenzkodierung, muss allerdings je nach verwendeter Auslesemethode im Speziellen betrachtet werden.

In den weiteren Betrachtungen zur spektralen Sensitivität werden daher die Signalmitteilungen nicht explizit aufgeführt. Mit der hier dargestellten Methode lassen sich verschiedene spektroskopische Bildgebungsexperimente miteinander vergleichen.

### 10.1.2 Spektrale Sensitivität von CSI

In einer konventionellen CSI-Sequenz wird räumliche Information in x- und y-Richtung rein durch Phasenkodierung erzeugt (s. Abbildung 9.2). Die Auslesebandbreite  $\Delta f$  entspricht hier der spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$ . Somit gilt für die Größen in Gleichung 10.12:

$$\begin{aligned} f_x &= N_x \\ f_y &= N_y \\ f_t &= T_2^* \Delta f \left[ 1 - e^{-T_{AQ}/T_2^*} \right] \\ T_{tot} &= N_x N_y T_R \end{aligned}$$

mit der Repetitionszeit  $T_R$ . Mit diesen Definitionen und der Umformung

$$\sqrt{\frac{\Delta f}{N_t}} = \frac{1}{\sqrt{N_t \Delta t}} = \frac{1}{\sqrt{T_{AQ}}}$$

folgt dann für die spektrale Sensitivität des CSI-Experiments

$$\psi_{CSI} = \frac{V}{N_x N_y} \frac{A_0}{\sqrt{T_R}} \frac{T_2^*}{\sqrt{T_{AQ}}} \left[ 1 - e^{-T_{AQ}/T_2^*} \right]. \quad (10.14)$$

Die Sensitivität dieses Experiments kann nun bei konstanter Voxelgröße an zwei Stellen optimiert werden:

- **Optimierung der akkumulierten Transversalmagnetisierung:** Es wird der Term  $\frac{A_0(\alpha, T_R)}{\sqrt{T_R}}$  optimiert, wozu Kenntnis über die Gleichgewichtsmagnetisierung der Sequenz notwendig ist (s. Abschnitt 10.2).
- **Optimierung der Aufnahmedauer:** Es wird der Term  $\frac{T_2^*}{\sqrt{T_{AQ}}} \left[ 1 - e^{-T_{AQ}/T_2^*} \right]$  optimiert. In [39] wird gezeigt, dass dieser Term ein Maximum für  $T_{AQ} = 1,26T_2^*$  besitzt. Bei Anwendung eines Filters in der Zeitdomäne (s. Kapitel 8.3) verschwindet dieses Maximum allerdings, und der Term wird zu einer mit  $T_{AQ}$  monoton steigenden Funktion. Der SNR-Gewinn bei Anwendung eines *matched filters* ( $b = T_2^*$ ) für  $T_{AQ} > 2T_2^*$  fällt jedoch nur noch gering aus.

Es stellt sich nach [39] heraus, dass CSI im Vergleich zu anderen Methoden die höchste spektrale Sensitivität liefert.

### 10.1.3 Spektrale Sensitivität der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz

Für die Berechnung der spektralen Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz wird hier angenommen, dass die Frequenzkodierung in x-Richtung angewendet wird (Ausleserichtung). Die Phasenkodierrichtung ist dann die y-Richtung. In EPSI entspricht die Auslesebandbreite  $\Delta f$  der benötigten Bandbreite für eine gewünschte räumliche Auflösung in x-Richtung. Insbesondere bedeutet dies

$$\Delta f \neq \Delta f_{spec}.$$

Die spektrale Bandbreite ist durch den Echoabstand gegeben:  $\Delta f_{spec} = \frac{1}{\tau_{echo}}$ . Es werden die einzelnen Faktoren in Gleichung 10.12 für EPSI analysiert.

Für den Transformationsfaktor  $f_y$  in Phasenkodierrichtung gilt analog zu CSI:

$$f_y = N_y \quad (10.15)$$

Der Transformationsfaktor  $f_t$  hängt in EPSI von der spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  ab:

$$f_t = T_2^* \Delta f_{spec} \left[ 1 - e^{-T_{AQ}/T_2^*} \right] = \frac{T_2^*}{\tau_{echo}} \left[ 1 - e^{-T_{AQ}/T_2^*} \right] \quad (10.16)$$

mit  $T_{AQ} = N_t \cdot \tau_{echo}$ . Die Gesamtmessdauer in EPSI beträgt

$$T_{tot} = N_y T_R. \quad (10.17)$$

Der Transformationsfaktor  $f_x$  in Ausleserichtung muss im Speziellen betrachtet werden:

$$f_x = T_2^* \Delta f \left[ 1 - e^{-T_{AQ,Read}/T_2^*} \right]$$

$T_{AQ,Read}$  ist die Aufnahmedauer eines Gradientenechos und entspricht hier der Dauer des Plateaus eines Auslesegradienten  $t_{flat}$ . Bei Messungen mit  $^{31}\text{P}$ -EPSI ist in den meisten Fällen  $t_{flat} \ll T_2^*$  erfüllt, weshalb sich die Exponentialfunktion nähern lässt. Mit

$$\Delta f = \frac{1}{\Delta t} = \frac{N_x}{t_{flat}}$$

(nach Gleichung 7.21) folgt

$$f_x \approx \frac{t_{flat} T_2^* N_x}{t_{flat} T_2^*}.$$

Damit gilt für den Transformationsfaktor  $f_x$  in guter Näherung:

$$f_x = N_x \quad (10.18)$$

Es bietet sich an, die Auslesebandbreite  $\Delta f$  durch die Echozeit  $\tau_{echo}$  auszudrücken, um eine Verknüpfung zu  $T_{AQ}$  herzustellen. Mit

$$t_{flat} = \frac{\tau_{echo}}{2} - 2t_{ramp}$$

folgt

$$\Delta f = \frac{2N_x}{\tau_{echo}} \frac{1}{\left(1 - \frac{4t_{ramp}}{\tau_{echo}}\right)} \quad (10.19)$$

mit der Anstiegszeit der Auslesegradienten  $t_{ramp}$ .

Einsetzen der Gleichungen 10.15 bis 10.19 in die Definition 10.12 der Sensitivität führt zu

$$\Psi_{EPSI} = \frac{V}{N_x N_y} \frac{A_0}{\sqrt{T_R}} \frac{T_2^*}{\sqrt{T_{AQ}} \sqrt{2}} \left[1 - e^{-T_{AQ}/T_2^*}\right] \sqrt{1 - \frac{4t_{ramp}}{\tau_{echo}}}.$$

Bei perfekter Summierung von ungeraden und geraden Echozügen ergibt sich eine SNR-Erhöhung um den Faktor  $\sqrt{2}$  aufgrund von Signalmittelung (ohne die Gesamtmessdauer zu erhöhen). Daraus ergibt sich die spektrale Sensitivität der  ${}^3\text{P}$ -EPSI-Sequenz zu:

$$\Psi_{EPSI} = \frac{V}{N_x N_y} \frac{A_0}{\sqrt{T_R}} \frac{T_2^*}{\sqrt{T_{AQ}}} \left[1 - e^{-T_{AQ}/T_2^*}\right] \sqrt{1 - \frac{4t_{ramp}}{\tau_{echo}}} \quad (10.20)$$

Die Optimierung der Sequenzparameter von  ${}^3\text{P}$ -EPSI kann auf Grundlage dieser Gleichung durchgeführt werden. Aufgrund ihrer Ähnlichkeit zu Gleichung 10.14 erfolgt die Optimierung analog zur CSI-Sequenz. Die spektrale Sensitivität der entwickelten EPSI-Sequenz wird in Kapitel 12 näher analysiert und mit CSI verglichen.

#### 10.1.4 Einfluss des *Echo Train Shiftings*

Im Folgenden wird der Einfluss der Anwendung von ETS auf die spektrale Sensitivität der  ${}^3\text{P}$ -EPSI nach Gleichung 10.20 genauer untersucht. Bei Verwendung von  $S$  Shifts und konstanter Auslesebandbreite  $\Delta f$  (und damit konstanter räumlicher Auflösung in Ausleसरichtung) erhöht sich die spektrale Bandbreite der Messung auf  $S \cdot \Delta f_{spec}$ . Allerdings erhöht sich auch die Gesamtdauer der Messung:

$$T_{tot} = N_y T_R S \quad (10.21)$$

Die Aufnahme der zusätzlichen Datenpunkte durch ETS beeinflusst lediglich das spektrale Rauschen  $\sigma_v$  und den Transformationsfaktor  $f_t$  in der Zeitdomäne. Nach der Umsortierung der zusätzlichen Daten werden statt  $N_t$  Datenpunkte  $S \cdot N_t$  Datenpunkte in der

Zeitdomäne fourier-transformiert. Dies führt zu einem erhöhten Rauschen:

$$\sigma_v = \sqrt{N_x N_y (S \cdot N_t) \Delta f} \quad (10.22)$$

Jedoch stehen auch mehr Datenpunkte für Transformationsfaktor  $f_t$  zur Verfügung:

$$f_{t,S} = \sum_{n=0}^{S \cdot N_t - 1} e^{-n \Delta t_{eff} / T_2^*} \xrightarrow{\Delta t_{eff} \ll T_2^*} \frac{1}{\Delta t_{eff}} \int_0^{T_{AQ}} e^{-t / T_2^*} dt \quad (10.23)$$

Hier ist  $\Delta t_{eff} = \frac{\tau_{echo}}{S}$  die *effektive Dwelltime* die sich durch Anwendung von ETS ergibt. Durch die Verschiebung des gesamten Gradientenechozuges ergibt sich eine leicht erhöhte Aufnahmedauer  $T_{AQ}$ , was anhand Abbildung 7.5 oder des Sequenzdiagramms in Abbildung 7.8 klar wird. Die maximale Erhöhung von  $T_{AQ}$  beträgt  $\frac{S-1}{S} \tau_{echo}$  (s. Gleichung 7.16). Unter der Bedingung

$$\tau_{echo} \ll T_2^* \ll T_{AQ}$$

gelten folgende Näherungen:

$$e^{-T_{AQ,ETS} / T_2^*} \approx e^{-T_{AQ} / T_2^*}$$

$$T_{AQ} \approx N_t \cdot \tau_{echo}$$

Damit ergibt sich insgesamt für den Transformationsfaktor

$$f_{t,S} = S \cdot \frac{T_2^*}{\tau_{echo}} \left[ 1 - e^{-T_{AQ} / T_2^*} \right] = S \cdot f_t. \quad (10.24)$$

Daraus folgt bei Anwendung von ETS für die Sensitivität von EPSI:

$$\Psi_{EPSI,ETS} = \Psi_{EPSI} \frac{S}{\sqrt{S} \cdot \sqrt{S}} = \Psi_{EPSI} \quad (10.25)$$

Die Anwendung von ETS hat somit keinen direkten Einfluss auf die Sensitivität von EPSI. Das Anwenden von  $S$  Shifts entspricht dem Anwenden von  $S$  Mittelungen der Messung. D.h. neben der Erhöhung der spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  wird durch Anwendung von ETS das SNR einer Einzelmessung erhöht. Dies geschieht jedoch auf Kosten einer höheren Gesamtmessdauer  $T_{tot}$ .

## 10.2 NOE-Kinetik der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz

Durch den NOE lässt sich das SNR der  $^{31}\text{P}$ -Resonanzen und damit die Sensitivität von  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen deutlich erhöhen. Die Kenntnis über die Gleichgewichtsmagneti-

sierung in der implementierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz erlaubt die Optimierung der Sequenzparameter im Hinblick auf eine maximale Signalverstärkung durch den NOE. Mit den in Kapitel 4.3 aufgeführten Argumenten lässt sich die NOE-Kinetik der  $^{31}\text{P}$ -Kerne (I-Spins) mit den Wasserprotonen (S-Spins) näherungsweise als ein einfaches 2-Spin-System beschreiben, das dipolar gekoppelt ist (weitere Relaxationsmechanismen wie z.B. CSA werden vernachlässigt). Es werden daher zwei gekoppelte Differentialgleichungen erster Ordnung betrachtet:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} I \\ S \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\rho_I & -\sigma_{IS} \\ -\sigma_{IS} & -\rho_S \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I \\ S \end{pmatrix} \quad (10.26)$$

$I$  und  $S$  sind die longitudinalen I- und S-Spin-Magnetisierungen,  $\rho_I$  und  $\rho_S$  ihre dipolaren longitudinalen Relaxationsraten, und  $\sigma_{IS}$  ist die dipolare Kreuzrelaxationsrate.

In der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz müssen zwei Abschnitte unterschieden werden:

- **$^{31}\text{P}$ -Signalaufnahme - Freie Entwicklung der Spin-Systeme**  
Die Beschreibung der Dynamik erfolgt über das Gleichungssystem 10.26 und ist durch transiente NOE beider Spin-Systeme geprägt.
- **NOE-Präparation - Entwicklung der  $^{31}\text{P}$ -Spins unter Protonensättigung**  
Die Dynamik des I-Spin-Systems ist von der Dynamik des S-Spin-Systems entkoppelt und wird über den *Truncated Driven NOE* beschrieben.

Für diese beiden Abschnitte sind verschiedene Beschreibungsweisen nötig, die im Folgenden erarbeitet werden.

### 10.2.1 Analytische Lösungen der Solomon-Gleichungen

Um die folgenden Gleichungen übersichtlich zu halten, stellen  $I$  und  $S$  die longitudinale Magnetisierung der I- und S-Spin-Systeme dar, und  $I_0$  und  $S_0$  ihre Anfangsbedingungen. Mit  $I_{th}$  und  $S_{th}$  werden die thermischen longitudinalen I- und S-Spin-Magnetisierungen bezeichnet. Die Konkretisierung auf die Differenz der Longitudinalmagnetisierung  $M_z$  zur thermischen Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  des jeweiligen Spin-Systems erfolgt erst nach Lösung der Differentialgleichungen.

#### Keine Kopplung zwischen den Spins

Im Fall, dass  $\sigma_{IS} = 0$  ist, d.h. keine Kopplung zwischen den Spins besteht, entkoppelt das Gleichungssystem 10.26 in einfache Differentialgleichungen:

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= -\rho_I I \\ \rightarrow I(t) &= I_0 e^{-\rho_I t} \end{aligned}$$



Für die S-Spins ergibt sich eine analoge Rechnung. In diesem Fall lässt sich die Dynamik der Longitudinalmagnetisierung einfach über die Bloch-Gleichungen beschreiben:

$$\rightarrow M_z(t) = M_0 + (M_z(0) - M_0)e^{-\rho_I t} \quad (10.27)$$

Da die Spins nicht isoliert voneinander sind, ist dieser Fall in der Realität nicht erfüllt, höchstens näherungsweise für sehr schwache Kreuzrelaxationsraten  $\sigma_{IS}$ .

### Kopplung zwischen den Spins

Es wird der Fall  $\sigma_{IS} \neq 0$  betrachtet, für den die einfache Beschreibung über Gleichung 10.27 nicht möglich ist. Zur Vereinfachung des Gleichungssystems 10.26 bietet es sich an, eine Analyse der Eigenvektoren durchzuführen.

Um die Solomon-Gleichungen der I- und S-Spins über Eigenvektoren auszudrücken, wird die in Anhang B beschriebene Methode zur Diagonalisierung der Matrix

$$R = \begin{pmatrix} -\rho_I & -\sigma_{IS} \\ -\sigma_{IS} & -\rho_S \end{pmatrix} \quad (10.28)$$

angewendet. Es werden zunächst die Summe und die Differenz der longitudinalen Relaxationsraten eingeführt:

$$\rho_+ = \rho_I + \rho_S \quad (10.29)$$

$$\rho_- = \rho_I - \rho_S \quad (10.30)$$

Für die in B.7 bis B.9 eingeführten Winkel gilt dann

$$\tan \theta = -\frac{2\sigma_{IS}}{\rho_-}, \quad (10.31)$$

$$\varphi = 0. \quad (10.32)$$

Da  $\sigma_{IS}$  reell ist, wird  $\varphi$  zur Beschreibung der Eigenvektoren nicht benötigt.

Für den Übergang zwischen den verschiedenen Basissystemen sind folgende trigonometrische Relationen hilfreich:

$$\cos \theta = \pm \frac{1}{\sqrt{1 + \tan^2 \theta}} \quad (10.33)$$

$$\sin \frac{\theta}{2} = \pm \sqrt{\frac{1}{2}(1 - \cos \theta)} \quad (10.34)$$

$$\cos \frac{\theta}{2} = \pm \sqrt{\frac{1}{2}(1 + \cos \theta)} \quad (10.35)$$

Die Eigenvektoren  $\{|\psi_+\rangle, |\psi_-\rangle\}$  lassen sich mit diesen Relationen durch die Basisvektoren  $\{|I\rangle, |S\rangle\}$  ausdrücken und umgekehrt. Die Transformation in das Eigenvektorsystem erfolgt durch

$$|\psi_+\rangle = \cos \frac{\theta}{2} |I\rangle + \sin \frac{\theta}{2} |S\rangle, \quad (10.36)$$

$$|\psi_-\rangle = -\sin \frac{\theta}{2} |I\rangle + \cos \frac{\theta}{2} |S\rangle. \quad (10.37)$$

Entsprechend gilt für die Rücktransformation in das ursprüngliche Basissystem:

$$|I\rangle = \cos \frac{\theta}{2} |\psi_+\rangle - \sin \frac{\theta}{2} |\psi_-\rangle \quad (10.38)$$

$$|S\rangle = \sin \frac{\theta}{2} |\psi_+\rangle + \cos \frac{\theta}{2} |\psi_-\rangle \quad (10.39)$$

Die Eigenwerte der Matrix  $R$  sind

$$\lambda_{\pm} = -\frac{1}{2}\rho_+ \mp \frac{1}{2}\sqrt{\rho_-^2 + 4\sigma_{IS}^2}. \quad (10.40)$$

Daneben erweist sich die Einführung der effektiven Relaxationsrate  $\rho_{eff}$  als nützlich:

$$\rho_{eff} = \sqrt{\rho_-^2 + 4\sigma_{IS}^2} = \lambda_- - \lambda_+ \quad (10.41)$$

$\rho_{eff}$  wird in den weiteren Gleichungen als positiv vorausgesetzt.

Die Relaxation im Eigenvektorsystem wird durch folgende Matrixgleichung beschrieben

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} \psi_+ \\ \psi_- \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda_+ & 0 \\ 0 & \lambda_- \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \psi_+ \\ \psi_- \end{pmatrix}, \quad (10.42)$$

woraus folgt

$$\psi_+(t) = \psi_+(0)e^{\lambda_+ t}, \quad (10.43)$$

$$\psi_-(t) = \psi_-(0)e^{\lambda_- t}. \quad (10.44)$$

Mit den oben eingeführten Definitionen und Transformationen lässt sich nun die vollständige Lösung der Solomon-Gleichungen 10.26 für den allgemeinen Fall angeben. Für die zeitliche Entwicklung des I-Spins gilt:

$$\begin{aligned}
 I(t) &= \cos \frac{\theta}{2} \psi_+(t) - \sin \frac{\theta}{2} \psi_-(t) \\
 &= \cos \frac{\theta}{2} \psi_{+0} e^{\lambda_+ t} - \sin \frac{\theta}{2} \psi_{-0} e^{\lambda_- t} \\
 &= \cos \frac{\theta}{2} \left( \cos \frac{\theta}{2} I_0 + \sin \frac{\theta}{2} S_0 \right) e^{\lambda_+ t} - \sin \frac{\theta}{2} \left( -\sin \frac{\theta}{2} I_0 + \cos \frac{\theta}{2} S_0 \right) e^{\lambda_- t} \\
 &= \left( \cos^2 \frac{\theta}{2} e^{\lambda_+ t} + \sin^2 \frac{\theta}{2} e^{\lambda_- t} \right) I_0 + \sin \frac{\theta}{2} \cos \frac{\theta}{2} \left( e^{\lambda_+ t} - e^{\lambda_- t} \right) S_0
 \end{aligned}$$

Nach Einsetzen der Gleichungen 10.31, 10.33 bis 10.35 und der Eigenwerte 10.40 folgt:

$$I(t) = \left( \cosh \frac{\rho_{eff}}{2} t - a \sinh \frac{\rho_{eff}}{2} t \right) I_0 e^{-\rho_+ t/2} - \sqrt{1-a^2} \sinh \frac{\rho_{eff}}{2} S_0 e^{-\rho_+ t/2} \quad (10.45)$$

mit

$$a = \left| \frac{\rho_-}{\rho_{eff}} \right|. \quad (10.46)$$

Die Konstante  $a$  wurde dabei aus Zweckmäßigkeit über Betragsbildung definiert.

Für die zeitliche Entwicklung des S-Spins folgt aus einer völlig analogen Rechnung:

$$S(t) = \left( \cosh \frac{\rho_{eff}}{2} t + a \sinh \frac{\rho_{eff}}{2} t \right) S_0 e^{-\rho_+ t/2} - \sqrt{1-a^2} \sinh \frac{\rho_{eff}}{2} I_0 e^{-\rho_+ t/2} \quad (10.47)$$

Die Gleichungen 10.45 und 10.47 stellen die allgemeine Lösung der zeitlichen Entwicklung der Longitudinalmagnetisierung der I- und S-Spins bei dipolarer Kopplung und Anfangsmagnetisierungen  $I_0$  und  $S_0$  dar. Wichtig hierbei ist, dass die Vorzeichen der mit der Konstanten  $a$  behafteten Terme (also auch  $\sqrt{1-a^2}$ ) vom Vorzeichen des Mischungswinkels  $\theta$  abhängen (der wiederum durch den dominantesten Eigenwert  $\lambda$  bestimmt ist). Dieser variiert je nach Anwendung.

### Vereinfachte Beschreibung bei schwacher dipolarer Kopplung

Die in den Gleichungen 10.45 und 10.47 beschriebene Dynamik lässt sich unter der Annahme einer schwachen dipolaren Kopplung ( $\sigma_{IS} \ll \rho_-$ ) vereinfachen. Diese Annahme ist für die dipolare Kopplung der  $^{31}\text{P}$ -Kerne mit den Wasserprotonen *in vivo* weitestgehend zulässig (s. Tabelle 4.2). Nach Gleichung 10.31 wird in diesem Fall der Mischungswinkel

$\theta$  klein, weshalb gilt:

$$\begin{aligned} |\psi_+\rangle &\approx |I\rangle \\ |\psi_-\rangle &\approx |S\rangle \end{aligned}$$

Die Eigenvektoren streben daher gegen die Ursprungsbasis, wobei die Beimischung anderer Vektoren nur gering ausfällt.

Eine weitere Konsequenz schwacher Kopplung ist, dass  $\rho_{eff} \approx \rho_-$  wird, womit aus Gleichung 10.46 folgt:  $a \approx 1$ . Damit lassen sich die cosh- und sinh-Terme in den Gleichungen 10.45 und 10.47 durch Exponentialfunktionen ersetzen:

$$\begin{aligned} \cosh x - \sinh x &= e^{-x} \\ \cosh x + \sinh x &= e^{+x} \end{aligned}$$

Für den ersten Summanden in Gleichung 10.45 lässt sich damit folgende Vereinfachung durchführen:

$$\begin{aligned} &\left( \cosh \frac{\rho_{eff}}{2} t - a \sinh \frac{\rho_{eff}}{2} t \right) e^{-\rho_+ t/2} \\ &\approx \left( \cosh \frac{\rho_-}{2} t - \sinh \frac{\rho_-}{2} t \right) e^{-\rho_+ t/2} \\ &= e^{-\rho_- t/2} e^{-\rho_+ t/2} \\ &= e^{-\rho t} \end{aligned}$$

Entsprechend gilt für den ersten Summanden in Gleichung 10.47:

$$\begin{aligned} &\left( \cosh \frac{\rho_{eff}}{2} t + a \sinh \frac{\rho_{eff}}{2} t \right) e^{-\rho_+ t/2} \\ &\approx \left( \cosh \frac{\rho_-}{2} t + \sinh \frac{\rho_-}{2} t \right) e^{-\rho_+ t/2} \\ &= e^{+\rho_- t/2} e^{-\rho_+ t/2} \\ &= e^{-\rho t} \end{aligned}$$

Für den zweiten Summanden in den Gleichungen 10.45 und 10.47 gilt:

$$\begin{aligned} &2 \sinh \frac{\rho_-}{2} t e^{-\rho_+ t/2} \\ &= \left( e^{\rho_- t/2} - e^{-\rho_- t/2} \right) e^{-\rho_+ t/2} \\ &= e^{-\rho t} - e^{-\rho t} \end{aligned}$$

Die Vereinfachungen von Gleichung 10.45 und 10.47 bei schwacher Kopplung sind folglich

$$I(t) = I_0 e^{-\rho_I t} - \frac{\sigma_{IS}}{\rho_-} S_0 (e^{-\rho_S t} - e^{-\rho_I t}) , \quad (10.48)$$

$$S(t) = S_0 e^{-\rho_S t} - \frac{\sigma_{IS}}{\rho_-} I_0 (e^{-\rho_S t} - e^{-\rho_I t}) . \quad (10.49)$$

Bei schwacher dipolarer Kopplung ist die Relaxation des I-Spin-Systems im Wesentlichen durch ihre eigene Relaxationsrate  $\rho_I$  bestimmt, mit kleinen transienten Effekten durch das S-Spin-System. Das Gleiche gilt aus Sicht des S-Spin-Systems. Das Vorzeichen der transienten Effekte ist durch das Vorzeichen von  $\rho_-$  bestimmt. Im Grenzfall  $\sigma_{IS} \rightarrow 0$  geht die Beschreibung der zeitlichen Entwicklung der Magnetisierungen wie erwartet in die Bloch-Gleichung 10.27 über.

Auch ohne die Anwendung einer NOE-Präparation in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz ist die Relaxation der  $^{31}\text{P}$ -Kerne durch die dipolare Kopplung an die Wasserprotonen in geringem Maße beeinflusst. Insbesondere bedeutet dies, dass ihre Gleichgewichtszustände durch transiente NOE bestimmt werden. Gleichungen 10.48 und 10.49 werden daher zur Beschreibung der Dynamik der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz während der  $^{31}\text{P}$ -Signalaufnahme verwendet.

### Konstante Sättigung des S-Spins - *Truncated Driven NOE*

Es wird der Fall konstanter Sättigung der S-Spins betrachtet ( $S_z = 0$ ). In diesem reduziert sich das Gleichungssystem 10.26 effektiv zu einer Differentialgleichung erster Ordnung:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} I &= -\rho_I I - \sigma_{IS} S \\ \frac{d}{dt} S &= 0 \end{aligned}$$

wobei wegen  $S_z = 0$  gilt:

$$S = -S_{th}$$

Dieser Fall wird als *Truncated Driven NOE* (TOE) bezeichnet, da die Dynamik des I-Spin-Systems nicht mehr von der Dynamik des S-Spin-Systems abhängt. Für den TOE ist lediglich die Differentialgleichung

$$\frac{d}{dt} I = -\rho_I I + \sigma_{IS} S_{th} \quad (10.50)$$

zu lösen. Da im thermischen Gleichgewicht

$$\frac{S_{th}}{I_{th}} = \frac{\gamma_S}{\gamma_I}$$

gilt, wird aus Gleichung 10.50

$$\frac{d}{dt}I = -\rho_I I + \frac{\gamma_S}{\gamma_I} \sigma_{IS} I_{th} . \quad (10.51)$$

Die Dynamik der Longitudinalmagnetisierung des I-Spin-Systems lässt sich über

$$I(t) = I_0 e^{-\rho_I t} + \eta I_{th} \quad (10.52)$$

mit der Verstärkung

$$\eta = \frac{\gamma_S \sigma_{IS}}{\gamma_I \rho_I} \quad (10.53)$$

und der Anfangsmagnetisierung  $I_0$  beschreiben.

Das TOE-Experiment wird in der Praxis wie in Abbildung 10.1 dargestellt durchgeführt, indem eine Reihe von HF-Pulsen die Bedingung  $S_z = 0$ , über die Sättigungszeit  $T_S$  vor Anregung des I-Spin-Systems, aufrecht erhält. Dadurch baut sich eine Verstärkung  $\eta$  der I-Spin-Magnetisierung auf.

Die in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz implementierte NOE-Präparation beruht auf dem TOE-Experiment (Gleiches gilt für die  $^{31}\text{P}$ -FID- und  $^{31}\text{P}$ -CSI-Sequenz aus Abschnitt 9.1). Gleichung 10.52 wird daher zur Beschreibung der NOE-Kinetik der  $^{31}\text{P}$ -EPSI während der NOE-Präparation verwendet.

### 10.2.2 Berechnung von Gleichgewichtsmagnetisierungen

In diesem Abschnitt wird nur die Longitudinalmagnetisierung des I-Spin-Systems betrachtet, weshalb die Ersetzung der I-Spin-Magnetisierung durch die Differenz  $I = M_z - M_0$  durchgeführt wird.  $M_0$  bezeichnet die thermische Gleichgewichtsmagnetisierung,  $M_z$  die longitudinale Magnetisierung.

Bisher wurde die Dynamik des 2-Spin-Systems unter bestimmten Anfangsbedingungen der Magnetisierung betrachtet. Nach einer Anregung des Spin-Systems entwickelt sich die Magnetisierung entsprechend obiger Gleichungen und endet wieder im thermischen Gleichgewichtszustand  $M_0$ . Im Allgemeinen finden jedoch weitere Anregungen der Spins statt, bevor das Spin-System das thermische Gleichgewicht erreicht hat (was je nach Stärke der Kopplung beider Systeme zwischen  $\frac{5}{\rho_I} / \frac{5}{\rho_S}$  und  $\frac{8}{\rho_I} / \frac{8}{\rho_S}$  dauern kann). Es stellt sich deshalb nach einer Anzahl von Anregungen ein Gleichgewichtszustand  $M_{SS}$  der z-Komponente der Magnetisierung ein, der im Folgenden für die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz berechnet werden soll.

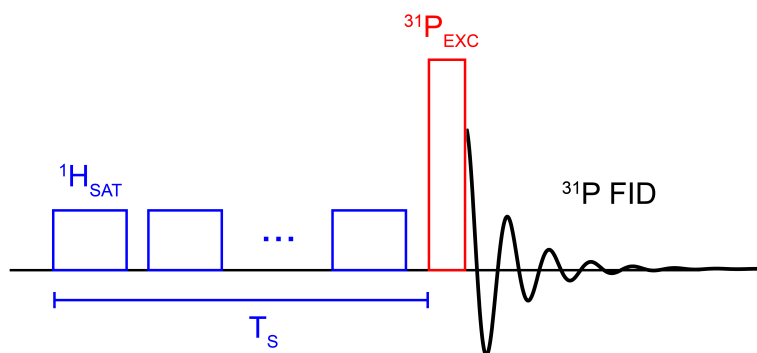


Abbildung 10.1: Prinzipieller Ablauf eines TOE-Experiments. Vor der HF-Anregung des  $^{31}\text{P}$ -FID werden zum Aufbau einer TOE-Verstärkung die dipolar-koppelnden Wasserprotonen über selektive HF-Pulse für eine Zeit  $T_S$  gesättigt.

### Keine Kopplung zwischen den Spins

Die Berechnung der Gleichgewichtsmagnetisierungen  $M_{ss}$  wird zunächst am Beispiel fehlender Kopplung demonstriert. Die Dynamik der z-Komponente der Magnetisierung lässt sich dann über Gleichung 10.27 beschreiben:

$$M_z(t) = M_0 + (M_z(0) - M_0) e^{-\rho t}$$

Nach  $i$  HF-Anregungen mit Flipwinkel  $\alpha$  (s. Abbildung 10.2) gilt für die z-Komponente der Magnetisierung  $M_i$ :

$$M_i = M_0 + (M_{i-1} \cos \alpha - M_0) e^{-\rho_i T_R} \quad (10.54)$$

Diese hängt rekursiv von den vorausgegangenen z-Komponenten der Magnetisierung ab. Die Rekursion 10.54 lässt sich wie folgt umformen

$$M_i = M_0 \underbrace{(1 - e^{-\rho_i T_R})}_a + M_{i-1} \underbrace{\cos \alpha e^{-\rho_i T_R}}_b \quad (10.55)$$

und nach  $i$  HF-Anregungen durch die thermische Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  ausdrücken:

$$M_i = M_0 \cdot a \sum_{k=0}^{i-1} b^k + M_0 \cdot b^i \quad (10.56)$$

Da  $0 < b < 1$  für  $\alpha, \rho_I, T_R > 0$  gilt, folgt für eine hohe Zahl Anregungen ( $i \rightarrow \infty$ ):

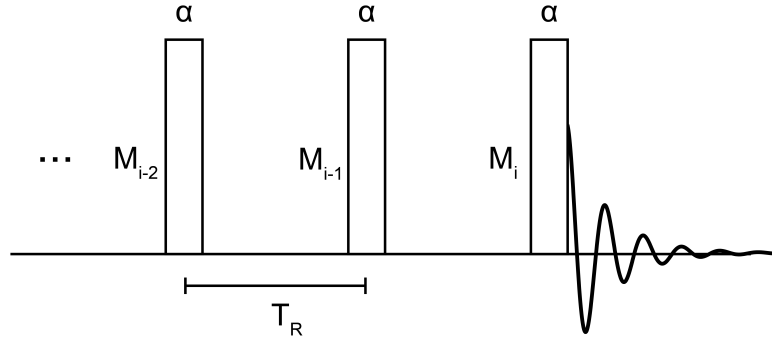


Abbildung 10.2: Skizze zur Berechnung der Gleichgewichtsmagnetisierung. Die z-Komponente der Magnetisierung  $M_i$  nach  $i$  HF-Anregungen mit Flipwinkel  $\alpha$  lässt sich rekursiv aus den vorausgegangenen z-Komponenten der Magnetisierung berechnen.

$$b^i \rightarrow 0 \quad (10.57)$$

$$\sum_{k=0}^{i-1} b^k \rightarrow \frac{1}{1-b} \quad (10.58)$$

Die Summe in der Rekursion 10.56 strebt in diesem Fall gegen die geometrische Reihe. Die Gleichgewichtsmagnetisierung lässt sich somit allgemein ausdrücken durch:

$$\lim_{i \rightarrow \infty} M_i := M_{ss} = M_0 \frac{a}{1-b} \quad (10.59)$$

Die Ausdrücke für  $a$  und  $b$  hängen von der konkreten Form der Anregung und Relaxation ab. Für den Fall fehlender Kopplung ist die Gleichgewichtsmagnetisierung mit  $a$  und  $b$  aus Rekursion 10.55 somit:

$$M_{ss} = M_0 \frac{1 - e^{-\rho_I T_R}}{1 - \cos \alpha e^{-\rho_I T_R}} \quad (10.60)$$

Aus dieser lässt sich die für eine gegebene Relaxationsrate  $\rho_I$  und Repetitionszeit  $T_R$  maximal erreichbare Transversalmagnetisierung  $M_{opt}$  berechnen. Für die aus der Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_{ss}$  erhaltene Transversalmagnetisierung gilt:

$$M_{ss,xy} = M_0 \frac{1 - e^{-\rho_I T_R}}{1 - \cos \alpha e^{-\rho_I T_R}} \sin \alpha \quad (10.61)$$



Diese lässt sich durch Anregung mit dem Ernst-Winkel

$$\alpha_{Ernst} = \arccos e^{-\rho_I T_R} \quad (10.62)$$

maximieren. Die maximal erreichbare Transversalmagnetisierung  $M_{opt}$  ist folglich

$$M_{opt} = M_0 \frac{1 - e^{-\rho_I T_R}}{\sqrt{1 - e^{-2\rho_I T_R}}} . \quad (10.63)$$

### Ernst-Winkel im Allgemeinen

Eine allgemeine Bemerkung zum Ernst-Winkel: Nach Gleichung 10.59 lässt sich die longitudinale Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_{ss}$  durch

$$M_{ss} = M_0 \frac{a}{1 - b}$$

beschreiben, wobei im Allgemeinen  $b = x \cos \alpha$  vom Anregungswinkel  $\alpha$  abhängt, und der Faktor  $x$  die Relaxation durch den effektiven Relaxationsprozess beschreibt. Die durch Anregung erzeugte Transversalmagnetisierung lässt sich dann allgemein schreiben als

$$M_{ss,xy} = aM_0 \frac{\sin \alpha}{1 - x \cos \alpha} .$$

In die Maximierung dieser Transversalmagnetisierung über den Flipwinkel  $\alpha$  geht nur der Faktor  $x$  ein. Für den Ernst-Winkel folgt damit allgemein:

$$\alpha_{Ernst} = \arccos x \quad (10.64)$$

Der Ernst-Winkel  $\alpha_{Ernst}$  hängt somit nur vom effektiven Relaxationsprozess ab, der durch den Term  $x$  beschrieben wird.

### Gleichgewichtsmagnetisierung der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz

Im Folgenden wird die Berechnung der Gleichgewichtsmagnetisierung der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz mit NOE-Präparation durchgeführt. Es müssen die zu Beginn des Kapitels erwähnten Abschnitte innerhalb der Sequenz unterschieden werden. Abbildung 10.3 veranschaulicht die Situation während der Sequenz.

Während der NOE-Präparation erfährt die Magnetisierung der  $^{31}\text{P}$ -Spins eine Verstärkung durch den TOE. Die Magnetisierung strebt also gegen die durch den TOE induzierte Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0^* = (1 + \eta) M_0$  mit  $\eta = \frac{\gamma_S \sigma_{IS}}{\gamma_I \rho_I}$ . Die Dynamik wird durch Gleichung 10.52 beschrieben:

$$M_z(t) = M_0^* + (M_z(0) - M_0^*) e^{-\rho_I t} \quad (10.65)$$

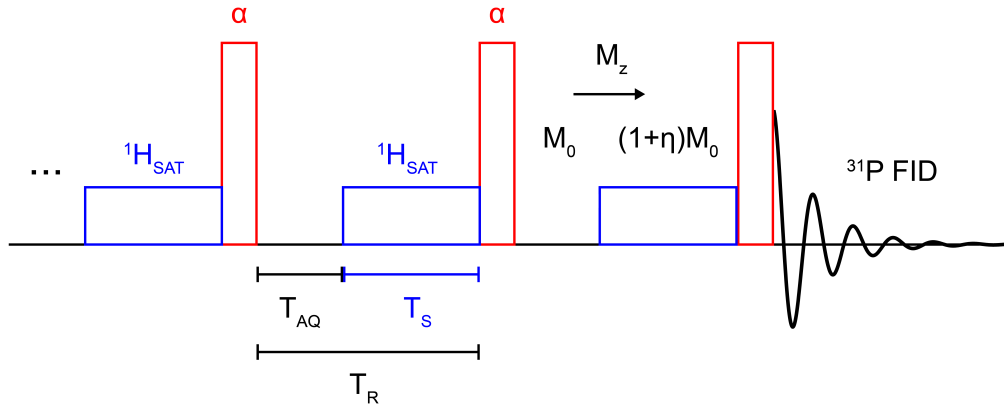


Abbildung 10.3: Skizze zur Berechnung der Gleichgewichtsmagnetisierung mit NOE. Während der Aufnahmedauer  $T_{AQ}$  wirkt der transiente NOE, weshalb die z-Komponente der Magnetisierung  $M_z$  gegen die thermische Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  strebt. Während der Sättigungsdauer  $T_S$  wirkt der TOE, weshalb die z-Komponente der Magnetisierung  $M_z$  gegen die durch den TOE induzierte Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0^* = (1 + \eta)M_0$  strebt.

Während der  $^{31}\text{P}$ -Signalaufnahme strebt die Magnetisierung gegen die thermische Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$ , allerdings unter dem Einfluss transientser NOE. Da aufgrund der NOE-Präparation während der gesamten Sequenz die Anfangsbedingungen des transienten Verhaltens mit  $S_z(0) = 0$  und somit  $S(0) = -M_{0S} = -\frac{\gamma_S}{\gamma_I} M_0$  identisch sind, lässt sich die Dynamik allgemein nach Gleichung 10.48 beschreiben:

$$M_z(t) = M_0 + (M_z(0) - M_0) e^{-\rho_I t} + \eta' M_0 (e^{-\rho_S t} - e^{-\rho_I t}) \quad (10.66)$$

mit der transienten Verstärkung  $\eta' = \frac{\gamma_S}{\gamma_I} \frac{\sigma_{IS}}{\rho_-}$ .

Die Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_{SS}$  lässt sich mit den Gleichungen 10.65 und 10.66 entsprechend des vorigen Abschnitts durch eine Rekursion bestimmen. Nach der  $i$ -ten NOE-Präparation hat die z-Komponente der Magnetisierung nach Gleichung 10.65 folgenden Wert:

$$M_i = M_0^* + (M_{i,\text{transient}} - M_0^*) e^{-\rho_I T_S} \quad (10.67)$$

Für die z-Komponente der Magnetisierung nach der  $i$ -ten  $^{31}\text{P}$ -Signalaufnahme entsprechend Gleichung 10.66 gilt:

$$M_{i,\text{transient}} = M_0 + (M_{i-1} - M_0) e^{-\rho_I T_{AQ}} + \eta' M_0 (e^{-\rho_S T_{AQ}} - e^{-\rho_I T_{AQ}}) \quad (10.68)$$

Einsetzen von Gleichung 10.68 in 10.67 führt nach Vereinfachung der Terme auf folgende Rekursion:

$$M_i = M_0 \underbrace{\left(1 - e^{-\rho_I T_R} + \eta(1 - e^{-\rho_I T_S}) + \eta' e^{-\rho_I T_S} (e^{-\rho_S T_{AQ}} - e^{-\rho_I T_{AQ}})\right)}_a + M_{i-1} \underbrace{\cos \alpha e^{-\rho_I T_R}}_b \quad (10.69)$$

wobei  $T_R = T_{AQ} + T_S$  gilt. Einsetzen der Ausdrücke für  $a$  und  $b$  in Gleichung 10.59

$$M_{ss} = M_0 \frac{a}{1 - b}$$

führt auf die Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_{ss}$  der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz:

$$M_{ss} = \frac{M_0}{1 - \cos \alpha e^{-\rho_I T_R}} \left[1 - e^{-\rho_I T_R} + \eta(1 - e^{-\rho_I T_S}) + \eta' e^{-\rho_I T_S} (e^{-\rho_S T_{AQ}} - e^{-\rho_I T_{AQ}})\right] \quad (10.70)$$

Nach Gleichung 10.64 folgt für den Ernst-Winkel in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz:

$$\alpha = \arccos e^{-\rho_I T_R} \quad (10.71)$$

Dieser stimmt mit dem Ernst-Winkel 10.62 bei fehlender Kopplung überein. Dies ist eine Folge der angenommenen schwachen Kopplung zwischen den  $^{31}\text{P}$ -Spins mit den Wasserprotonen. Dadurch ist die effektive Relaxation der  $^{31}\text{P}$ -Spins durch ihre eigene Relaxationsrate  $\rho_I$  bestimmt. Einsetzen des Ernst-Winkels 10.71 in Gleichung 10.70 liefert die maximal erreichbare Transversalmagnetisierung  $M_{opt}$  der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz:

$$M_{opt} = \frac{M_0}{\sqrt{1 - e^{-2\rho_I T_R}}} \left[1 - e^{-\rho_I T_R} + \eta(1 - e^{-\rho_I T_S}) + \eta' e^{-\rho_I T_S} (e^{-\rho_S T_{AQ}} - e^{-\rho_I T_{AQ}})\right] \quad (10.72)$$

Diese Gleichung wird in Kapitel 12 auf ihre Gültigkeit überprüft und anschließend zur Optimierung der Signalintensität der  $^{31}\text{P}$ -Resonanzen in Bezug auf Repetitionszeit  $T_R$  und Sättigungszeit  $T_S$  genutzt.

### 10.2.3 Simulation der Solomon-Gleichungen

Um zu überprüfen, ob die in den zuvor durchgeführten Modellrechnungen gemachten Näherungen zulässig sind, wird die Dynamik der Spin-Systeme über das Differentialgleichungssystem 10.26 numerisch berechnet. Im Folgenden wird das Verhalten der longitudinalen Magnetisierungen  $I$  und  $S$  innerhalb der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz mit und ohne NOE-Präparation simuliert. Die Implementation der Simulationen wurde in *Matlab* durchgeführt.

Als Startwert der Simulation werden thermische Gleichgewichtsmagnetisierungen  $I_{th}$  und  $S_{th}$  angenommen. Die Berechnung der zeitlichen Entwicklung der Magnetisierungen in Zeitschritten  $\Delta t$  innerhalb einer Repetitionszeit  $T_R$  der Sequenz erfolgt für  $X$  Iterationen. Jede Iteration beginnt mit einer HF-Anregung des I-Spin-Systems. Nach einer hohen Anzahl Iterationen stellen  $I(T_R)$  und  $S(T_R)$  die in der Sequenz eingestellten Gleichgewichtsmagnetisierungen der Spin-Systeme dar.

### Freie Entwicklung der Spin-Systeme ohne NOE-Präparation

Die Spin-Systeme entwickeln sich rein über die durch das Gleichungssystem 10.26 beschriebene Dynamik (transienter Fall).

Die Startbedingungen in der ersten Iteration sind  $I(0) = I_{th}$  und  $S(0) = S_{th}$ . Nach Anwendung einer HF-Anregung des I-Spin-Systems mit Flipwinkel  $\alpha$  gilt:  $I(0_+) = I(0) \cos \alpha$ . Ausgehend von diesem Wert  $I(0_+)$  folgt die Berechnung der Entwicklung der Spin-Systeme für  $0 < t \leq T_R$ :

$$\begin{aligned} dI &= -\rho_I (I(t) - I_{th}) - \sigma_{IS} (S(t) - S_{th}) \\ dS &= -\sigma_{IS} (I(t) - I_{th}) - \rho_S (S(t) - S_{th}) \\ I(t + \Delta t) &= I(t) + dI \cdot \Delta t \\ S(t + \Delta t) &= S(t) + dS \cdot \Delta t \end{aligned}$$

Die Werte  $I(T_R)$  und  $S(T_R)$  dienen jeweils wieder als Startwerte für die nächste Iteration.

### Entwicklung der Spin-Systeme mit NOE-Präparation

Die Spin-Systeme entwickeln sich während der  $^{31}\text{P}$ -Signalaufnahme über das Gleichungssystem 10.26, während der NOE-Präparation über die Differentialgleichung des TOE 10.50.

Die Simulation beginnt mit einer nach Sättigungszeit  $T_S$  verstärkten Magnetisierung des I-Spin-Systems. Die Startbedingungen in der ersten Iteration sind somit

$$I(0) = I_{th} (1 + \eta (1 - e^{-\rho_I T_S}))$$

und  $S(0) = 0$ . Nach Anwendung einer HF-Anregung des I-Spin-Systems mit Flipwinkel  $\alpha$  gilt  $I(0_+) = I(0) \cos \alpha$ , und es folgt die Berechnung der Entwicklung der Spin-Systeme während der Aufnahmezeit für  $0 < t \leq T_{AQ}$ :

$$\begin{aligned} dI &= -\rho_I (I(t) - I_{th}) - \sigma_{IS} (S(t) - S_{th}) \\ dS &= -\sigma_{IS} (I(t) - I_{th}) - \rho_S (S(t) - S_{th}) \\ I(t + \Delta t) &= I(t) + dI \cdot \Delta t \\ S(t + \Delta t) &= S(t) + dS \cdot \Delta t \end{aligned}$$

Im Anschluss folgt die Berechnung der Entwicklung der Spin-Systeme während der NOE-Präparation für  $T_{AQ} < t \leq T_R$ :

$$dI = -\rho_I (I(t) - I_{th}) + \sigma_{IS} \cdot S_{th}$$
$$I(t + \Delta t) = I(t) + dI \cdot \Delta t$$

Während dieses Zeitraums sind  $S(t) = 0$  und  $dS = 0$  konstant. Die Werte  $I(T_R)$  und  $S(T_R) = 0$  dienen jeweils wieder als Startwerte für die nächste Iteration.



# Teil III

## Experimentelle Ergebnisse





# 11 Validierung der Messtechnik

Die in dieser Arbeit implementierte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz sowie die Rekonstruktion der Daten wurden zunächst einer ausgiebigen Überprüfung ihrer Funktionsweisen unterzogen und anhand einer Reihe von Testmessungen validiert. Es wird gezeigt, dass die entwickelte Messtechnik unter Berücksichtigung einiger Aspekte, wie z.B. Kenntnis über die Stabilität des Gradientensystems, nachvollziehbare Ergebnisse liefert, und eine Vielzahl von Anwendungsmöglichkeiten bei  $B_0 = 7\text{ T}$  erschließt.

Außer der SNR-Vergleichsmessung mit der Oberflächenspule in Abschnitt 11.1, wurden alle Messungen in diesem Kapitel mit der Kopfspule durchgeführt.

## 11.1 $^{31}\text{P}$ -SNR-Vergleich der HF-Spulen

Das im MR-Experiment maximal erreichbare SNR hängt im Wesentlichen von der verwendeten HF-Hardware ab. Im Folgenden wird das SNR der  $^{31}\text{P}$ -Kanäle der verwendeten HF-Spulen (s. Abschnitt 6.2) ermittelt und miteinander verglichen. Ihr SNR wurde in der Zeitdomäne nach Gleichung 9.9 aus Messungen an der  $^{31}\text{P}$ -Resonanz der Referenzlösung im vollständig-relaxierten Zustand bestimmt.

Das Phantom wurde zunächst mit seiner Symmetrieachse entlang der z-Richtung des Magnetfelds positioniert und fixiert, um eine möglichst identische Positionierung bei Messungen mit beiden Spulen zu gewährleisten (s. Abbildung 11.1 und 11.2 (a)). Vor der SNR-Messung mit beiden Spulen wurde jeweils der *Shim* optimiert und eine Flipwinkelkalibrierung durchgeführt.

Tabelle 11.1: Vergleich des SNR der  $^{31}\text{P}$ -Kanäle der verwendeten HF-Spulen. <sup>(I)</sup> Lokales SNR der in Abbildung 11.2 (a) violett markierten Voxel, <sup>(II)</sup> lokales SNR der in Abbildung 11.2 (a) hellblau markierten Voxel.

Spule	Lokales SNR (CSI - 8 ml)	Globales SNR (FID - 270 ml)
Kopfspule	$25,4 \pm 2,6$	$34,5 \pm 3,7$
Oberflächenspule	$81,2 \pm 2,6$ <sup>(I)</sup>	$58,2 \pm 5,2$
	$43,6 \pm 5,9$ <sup>(II)</sup>	
Oberflächenspule (Zentrum)	-	$99,7 \pm 8,0$

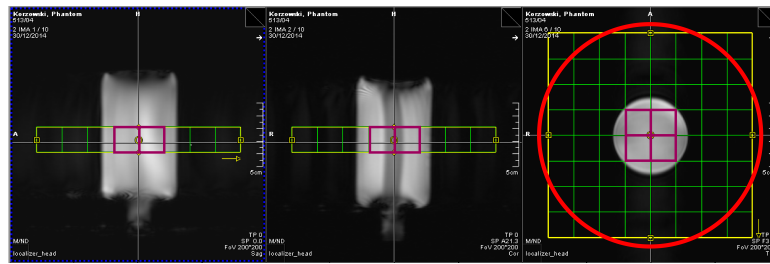
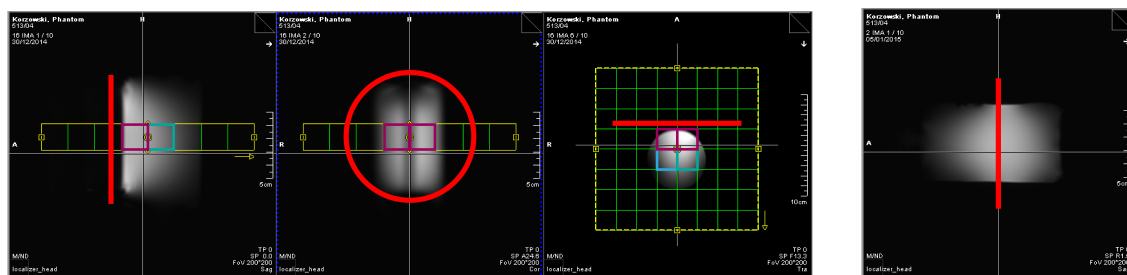


Abbildung 11.1:  $^{31}\text{P}$ -SNR-Messung der Kopfspule. Abgebildet sind die Positionierung des Phantoms relativ zur HF-Spule (roter Kreis, nicht maßstabsgetreu) und das Messgitter der CSI-Sequenz<sup>13</sup>. Das lokale SNR wurde anhand der violett markierten Voxel ermittelt.



(a) Messung an der Spulenoberfläche

(b) Messung im Spulenzentrum

Abbildung 11.2:  $^{31}\text{P}$ -SNR-Messung der Oberflächenspule. Abgebildet sind die Positionierung des Phantoms relativ zur HF-Spule (roter Kreis, maßstabsgetreu) und das Messgitter der CSI-Sequenz<sup>13</sup>. Das lokale SNR der Voxel in Spulennähe wurde anhand der violett markierten Voxel ermittelt, das SNR weiter entfernter Voxel anhand der hellblau markierten Voxel.

Das lokale SNR beider Spulen wurde mit einer CSI-Sequenz<sup>13</sup> mit 8 ml Voxelgröße ermittelt. Für das SNR der Kopfspule wurde der Mittelwert des SNR aus vier zentralen Voxeln (s. Abbildung 11.1) gebildet, für das SNR der Oberflächenspule jeweils der Mittelwert zweier zentraler Voxel in zwei verschiedenen Abständen von der Spulenoberfläche (s. Abbildung 11.2 (a) violette und hellblaue Markierungen).

Das globale SNR beider Spulen in der selben Positionierung wurde mit einer FID-Sequenz<sup>14</sup> ermittelt. Hier wird bei beiden Spulen der Mittelwert des SNR aus sechs Einzelmessungen gebildet.

Zusätzlich wurde noch das optimale SNR der Oberflächenspule ermittelt. Dazu wurde das Phantom senkrecht im *Isozentrum* des Magneten positioniert (Symmetrieachse des Phan-

<sup>13</sup>CSI-Sequenzparameter für die Messung in Tabelle 11.1: Matrix  $8 \times 8 \times 1$ , Voxelgröße  $(20 \text{ mm})^3$ ,  $T_R = 30 \text{ s}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\Delta f_{\text{spec}} = 1000 \text{ Hz}$ , 1024 spektrale Datenpunkte, keine Mittelungen,  $T_{\text{tot}} = 32 \text{ Minuten}$ . Es wurde eine gleichmäßige k-Raum-Aufnahme angewendet.

<sup>14</sup>FID-Sequenzparameter für die Messung in Tabelle 11.1:  $T_R = 30 \text{ s}$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\Delta f = 1000 \text{ Hz}$ , 1024 spektrale Datenpunkte. Die Messung wurde sechsmal wiederholt.

toms entlang der y-Richtung ausgerichtet) und gegenüber der Oberflächenspule zentriert (s. Abbildung 11.2 (b)). Die Messung des globalen SNR erfolgte wie zuvor mit der FID-Sequenz<sup>14</sup> durch Aufnahme von sechs Einzelmessungen.

Das ermittelte SNR beider Spulen ist in Tabelle 11.1 gegenübergestellt. Die Oberflächenspule liefert ein ca. dreimal höheres SNR als die Kopfspule, jedoch nur aus einem begrenzten Volumen. Dies ist in <sup>31</sup>P-Spektren, die mit der Oberflächenspule gemessen wurden, bei großen Voxeln oft nicht direkt ersichtlich, da der *Shim* schlechter ausfällt als in Messungen mit der Kopfspule. Die breiteren Linien verringern in diesem Fall die spektrale Signalintensität. Bei kleinen Voxeln macht sich jedoch der Signalgewinn auch im Spektrum deutlich bemerkbar.

Sofern nur lokale <sup>31</sup>P-Messungen vorgenommen werden sollen, bietet sich die Verwendung der Oberflächenspule an, um das SNR einer <sup>31</sup>P-EPSI-Messung deutlich zu erhöhen. Der Signalgewinn kann zur Erhöhung der spektralen Sensitivität oder räumlichen Auflösung genutzt werden.

## 11.2 Überprüfung der Gradientenschaltungen

Das Kernstück einer EPSI-Sequenz ist die oszillierende Auslesegradientenschaltung, die möglichst stabil vom Tomographen umgesetzt werden sollte. Wie in Abschnitt 7.2 beschrieben wurde, resultieren viele Artefakte in EPSI-Messungen aus Instabilitäten dieser Gradientenschaltung. Im Laufe dieser Arbeit wurde eine Reihe an Gradientenschaltungen der <sup>31</sup>P-EPSI-Sequenz mit der in Abschnitt 9.2 beschriebenen Methode anhand des Ölphantoms dahingehend überprüft, ob die umgesetzte Form der Gradientenschaltung mit der durch die Sequenz vorgegebenen Form übereinstimmt, wie stabil die umgesetzten Gradienten sind, und ob <sup>31</sup>P-EPSI-Messungen am Gradientensystem des verwendeten Tomographen überhaupt möglich sind.

Systematische Messungen mit konstanten Gradientenstärken  $G_{max}$  und Gradientenanstiegsraten  $r_{slew}$  lassen sich aufgrund ihrer Abhängigkeiten von den Gradienten-*Timings* nur schwer durchführen. Daher wurden Messungen der Gradientenschaltungen für verschiedene spektrale Bandbreiten  $\Delta f_{spec}$  (von 500 Hz bis 1200 Hz) und Gradientenanstiegszeiten  $t_{ramp}$  (von 60  $\mu$ s bis 150  $\mu$ s) bei konstanten räumlichen Auflösungen  $\Delta r_{Read}$  in Ausleserichtung durchgeführt.

Abbildung 11.3 zeigt exemplarisch eine gemessene Gradientenschaltung wie sie in einer <sup>31</sup>P-EPSI-Sequenz in Ausleserichtung umgesetzt würde. Diese stimmt mit der durch die Sequenz vorgegebenen Schaltung überein (nicht dargestellt). In allen gemessenen Gradientenschaltungen wurden keine groben Fehler in den Gradienten-*Timings* oder starke Abweichungen von der benötigten Gradientenstärke beobachtet. Die Abweichungen der Gradientenstärken betragen weniger als 5% und liegen vermutlich an der gewählten Schichtdicke der Testsequenz (s. Abschnitt 9.2).

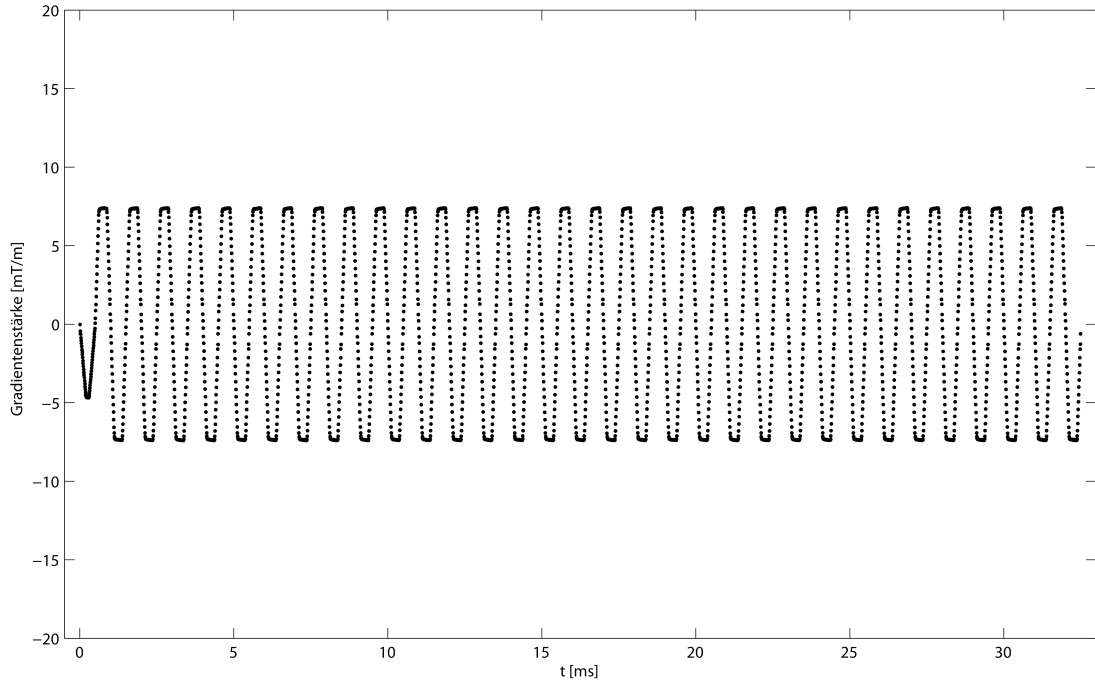


Abbildung 11.3: Exemplarische Messung einer vom Tomographen in x-Richtung umgesetzten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Gradientenschaltung zur Messung einer spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec} = 1000 \text{ Hz}$  und räumlichen Auflösung  $\Delta x = 30 \text{ mm}$ , mit Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp} = 120 \mu\text{s}$  und nomineller Gradientenstärke  $G_{max} \approx 7,4 \text{ mT/m}$  (Gradientenanstiegsrate  $r_{slew} \approx 62 \text{ mT/m/ms}$ ).

In allen gemessenen Gradientenschaltungen wurden allerdings zeitliche Schwankungen der Gradienten-Plateaus beobachtet, die nicht durch Rauschen bedingt waren. Dazu gehören:

- Zeitliche Verzögerungen bis zum Erreichen der maximalen Gradientenstärke  $G_{max}$
- Oszillationen der Gradientenstärke  $G_{max}$

Beide Effekte traten oftmals überlagert auf. Abbildung 11.4 zeigt exemplarisch Gradienten-Plateaus einer  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Gradientenschaltung, in welcher die genannten Schwankungen deutlich zu erkennen sind. Die beobachteten Schwankungen waren mit ungefähr  $100 \mu\text{T/m}$  bis  $150 \mu\text{T/m}$  gegenüber der umgesetzten Gradientenstärke  $G_{max}$  vergleichsweise gering. In diesem Zusammenhang wurden die zeitlichen Verschiebungen der gemessenen Gradientenechozentren analysiert. Die mit den Schwankungen verbundenen *Echo Misalignments* liegen im Bereich von ungefähr  $10 \mu\text{s}$ . Daneben wurde beobachtet, dass die Stärke der Schwankung nicht mit der maximalen Gradientenstärke skalierte, d.h. je größer die maximale Gradientenstärke war, desto kleiner war der relative Einfluss der Schwankungen.

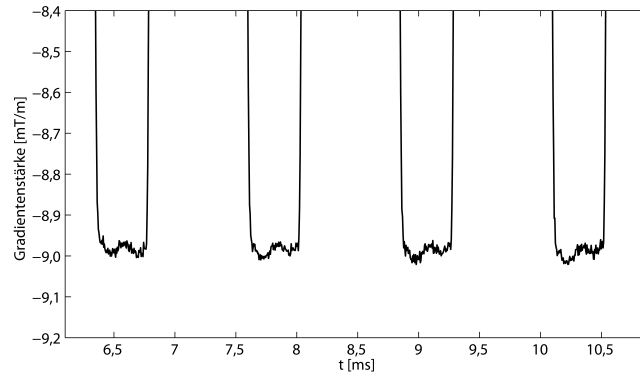
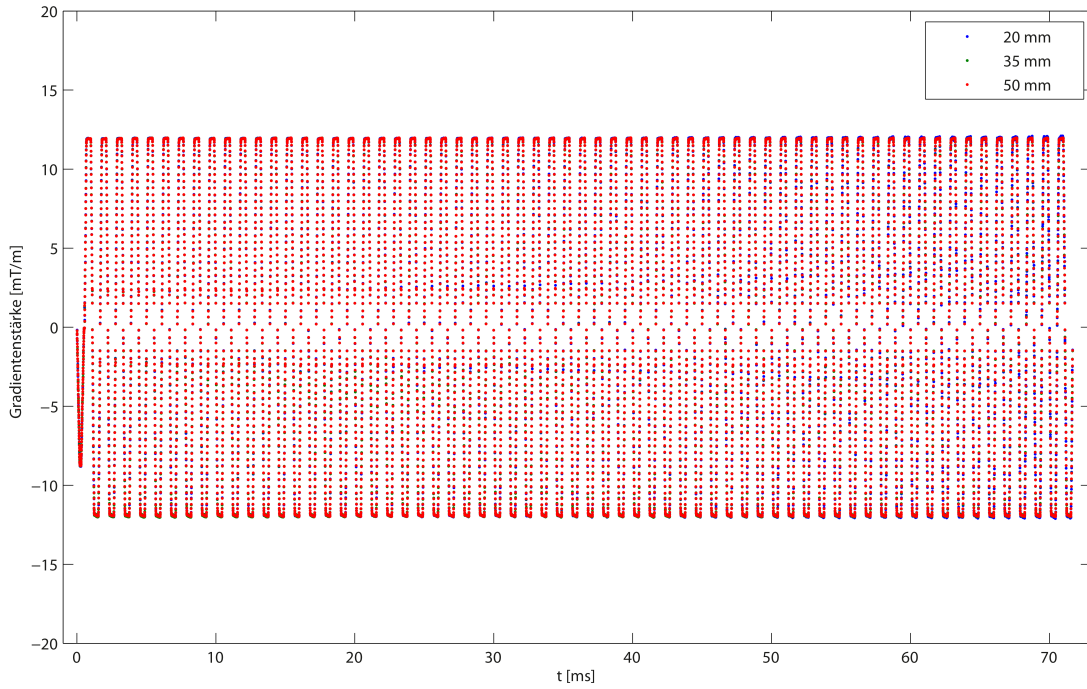


Abbildung 11.4: Schwankungen in den Gradienten-Plateaus einer vom Tomographen in x-Richtung umgesetzten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Gradientenschaltung zur Messung einer spektralen Bandbreite  $\Delta f_{\text{spec}} = 800 \text{ Hz}$  und räumlichen Auflösung  $\Delta x = 15 \text{ mm}$ , mit Gradientenanstiegszeit  $t_{\text{ramp}} = 100 \mu\text{s}$  und nomineller Gradientenstärke  $G_{\text{max}} \approx 9,2 \text{ mT/m}$  (Gradientenanstiegsrate  $r_{\text{slew}} \approx 92 \text{ mT/m/ms}$ ).

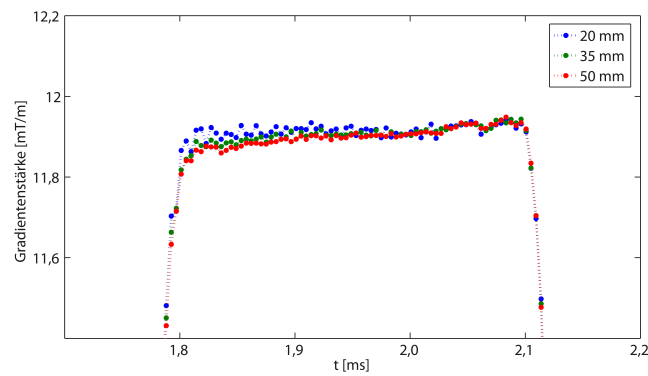
Des Weiteren wurde die Linearität der verwendeten Gradienten untersucht. Dazu wurde eine einzelne  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Gradientenschaltung in verschiedenen Abständen zum *Isozentrum* gemessen. Abbildung 11.5 zeigt exemplarisch eine solche Messung für drei Abstände (20 mm, 35 mm und 50 mm). Die gemessenen Gradienten trajektorien weichen dabei nicht signifikant voneinander ab, und besitzen daher keine Ortsabhängigkeit (s. Abbildung 11.5 (b) für einen vergrößerten Bildausschnitt). Daraus lässt sich schließen, dass der gemessene Gradient über ein mindestens 5 cm großes FOV weitestgehend linear ist.

Teile der Überprüfung der Gradientenschaltungen wurden für die Gradienten aller drei Raumrichtungen durchgeführt. Die Gradienten in x- und y-Richtung wiesen keine größeren Abweichungen von obigen Beobachtungen auf, in z-Richtung wurde allerdings eine etwas geringere Linearität des Gradienten beobachtet. Bei Überlagerungen von Gradienten (um verschiedene Messrichtungen zu testen) zeichneten sich teilweise starke Schwankungen der Gradienten-Plateaus und Abweichungen in der Linearität ab, was aber aufgrund der höheren Belastung des Gradientensystems bei Überlagerung von Gradientenschaltungen auch zu erwarten ist.

Im Laufe der Messungen stellte sich heraus, dass die meisten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Gradientenschaltungen zwar korrekt umgesetzt wurden, aber die Schwankungen der Gradienten-Plateaus in ihrer Stärke je nach eingestellten Parametern stark variierten. So weist der Parameterbereich zur  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung spektraler Bandbreiten von 600 Hz bis 800 Hz in der Messung der Gradientenschaltung stärkere Schwankungen auf. Angaben des Herstellers zufolge können bei Gradientenschaltungen, deren inverser Echoabstand im Bereich um 700 Hz liegt, akustische Resonanzen auftreten, was die stärkeren Schwankungen erklären könnte. Ebenso führten zu kurze Gradientenanstiegszeiten  $t_{\text{ramp}} (< 100 \mu\text{s})$  ebenfalls zu stärkeren Schwankungen.



(a) Gesamter Gradientenechozug



(b) Vergrößerter Ausschnitt eines Gradienten-Plateaus

Abbildung 11.5: Exemplarische Messung der Gradientenlinearität für drei verschiedene Abstände vom *Isozentrum* einer vom Tomographen in x-Richtung umgesetzten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Gradientenschaltung zur Messung einer spektralen Bandbreite  $\Delta f_{\text{spec}} = 900 \text{ Hz}$  und räumlichen Auflösung  $\Delta x = 15 \text{ mm}$ , mit Gradientenanstiegszeit  $t_{\text{ramp}} = 120 \mu\text{s}$  und nomineller Gradientenstärke  $G_{\text{max}} \approx 12,1 \text{ mT/m}$  (Gradientenanstiegsrate  $r_{\text{slew}} \approx 101 \text{ mT/m/ms}$ ). Die Gradiententrajektorien der drei gemessenen Abstände stimmen sehr gut überein.

Die hier durchgeführte Überprüfung der Gradientenschaltungen macht deutlich, dass die Leistungsfähigkeit des Gradientensystems prinzipiell ausreichend ist, um die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Gradienten korrekt auszuspielen. Es werden keine groben *Timing*-Fehler oder größere Abweichungen der benötigten Gradientenstärke beobachtet. Des Weiteren sind die Gradienten über ein gewisses FOV hinweg linear. Die beobachteten geringen Schwankungen der Gradienten-Plateaus führen in den hier durchgeführten Messungen am Ölphantom zu keinen starken *Echo Misalignments*, könnten jedoch bei Messungen an anderen Proben zu größeren Problemen führen. Deshalb bleibt der Einfluss dieser Schwankungen auf eine  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung unter realistischeren Bedingungen zu prüfen (s. Abschnitt 11.4).

## 11.3 Funktionsweise der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz und der Datenrekonstruktion

Die Funktionsweisen der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz und -Rekonstruktion wurden anhand einer Reihe von Testmessungen an der Referenzlösung und am Lokalisationsphantom (s. Abschnitt 6.3) validiert. Es folgen einige wichtige Aspekte für eine korrekte und stabile Funktionsweise der entwickelten EPSI-Methodik.

### Anwendung von Präparationsanregungen

Eine näherungsweise konstante Gleichgewichtsmagnetisierung in einer MR-Sequenz wird erst nach einer gewissen Zahl an HF-Anregungen erreicht (s. auch Abschnitt 10.2). Um Artefakte aufgrund verschiedener MR-Signalstärken nach den ersten HF-Anregungen zu vermeiden, ist die Anwendung von Präparationsanregungen, sogenannten *Dummy Scans*, empfehlenswert. In diesen wird lediglich das MR-Signal angeregt, jedoch nicht aufgenommen.

Es wurde festgestellt, dass *Dummy Scans* die Qualität der mit  $^{31}\text{P}$ -EPSI aufgenommenen Spektren stark verbessern. Durch diese wird zum einen die Übersteuerung einzelner  $k$ -Raum-Zeilen und *Echo Train Shifts* unterdrückt, zum anderen ein homogener Gleichgewichtszustand in der NOE-Präparation erreicht. Die in den folgenden Messungen verwendete Anzahl an *Dummy Scans* hängt von den gewählten Sequenzparametern ab, besonders von der Repetitionszeit  $T_R$ .

### Voxelweise Phasenkorrektur vor Echosummierung

Für die phasenkorrekte Summierung der beiden Gradientenechozüge in der Rekonstruktion ist es notwendig, dass die voxelweise Phasenkorrektur des geraden und ungeraden Gradientenechozuges zuverlässig funktioniert. Es wurden mehrere Vorgehensweisen überprüft und festgestellt, dass folgendes Vorgehen mit Durchführung eines *AMARES-Fits* in jMRUI eine korrekte Summierung ermöglicht:

- **Phase erster Ordnung  $\Delta\phi$ :**

Nach der getrennten Rekonstruktion eines  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatzes zeigt  $\Delta\phi$  keine

direkte Ortsabhängigkeit mehr. Die Phase erster Ordnung (*Begin Time*) wird anhand der Sequenzparameter abgeschätzt (Abstand: Mitte des Anregungspulses - Beginn des ersten Plateaus der Auslesegradienten) und manuell nachjustiert. Diese wird dem AMARES-*Fit* als fester *Fit*-Parameter übergeben.

- **Phase nullter Ordnung  $\phi_0$ :**

AMARES-*Fit* der Phase  $\phi_0$  der Referenzlinie (z.B. PCr oder  $P_i$ ) jedes Voxels nach Abschätzen der Phase  $\phi_0$  des zentralen Voxels, mit einer einzelnen Lorentz- oder Gauß-Linie und Startparametern  $f_0 = 0$  Hz und  $\Delta f = 10$  Hz.

Die Durchführung erfolgt jeweils für den geraden und ungeraden getrennt rekonstruierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatz. Dieses Vorgehen erweist sich als hinreichend und liefert eine stabile voxelweise Phasenkorrektur der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätze, solange das SNR der Referenzlinie genügend hoch und somit ihr *Fit* zuverlässig durchführbar ist.

Für die Phasenkorrektur von Datensätzen mit kurzer Gesamtmessdauer und geringem SNR, wie z.B. für funktionelle Spektroskopie, ist die Aufnahme eines Referenzdatensatzes mit hohem SNR zur Bestimmung der Phasenkorrektur gerechtfertigt, sofern die Sequenzparameter identisch bleiben. Die im weiteren Verlauf der Ergebnisse dargestellten Spektren (und die daraus resultierenden metabolischen Bilder) sind voxelweise phasenkorrigiert und summiert, sofern es nicht ausdrücklich erwähnt ist.

## Räumliche und spektrale Abbildung

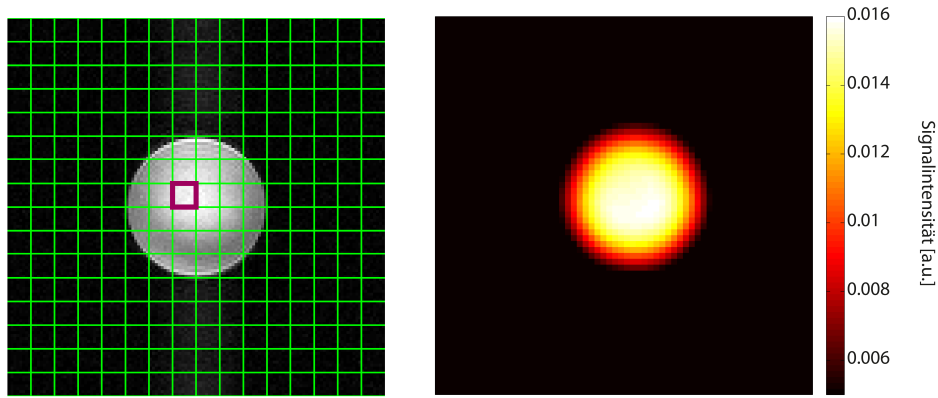
Die räumliche und spektrale Abbildung der entwickelten EPSI-Methodik wurde an einer Reihe von Testmessungen an der Referenzlösung und am Lokalisationsphantom überprüft. Abbildung 11.6 zeigt exemplarisch eine  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung<sup>15</sup> an der Referenzlösung mit einer Voxelgröße von  $(10 \text{ mm})^2 \times 20 \text{ mm}$ . Die Messung wurde für verschiedene spektrale Bandbreiten  $\Delta f_{\text{spec}}$  von 250 Hz, 500 Hz, 746 Hz und 943 Hz durchgeführt. Letztere ist die maximale spektrale Bandbreite, welche für die übrigen Sequenzparameter messbar ist, da in dieser Messung die maximale Gradientenanstiegsrate  $r_{\text{slew}}$  ausgereizt wird. Ungewöhnliche Zahlenwerte für die spektrale Bandbreite, wie z.B. 746 Hz sind Folge der Berechnung der Gradienten-*Timings* in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz unter Berücksichtigung des Gradientenrasters (s. Abschnitt 7.4).

Abbildung 11.6 (a) zeigt die Positionierung des  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messgitters relativ zum Phantom (Überlagerung mit  $^1\text{H}$ -Bild des Phantoms) und die interpolierte Intensitätsverteilung (metabolische Karte nach Abschnitt 8.6) der  $^{31}\text{P}$ -Resonanz des Phantoms, die eine hervorragende Übereinstimmung zum  $^1\text{H}$ -Bild des Phantoms zeigt. Innerhalb des Phantoms ist die  $^{31}\text{P}$ -Signalintensität am höchsten, außerhalb ist diese nahe null. Für ihre Berechnung wurde auf den  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatz der Messung mit  $\Delta f_{\text{spec}} = 500$  Hz ein räumliches *Zerofilling* auf eine  $64 \times 64$ -Matrix und ein räumlicher Kaiser-Bessel-Filter angewendet.

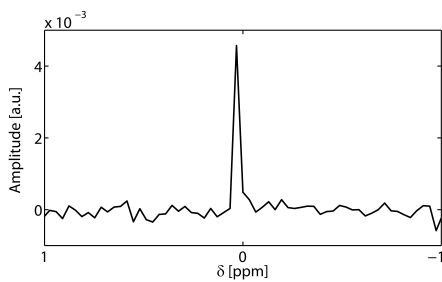
<sup>15</sup>EPSI-Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 11.6: Matrix  $16 \times 16 \times 1$ , Voxelgröße  $(10 \text{ mm})^2 \times 20 \text{ mm}$ ,  $T_R = 300$  ms,  $\alpha = 20^\circ$ , 32 Mittelungen,  $T_{\text{tot}} = 2$  Minuten 40 Sekunden.  $\Delta f_{\text{spec}}$ ,  $t_{\text{ramp}}$  und die Anzahl spektraler Datenpunkte wurde wie in der Abbildung beschrieben variiert. Es wurden 20 *Dummy Scans* und gleichmäßige k-Raum-Aufnahme angewendet. Es wurde keine NOE-Präparation angewendet.



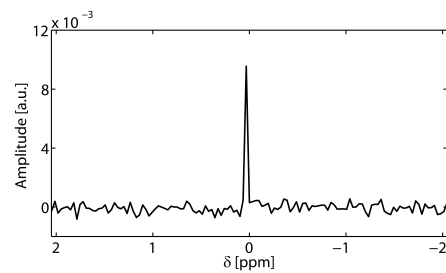
### 11.3 Funktionsweise der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz und der Datenrekonstruktion



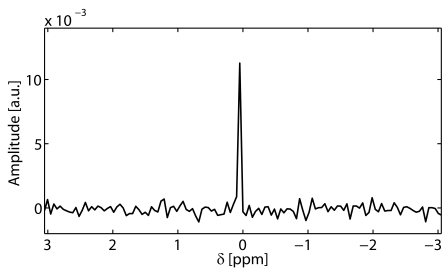
(a) Überlagerung des  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messgitters mit einem  $^1\text{H}$ -Bild (links), interpolierte  $^{31}\text{P}$ -Intensitätsverteilung (rechts)



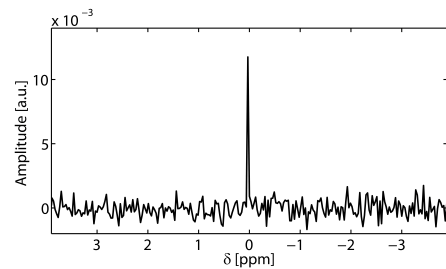
(b)  $\Delta f_{spec} = 250 \text{ Hz}$



(c)  $\Delta f_{spec} = 500 \text{ Hz}$



(d)  $\Delta f_{spec} = 746 \text{ Hz}$



(e)  $\Delta f_{spec} = 943 \text{ Hz}$

Abbildung 11.6: Exemplarische  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung<sup>15</sup> der Referenzlösung zur Validierung der Sequenz und der Rekonstruktion. (a) Überlagerung des transversalen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messgitters mit einem transversalen  $^1\text{H}$ -Bild des Phantoms (links) und metabolische Karte der  $^{31}\text{P}$ -Resonanz des Phantoms (rechts, nachbearbeitete Messung mit  $\Delta f_{spec} = 500 \text{ Hz}$ : räumliches *Zerofilling* auf  $64 \times 64$ -Matrix; räumlicher Kaiser-Bessel-Filter). (b) bis (e) zeigen die lokalisierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren des in (a) violett markierten Voxels mit  $\Delta f_{spec} = 250 \text{ Hz}$  (b,  $t_{ramp} = 300 \mu\text{s}$ , 64 Punkte,  $\Delta\nu = 3,9 \text{ Hz}$ ),  $\Delta f_{spec} = 500 \text{ Hz}$  (c,  $t_{ramp} = 200 \mu\text{s}$ , 128 Punkte,  $\Delta\nu = 3,9 \text{ Hz}$ ),  $\Delta f_{spec} = 746 \text{ Hz}$  (d,  $t_{ramp} = 120 \mu\text{s}$ , 128 Punkte,  $\Delta\nu = 5,8 \text{ Hz}$ ) und  $\Delta f_{spec} = 943 \text{ Hz}$  (e,  $t_{ramp} = 120 \mu\text{s}$ , 256 Punkte,  $\Delta\nu = 3,7 \text{ Hz}$ ).

Diese metabolische Karte ist repräsentativ für alle durchgeführten Messungen. In (b) bis (e) sind die lokalisierten  $^{31}\text{P}$ -Spektren (ohne Nachbearbeitung) des in (a) violett markierten Voxels für die gemessenen spektralen Bandbreiten  $\Delta f_{spec}$  dargestellt. Diese stimmen mit den Erwartungen überein und zeigen keine starken spektralen Artefakte.

Die dargestellte Messung und weitere Testmessungen lieferten die erwarteten spektralen und räumlichen Abbildungen der verwendeten Phantome. Die implementierte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz und die Rekonstruktion ihrer Datensätze sind somit in ihrer Funktionsweise validiert und können für die folgenden Messungen verwendet werden.

### 11.4 Reduktion spektraler Artefakte

Bei Anwendung der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz unter realistischeren Bedingungen, z.B. bei Messung der Muskel-Modelllösung (s. Abschnitt 6.3) welche eine gewisse elektrische Leitfähigkeit aufweist und eine vergleichbare Bandbreite eines *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -Spektrums besitzt, treten Geister- und Alias-Artefakte auf. Im Folgenden wird die Reduktion auftretender spektraler Artefakte näher behandelt.

#### Auftreten der Geister-Artefakte

Die in Abschnitt 11.2 gemachten Beobachtungen bezüglich der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Gradientenschaltungen am Ölphantom lassen zunächst vermuten, dass spektrale Geister-Artefakte in  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen vernachlässigt werden können. In vielen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen an anderen Phantomen und *in vivo* treten jedoch sichtbare spektrale Geister-Artefakte auf, welche auf nicht-vernachlässigbare *Echo Misalignments* hindeuten. Die in Abschnitt 11.2 beobachteten Schwankungen der Gradienten-Plateaus sind somit unter üblichen Bedingungen von  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen stärker als in Messungen mit Ölphantom. Insbesondere in diesen Fällen:

- Leichte Geister-Artefakte bei Messungen mit spektraler Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  zwischen 600 Hz und 800 Hz sowie deren Harmonischen (in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz maximal 1200 Hz). Diese werden vermutlich durch akustische Resonanzen verursacht.
- Starke Geister-Artefakte bei geringer Gradientenstärke in Ausleserichtung  $G_{Read}$
- Starke Geister-Artefakte bei zu geringer Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp}$

Aufgrund der gemachten Beobachtungen wurden deshalb in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz die spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  auf 200 Hz bis 1200 Hz und die Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp}$  auf 120  $\mu\text{s}$  bis 300  $\mu\text{s}$  beschränkt. Während sich höhere spektrale Bandbreiten  $\Delta f_{spec}$  wegen der zu hohen Auslesebandbreite  $\Delta f$  prinzipiell als ungeeignet für  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen erweisen, eignen sich jedoch niedrige spektrale Bandbreiten  $\Delta f_{spec}$  bis zu 200 Hz noch, solange die Gradientenstärke in Ausleserichtung  $G_{Read}$  hoch gehalten wird (s. auch Abb. 11.6 (c)). Gradientenanstiegszeiten  $t_{ramp}$  unter 110  $\mu\text{s}$  führten in den meisten Fällen zu

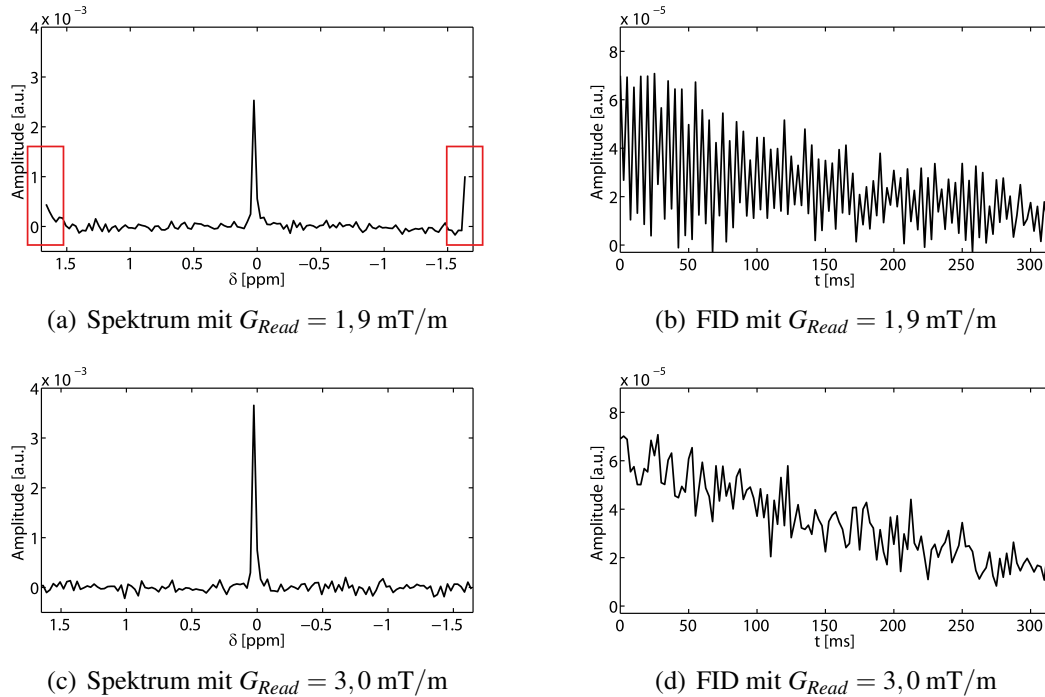


Abbildung 11.7: Exemplarische  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung<sup>16</sup> mit spektralem Geister-Artefakt. In (a) und (b) sind Spektrum und FID eines repräsentativen Voxels bei Messung mit geringer Gradientenstärke in Ausleserichtung (und Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp} = 120 \mu\text{s}$ ) dargestellt. Die roten Kästen indizieren das spektrale Geister-Artefakt bei der Nyquist-Frequenz. In (c) und (d) sind Spektrum und FID des gleichen Voxels bei Messung mit höherer Gradientenstärke in Ausleserichtung (und Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp} = 300 \mu\text{s}$ ) dargestellt.

starken *Echo Misalignments*. Gradientenanstiegszeiten  $t_{ramp}$  über  $300 \mu\text{s}$  erweisen sich selbst bei geringen Bandbreiten  $\Delta f / \Delta f_{spec}$  als nicht praktikabel.

In Abbildung 11.7 (a) und (b) ist exemplarisch das Auftreten eines spektralen Geister-Artefakts aus einer  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung<sup>16</sup> mit geringer Gradientenstärke in Ausleserichtung  $G_{Read}$  dargestellt. In einer vergleichbaren Messung mit erhöhter Gradientenanstiegszeit tritt das spektrale Geister-Artefakt nicht auf (s. Abbildung 11.7 (c) und (d)). In diesem Fall führt die Erhöhung der Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp}$  zu einer Verkürzung der Dauer des Plateaus des Gradienten  $t_{flat}$  und somit zu einer um ca. 55% erhöhten Gradientenstärke in Ausleserichtung  $G_{Read}$ .

Fraglich hierbei ist, ob, wie in Abschnitt 7.2 beschrieben, die Erhöhung der Gradienten-

<sup>16</sup>EPSI-Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 11.7: Matrix  $8 \times 8 \times 1$ , Voxelgröße  $(20 \text{ mm})^3$ ,  $T_R = 350 \text{ ms}$ ,  $\alpha = 20^\circ$ , 32 Mittelungen,  $\Delta f_{spec} = 400 \text{ Hz}$ , kein ETS, 128 spektrale Datenpunkte,  $T_{tot} = 1 \text{ Minute } 37 \text{ Sekunden}$ . Die Messung wurde für  $t_{ramp} = 120 \mu\text{s}$  und  $300 \mu\text{s}$  durchgeführt. Es wurden 20 *Dummy Scans* und gleichmäßige k-Raum-Aufnahme angewendet. Es wurde keine NOE-Präparation angewendet.

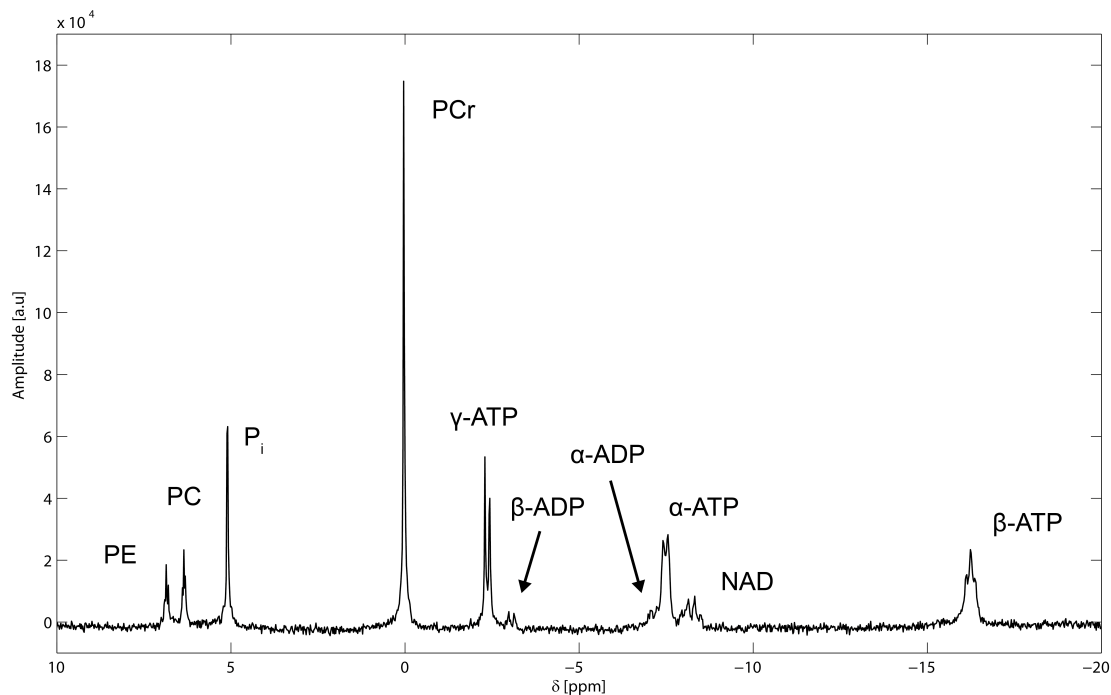


Abbildung 11.8:  $^{31}\text{P}$ -Spektrum der Muskel-Modelllösung aufgenommen mit der FID-Sequenz<sup>17</sup>.

stärke die Reduktion des Geister-Artefakts bewirkt, oder ob sich das Gradientensystem bei den gewählten Sequenzparametern stabiler verhält. Während die Geister-Artefakte im Bereich der akustischen Resonanzen und bei zu kurzen Gradientenanstiegszeiten  $t_{ramp}$  plausibel erscheinen, konnte abschließend nicht genau geklärt werden, wie das Auftreten der Geister-Artefakte bei geringer Gradientenstärke in Ausleserichtung  $G_{Read}$  verursacht wurde.

Es muss angemerkt werden, dass jedes mit  $^{31}\text{P}$ -EPSI gemessene Spektrum Geister-Artefakte enthält, und diese lediglich minimiert werden können. Dies ist eine Folge der verwendeten Auslesemethodik und der Tatsache, dass geringe *Timing*-Fehler der Hardware üblich sind und es daher keine idealen Gradientenschaltungen geben kann. Deshalb werden zum einen, wie in Abschnitt 7.2 empfohlen, die Gradientenstärken des Auslesegradienten  $G_{Read}$  immer so hoch wie möglich gehalten, und zum anderen Messungen spektraler Bandbreiten  $\Delta f_{spec}$  vermieden, in denen verstärkt Geister-Artefakte auftreten.

### Auftreten der Alias-Artefakte

In Abbildung 11.8 ist ein  $^{31}\text{P}$ -Spektrum der Muskel-Modelllösung dargestellt, das mit einer FID-Sequenz<sup>17</sup> hoher spektraler Bandbreite  $\Delta f_{spec} = 5000$  Hz aufgenommen wur-

<sup>17</sup>FID-Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 11.8:  $T_R = 500$  ms,  $\alpha = 28^\circ$ ,  $\Delta f = 5000$  Hz, 2048 spektrale Datenpunkte, 128 Mittelungen. Ohne Anwendung einer NOE-Präparation.

de. In unlokalisierten Messungen lässt sich die spektrale Bandbreite des aufgenommenen Signals durch Reduktion der Bandbreite des frequenzselektiven Anregungspulses minimieren. Die Schichtselektion der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz verhindert allerdings eine frequenzselektive Anregung, sodass die angeregte Transversalmagnetisierung das komplette Spektrum an Frequenzen enthält. Um in diesem Fall die  $^{31}\text{P}$ -Spektren des Phantoms korrekt rekonstruieren zu können, wäre die Aufnahme einer spektralen Bandbreite von ca. 2890 Hz ( $\approx 24\text{ppm}$ ) nötig. Die Limitationen innerhalb der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz erlauben jedoch maximal die Aufnahme einer spektralen Bandbreite von ca. 1200 Hz in einer einzelnen Messung. Die Folge sind Alias-Artefakte in den rekonstruierten  $^{31}\text{P}$ -Spektren (s. Abschnitt 8.2).

Abbildung 11.9 zeigt  $^{31}\text{P}$ -Spektren des Phantoms die mit einer  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>18</sup> mit maximal möglicher spektraler Bandbreite von  $\Delta f_{spec} = 1190\text{ Hz}$  aufgenommen wurden. In der getrennten Rekonstruktion der Spektren (Abbildung 11.9 (a) und (b)) treten zwar alle detektierbaren Resonanzen der Muskel-Modelllösung auf, meist jedoch als Alias-Artefakte. Nach der Summierung beider Echozüge nach Phasenkorrektur (Abbildung 11.9 (c)) kann es zwar vorkommen, dass einige Alias-Artefakte reduziert sind, dennoch sind auch hier alle detektierbaren Resonanzen im Spektrum enthalten.

Problematisch beim Auftreten von Alias-Artefakten ist, dass diese mit anderen Resonanzen überlappen können und so die Quantifizierung von Resonanzen verfälschen. Prinzipiell erweisen sich Alias-Artefakte jedoch nicht als störend, solange bekannt ist, welche Resonanzen detektiert werden, und diese nicht zur Überlappung von zu quantifizierenden Resonanzen führen. Durch geschickte Wahl der aufgenommenen spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  lässt sich das Auftreten der Aliasse nach Gleichung 8.7 in Frequenzbereiche steuern, in denen keine detektierbaren Resonanzen auftreten (s. als Beispiel Abschnitt 11.5 und Abbildung 11.13).

## Unterschiede in den getrennten Echozügen

Neben dem Auftreten spektraler Artefakte in der summierten Rekonstruktion der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren, wurden teilweise deutliche Sensitivitätsunterschiede zwischen den getrennt rekonstruierten Spektren der ungeraden und geraden Gradientenechozüge festgestellt. Daneben besitzen in einigen Messungen die Alias-Artefakte beider Echozüge unterschiedliche Phasen nullter Ordnung, was vermutlich an Unterschieden in der akkumulierten Phase während der Auslesegradienten liegt (s. Abbildung 11.9 (a) und (b)).

Der wichtigste Unterschied betrifft die Stärke der Geister-Artefakte bezüglich der Stabilität des Gradientensystems (Schwankungen des Gradienten-Plateaus). In Fällen in denen eine hohe Stabilität gewährleistet war, besitzen die Spektren des geraden Echozuges eine höhere spektrale Sensitivität als die Spektren des ungeraden Echozuges, obwohl der  $T_2^*$ -Zerfall der Resonanzen während eines Echoabstandes ( $t_{esp}$  in Gleichung 7.1) das SNR im geraden Gradientenechozug reduzieren sollte. Dies deutet darauf hin, dass der

<sup>18</sup>EPSI-Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 11.9: Matrix  $8 \times 8 \times 1$ , Voxelgröße (30 mm)<sup>3</sup>,  $T_R = 300\text{ ms}$ ,  $\alpha = 22^\circ$ , 64 Mittelungen,  $\Delta f_{spec} = 1190\text{ Hz}$ , kein ETS, 256 spektrale Datenpunkte,  $t_{ramp} = 120\text{ }\mu\text{s}$ . Es wurden 20 *Dummy Scans* und gleichmäßige k-Raum-Aufnahme angewendet. Es wurde keine NOE-Präparation angewendet.

## 11 Validierung der Messtechnik

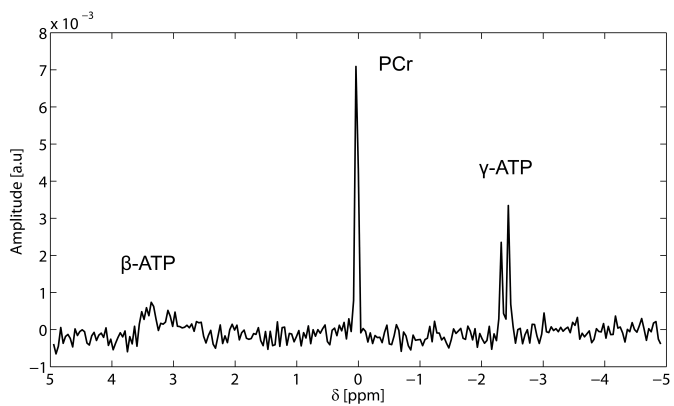
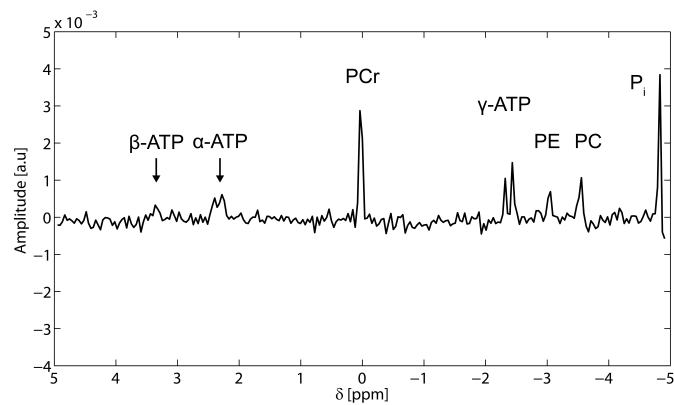
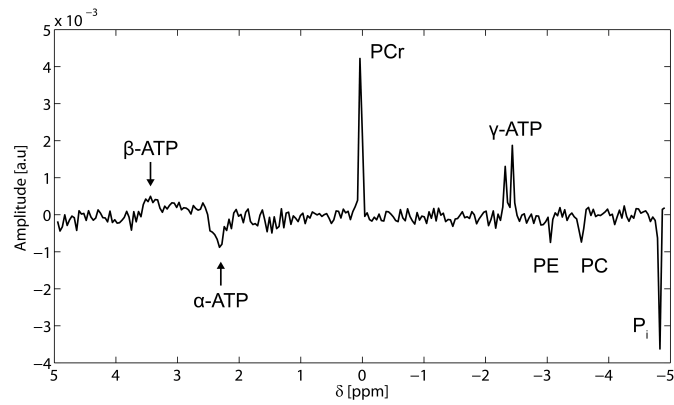


Abbildung 11.9:  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektrum eines repräsentativen Voxels der Muskel-Modelllösung, aufgenommen mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>18</sup>. In (a) und (b) sind die getrennt rekonstruierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren der beiden Echozüge dargestellt, in (c) das Summenspektrum nach voxelweiser Phasenkorrektur.

SNR-Verlust durch spektrale Geister-Artefakte in den ungeraden Echozügen stärker ist, und somit die größeren *Echo Misalignments* durch die ungeraden Auslesegradienten auftreten. In Fällen in denen eine hohe Stabilität nicht unbedingt gewährleistet war (z.B. bei sehr kurzen Gradientenanstiegszeiten  $t_{ramp}$ ), treten allerdings sehr starke *Echo Misalignments* im geraden Echozug auf, so dass dieser teilweise überhaupt nicht mehr zu rekonstruieren war.

So sind im Allgemeinen die geraden Gradientenechozüge anfälliger auf die Stabilität des Gradientensystems, tragen jedoch auch die höhere spektrale Sensitivität zur Echosumierung bei.

## Vergrößerung der spektralen Bandbreite durch *Echo Train Shifting*

Das in Abschnitt 7.3 beschriebene *Echo Train Shifting* kann genutzt werden, um die aufgenommene spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  zu erhöhen und somit die Limitationen durch das Gradientensystem zu umgehen. ETS wird nun exemplarisch auf die in Abbildung 11.9 dargestellte Messung der Muskel-Modelllösung angewendet, um eine korrekte Abbildung des Spektrums zu gewährleisten.

Dazu wird eine  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>19</sup> mit vierfacher Segmentation ( $ETS = 4$ ) angewendet. Die rekonstruierte spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  dieser Messung beträgt 4760 Hz, was die zur korrekten Rekonstruktion benötigte spektrale Bandbreite von ca. 2890 Hz weit übersteigt. Die Anzahl verwendeter Mittelungen wurde um den Faktor 4 reduziert, um die Gesamtmessdauer zur obigen Messung beizubehalten.

Abbildung 11.10 zeigt ein rekonstruiertes  $^{31}\text{P}$ -Spektrum der Muskel-Modelllösung (vergleichbares Voxel zu Abbildung 11.9 (c)), in dem die spektrale Bandbreite um den Faktor 4 erhöht ist. Dadurch verschwinden die Alias-Artefakte und es wird eine korrekte Abbildung des Spektrums gewährleistet. Das abgebildete Spektrum stimmt mit dem erwarteten unlokalisierten  $^{31}\text{P}$ -Spektrum der Muskel-Modelllösung aus Abbildung 11.8 überein.

Das in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz implementierte *Echo Train Shifting* lässt sich somit in den folgenden Messungen anwenden, um die spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen zu erhöhen.

<sup>19</sup>EPSI-Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 11.10: Matrix  $8 \times 8 \times 1$ , Voxelgröße (30 mm)<sup>3</sup>,  $T_R = 300$  ms,  $\alpha = 22^\circ$ , 16 Mittelungen,  $\Delta f_{spec} = 4760$  Hz,  $ETS = 4$ , 1024 spektrale Datenpunkte,  $t_{ramp} = 120$   $\mu\text{s}$ . Es wurden 20 *Dummy Scans* und gleichmäßige k-Raum-Aufnahme angewendet. Es wurde keine NOE-Präparation angewendet.

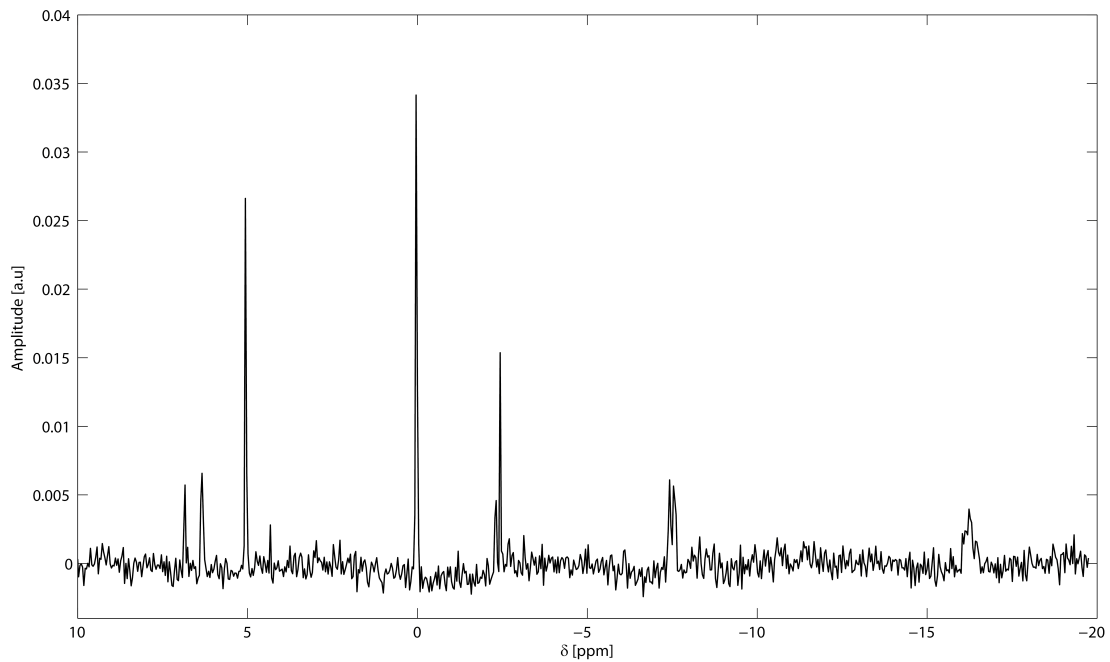


Abbildung 11.10:  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektrum eines repräsentativen Voxels der Muskel-Modelllösung, aufgenommen mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>19</sup> unter Anwendung von ETS (vierfache Segmentierung). Dieses Voxel entspricht dem in Abbildung 11.9 dargestellten Voxel und stimmt sehr gut mit dem  $^{31}\text{P}$ -FID-Spektrum aus Abbildung 11.8 überein.

### Reduktion von Alias-Artefakten durch selektive Signalunterdrückung

Eine Methode zur Reduktion von Alias-Artefakten, ohne die spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  der Messung zu erhöhen, besteht darin, Resonanzen, welche sich als Alias-Artefakte niederschlagen vor Aufnahme des Spektrums zu unterdrücken. Dazu kann das in Abschnitt 7.3 beschriebene CHESSElement verwendet werden.

In Abbildung 11.11 ist ein  $^{31}\text{P}$ -Spektrum der Muskel-Modelllösung dargestellt, das mit einer FID-Sequenz<sup>20</sup> aufgenommen wurde. Vor HF-Anregung des eigentlichen  $^{31}\text{P}$ -FIDs wurde ein CHESSElement zur Unterdrückung der  $\beta$ -ATP-Resonanz angewendet.

<sup>20</sup>FID-Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 11.11:  $T_R = 500$  ms,  $\alpha = 28^\circ$ ,  $\Delta f = 5000$  Hz, 2048 spektrale Datenpunkte, 128 Mittelungen. Parameter CHESSElement: SINC-Puls mit  $\tau_P = 2$  ms,  $\alpha = 75^\circ$ ,  $f_0 = -1950$  Hz und 250 Hz Bandbreite. Ohne Anwendung einer NOE-Präparation.



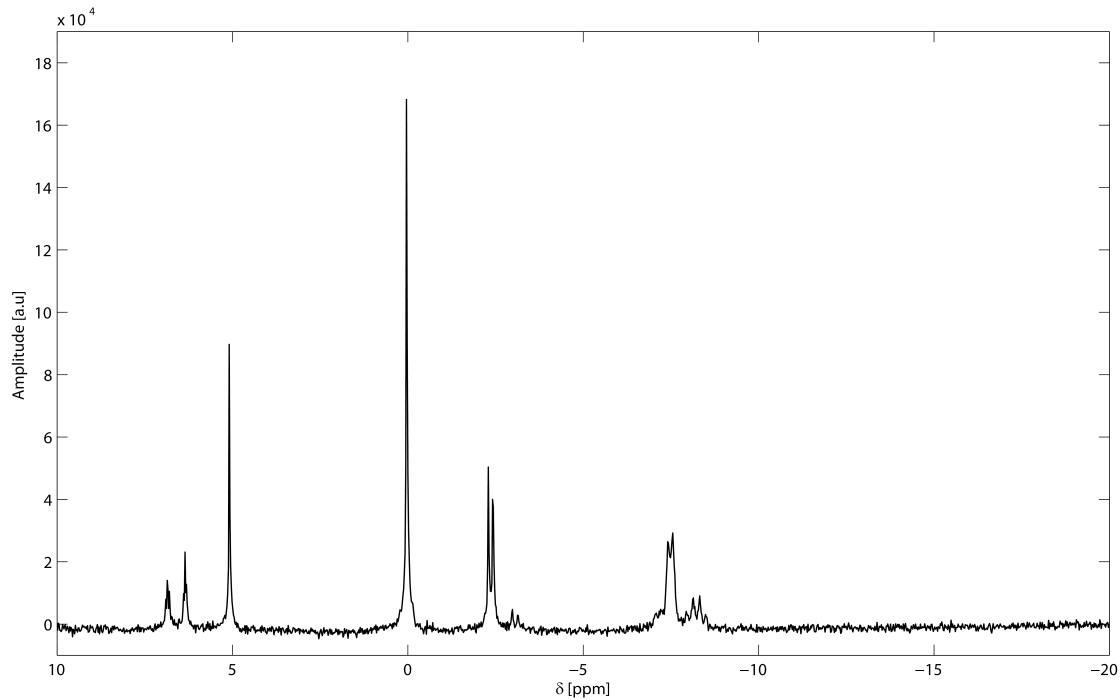
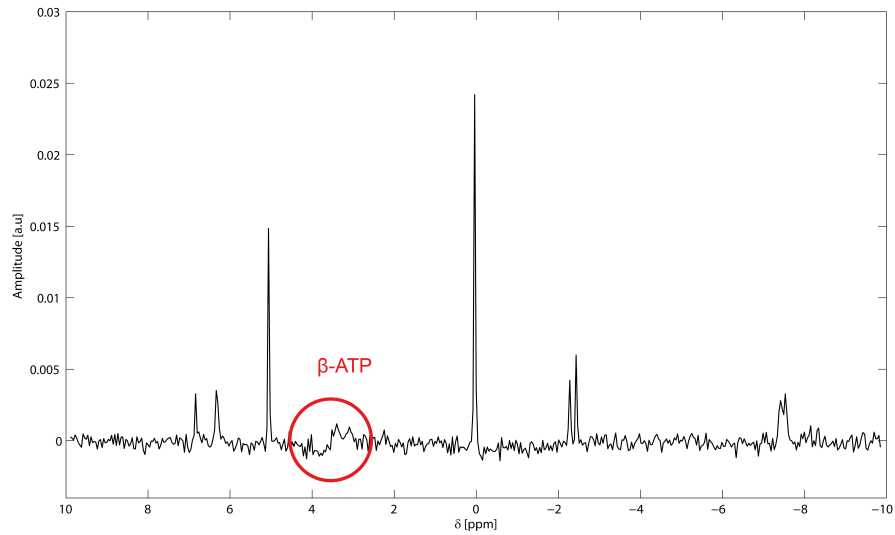


Abbildung 11.11:  $^{31}\text{P}$ -Spektrum der Muskel-Modelllösung aufgenommen mit der FID-Sequenz<sup>20</sup> unter Anwendung einer CHES-Präparation zur Unterdrückung der  $\beta$ -ATP-Resonanz bei  $\delta \approx -16$  ppm.

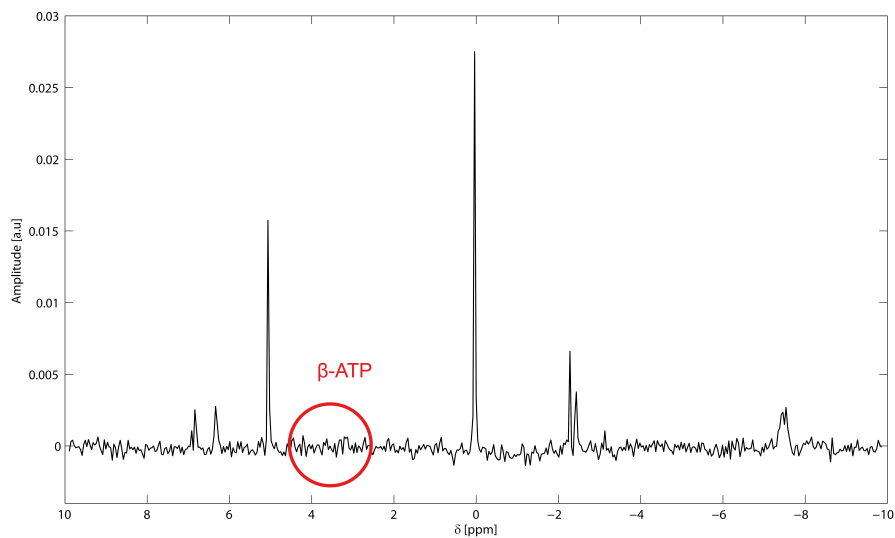
Zur Überprüfung der Funktionsweise der CHES-Präparation in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz wurde die Muskel-Modelllösung mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>21</sup> mit zweifacher Segmentierung ( $ETS = 2$ ) und Anwendung einer CHES-Präparation zur Unterdrückung der  $\beta$ -ATP-Resonanz gemessen. In Abbildung 11.12 (b) ist ein lokalisiertes  $^{31}\text{P}$ -Spektrum der Messung mit CHES-Präparation dargestellt, in (a) zum Vergleich dasselbe Voxel ohne Anwendung der CHES-Präparation. Wie klar zu erkennen ist, wird durch Anwendung der CHES-Präparation das Auftreten des Alias-Artefakts der  $\beta$ -ATP-Resonanz unterdrückt.

Die in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz implementierte CHES-Präparation kann somit zur Reduktion von Alias-Artefakten bei Messungen mit geringer spektraler Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  verwendet werden.

<sup>21</sup>EPSI-Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 11.12: Matrix  $8 \times 8 \times 1$ , Voxelgröße (30 mm)<sup>3</sup>,  $T_R = 300$  ms,  $\alpha = 22^\circ$ , 32 Mittelungen,  $\Delta f_{spec} = 2380$  Hz,  $ETS = 2$ , 512 spektrale Datenpunkte,  $t_{ramp} = 120$   $\mu\text{s}$ . Es wurden 20 *Dummy Scans* und gleichmäßige k-Raum-Aufnahme angewendet. Parameter CHES: SINC-Puls mit  $\tau_P = 2$  ms,  $\alpha = 75^\circ$ ,  $f_0 = -1950$  Hz und 250 Hz Bandbreite. Es wurde keine NOE-Präparation angewendet.



(a) Ohne CHES-Präparation von  $\beta\text{-ATP}$



(b) Mit CHES-Präparation von  $\beta\text{-ATP}$

Abbildung 11.12:  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektrum eines repräsentativen Voxels der Muskel-Modelllösung, aufgenommen mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>21</sup> unter Anwendung von ETS (zweifache Segmentierung) und einer CHES-Präparation zur Unterdrückung des  $\beta\text{-ATP}$ -Alias. In (a) wurde keine CHES-Präparation angewendet, wodurch die  $\beta\text{-ATP}$ -Resonanz als Alias-Artefakt erscheint. In (b) wird durch die CHES-Präparation das Alias-Artefakt effektiv unterdrückt. Dieses Voxel entspricht dem in Abb. 11.9 dargestellten Voxel.

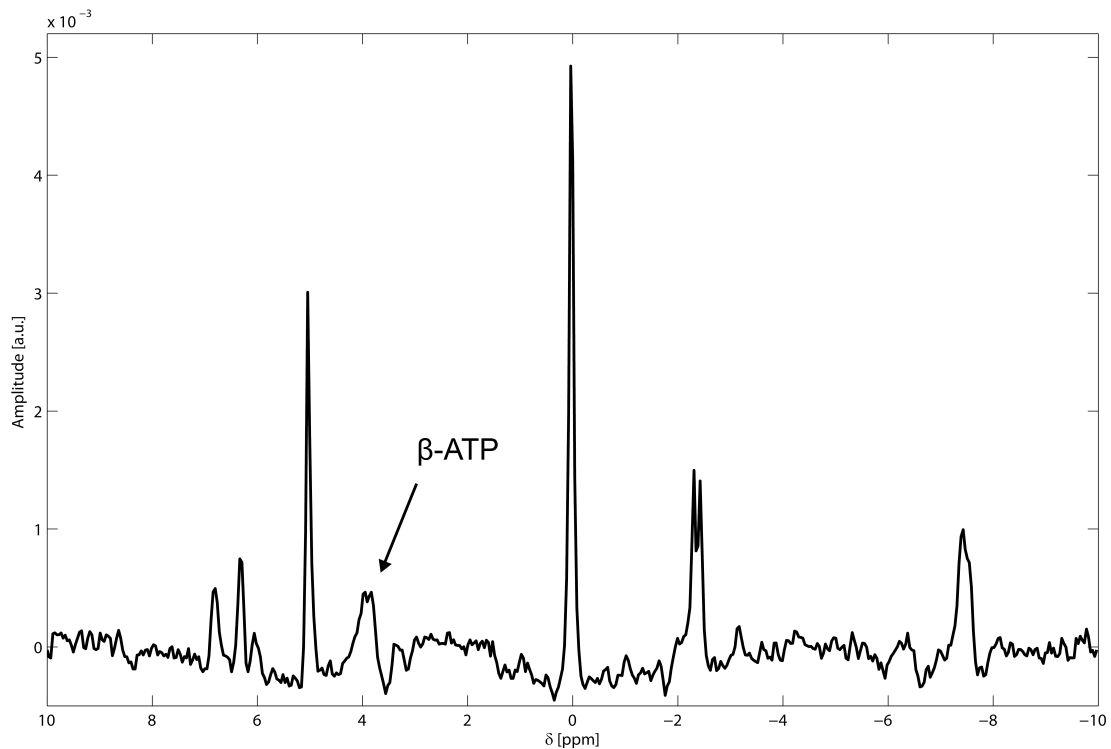


Abbildung 11.13:  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektrum eines repräsentativen Voxels der Muskel-Modelllösung, aufgenommen mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>22</sup>. Der gesamte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatz wird zur Berechnung der metabolischen Karten in Abb. 11.14 verwendet. Es wurde ein Exponentialfilter mit Breite  $b = 15,4$  Hz in der Zeitdomäne und ein räumlicher Kaiser-Bessel-Filter angewendet.

## 11.5 Metabolische Karten

EPSI kann genutzt werden, um in kurzer Gesamtmessdauer metabolische Karten mit hoher räumlicher Auflösung aufzunehmen. Die Erzeugung metabolischer Karten erfolgt nach Abschnitt 8.6. Um die zeitliche Auflösung durch die Aufnahme möglichst weniger Segmente zu erhöhen, lässt sich die spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  so wählen, dass Alias-Artefakte zu keiner Überlagerung von detektierbaren Resonanzen führen. Als Beispiel werden die metabolischen Karten der Muskel-Modelllösung bestimmt.

Abbildung 11.13 zeigt das  $^{31}\text{P}$ -Spektrum eines  $(10\text{ mm})^2 \times 30\text{ mm}$  großen Voxels aus dem Zentrum des Phantoms gemessen mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>22</sup>. Durch die Wahl der

<sup>22</sup>Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 11.13 und 11.14: Matrix  $16 \times 16 \times 1$ , Voxelgröße  $(10\text{ mm})^2 \times 30\text{ mm}$ ,  $T_R = 300\text{ ms}$ ,  $\alpha = 22^\circ$ , 32 Mittelungen,  $\Delta f_{spec} = 2408\text{ Hz}$ ,  $ETS = 4$ , 512 spektrale Datenpunkte,  $t_{ramp} = 120\text{ }\mu\text{s}$ ,  $T_{tot} = 4\text{ Minuten } 44\text{ Sekunden}$ . Es wurden 20 *Dummy Scans* und gewichtete k-Raum-Aufnahme angewendet. Es wurde weder eine CHESS- noch eine NOE-Präparation angewendet.

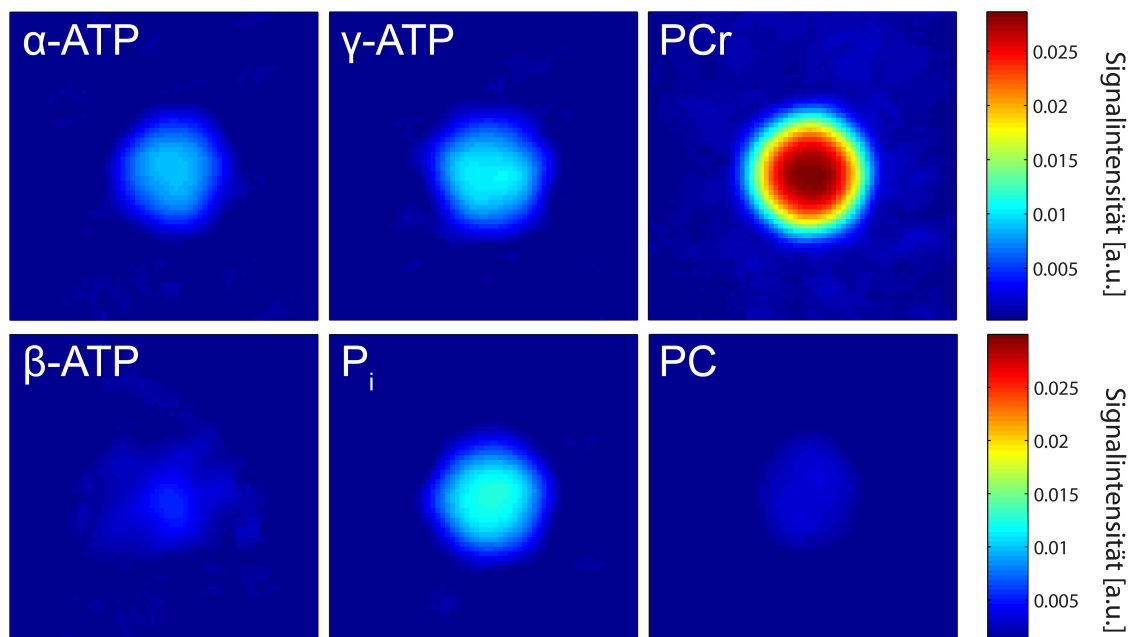


Abbildung 11.14: Metabolische Karten der Muskel-Modelllösung rekonstruiert aus den Spektren der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>22</sup>. Zur Berechnung der Karten wurde ein räumliches *Zerofilling* auf eine  $64 \times 64$ -Matrix und ein räumlicher Kaiser-Bessel-Filter angewendet. Die Integrationsbereiche der einzelnen Metaboliten sind:  $-921 \text{ Hz bis } -874 \text{ Hz}$  ( $\alpha$ -ATP),  $-310 \text{ Hz bis } -263 \text{ Hz}$  ( $\gamma$ -ATP),  $-28 \text{ Hz bis } +19 \text{ Hz}$  (PCr),  $+442 \text{ Hz bis } +489 \text{ Hz}$  ( $\beta$ -ATP),  $+588 \text{ Hz bis } +616 \text{ Hz}$  ( $\text{P}_i$ ),  $+743 \text{ Hz bis } +761 \text{ Hz}$  (PC).

spektralen Bandbreite  $\Delta f_{\text{spec}} = 2408 \text{ Hz}$  fällt das Alias-Artefakt der  $\beta$ -ATP-Resonanz in den Frequenzbereich zwischen der PCr- und  $\text{P}_i$ -Resonanz, in dem keine detektierbaren Resonanzen beobachtbar sind. Durch das Alias-Artefakt wird somit die Signalintensität der übrigen Resonanzen nicht beeinflusst.

Aus dem gesamten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatz werden nun die metabolischen Karten der  $\alpha$ -ATP-,  $\gamma$ -ATP-, PCr-,  $\beta$ -ATP-,  $\text{P}_i$ - und PC-Resonanz berechnet. Diese sind in Abbildung 11.14 dargestellt. Für ihre Berechnung wurde ein räumliches *Zerofilling* auf eine  $64 \times 64$ -Matrix, und ein räumlicher Kaiser-Bessel-Filter angewendet. Die metabolischen Karten spiegeln die erwartete Verteilung der Metaboliten des Phantoms sehr gut wider. Das Alias-Artefakt im  $^{31}\text{P}$ -Spektrum wirkt sich dabei nicht störend aus. Aufgrund der relativ starken Auslesegradienten dieser  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung, tritt kein starker CDE der einzelnen Bilder in Ausleserichtung auf. Das beobachtete *Voxelbleeding* lässt sich prinzipiell durch eine stärkere räumliche Abtastung reduzieren.

Durch geschickte Wahl der Sequenzparameter von  $^{31}\text{P}$ -EPSI lassen sich auf diese Weise zeitlich und räumlich hochaufgelöste Verteilungen von Metaboliten, wie z.B. PCr, erzeugen.

# 12 Optimierung der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz für funktionelle Spektroskopie

$^{31}\text{P}$ -Kerne liefern *in vivo* nur ein geringes MR-Signal. Die Optimierung des SNR einer Einzelmessung hat oberste Priorität, vor allem unter dem Aspekt kurzer Gesamtmessdauern und der damit verbundenen hohen zeitlichen Auflösung. Um die höchstmögliche Sensitivität für funktionelle  $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie zu erreichen, werden die in Kapitel 10 beschriebenen theoretischen Modelle validiert und anschließend zur Optimierung der Sequenzparameter von  $^{31}\text{P}$ -EPSI verwendet.

Sämtliche Messungen in diesem Kapitel wurden mit der Kopfspule an der Referenzlösung durchgeführt. Die Phasenkodierrichtung der  $^{31}\text{P}$ -EPSI wurde in y-Richtung gelegt, die Ausleserichtung in x-Richtung.

## 12.1 Anwendung des *Echo Train Shifting*

Nach Gleichung 10.25 hat die Anwendung von ETS keinen direkten Einfluss auf die Sensitivität von  $^{31}\text{P}$ -EPSI. Um die konstante Sensitivität zu validieren, wurde eine Messreihe mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>23</sup> durchgeführt, in welcher der ETS-Faktor (die Anzahl an Segmenten) von 1 – 10 variiert wurde. Die Anzahl an Signalmittelungen wurde je nach ETS-Faktor so angepasst, dass jede Messung eine Gesamtmessdauer von ungefähr 2 Minuten und 28 Sekunden hatte. Die aufgenommene spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  skaliert entsprechend des gewählten ETS-Faktors von 1000 Hz bis 10000 Hz. Die Auswertung beruht auf voxelweiser Berechnung des SNR in der Frequenzdomäne nach Gleichung 9.10 und Bildung des Mittelwerts über sechs zentrale Voxel. Die Sensitivität wurde nach Gleichung 9.8 berechnet, und für die Messungen mit  $ETS = 2 - 10$  auf die Messung mit  $ETS = 1$  normiert.

In Abbildung 12.1 ist relative Sensitivität von  $^{31}\text{P}$ -EPSI in Abhängigkeit des verwendeten ETS-Faktors dargestellt. Wie erwartet bleibt die Sensitivität innerhalb des Fehlerbereichs konstant. Die segmentierte Aufnahme der spektralen Dimension beeinflusst daher nicht die Sensitivität  $\psi_{EPSI}$  des Experiments, erhöht jedoch seine Gesamtmessdauer  $T_{tot}$ .

---

<sup>23</sup>Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 12.1: Matrix  $8 \times 8 \times 1$ , Voxelgröße  $(20 \text{ mm})^3$ ,  $T_R = 180 \text{ ms}$ ,  $\alpha = 15^\circ$ ,  $\Delta f_{spec} = 1000 \text{ Hz}$ , 128 spektrale Datenpunkte pro  $ETS$ ,  $t_{ramp} = 120 \mu\text{s}$ . Es wurden 20 *Dummy Scans* und gleichmäßige k-Raum-Aufnahme angewendet. Es wurde keine NOE-Präparation angewendet. Die Anzahl an Mittelungen variierte von 100 bis 10 je nach  $ETS = 1 - 10$ , sodass die Gesamtmessdauer jeder Messung  $T_{tot} \approx 2 \text{ Minuten } 28 \text{ Sekunden}$  betrug.

## 12 Optimierung der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz für funktionelle Spektroskopie

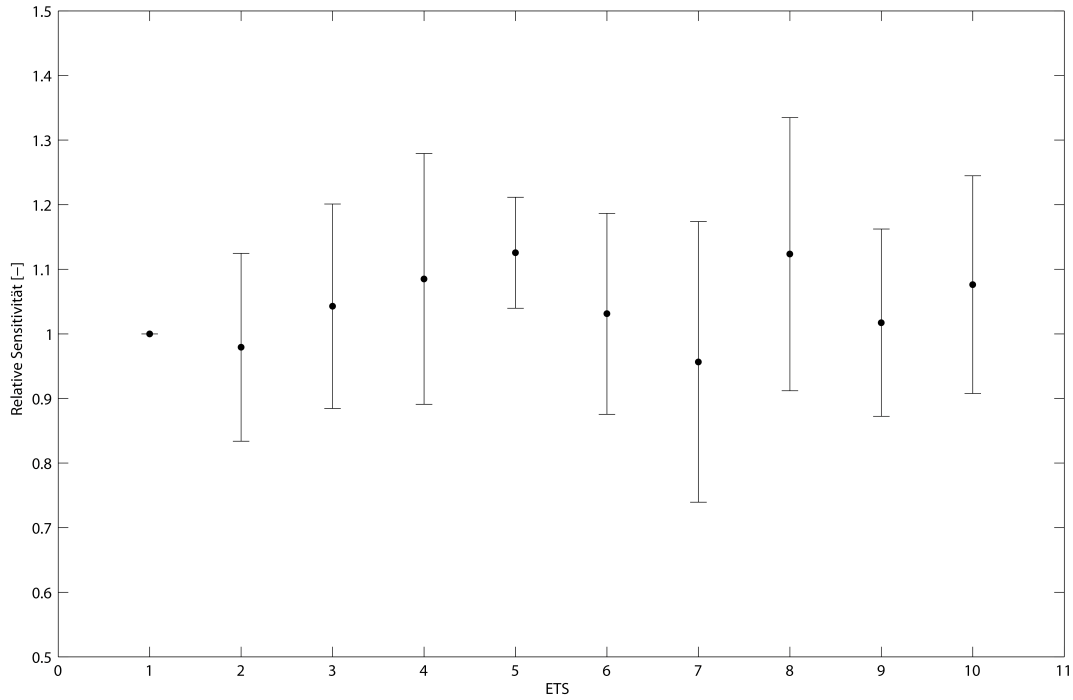


Abbildung 12.1: Relative Sensitivität von  $^{31}\text{P}$ -EPSI in Abhängigkeit der Anzahl verwendeter *Echo Train Shifts*. Die Daten sind auf die Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung<sup>23</sup> mit  $ETS = 1$  normiert.

## 12.2 Vergleich von $^{31}\text{P}$ -EPSI mit $^{31}\text{P}$ -CSI

Nach [39] hat CSI die höchste spektrale Sensitivität und dient daher als Referenzmethode für einen Vergleich zur  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz. Zum Vergleich der spektralen Sensitivität von  $^{31}\text{P}$ -CSI und  $^{31}\text{P}$ -EPSI werden Gleichung 10.14 und 10.20 herangezogen. Diese unterscheiden sich lediglich durch einen Faktor:

$$\frac{\Psi_{EPSI}}{\Psi_{CSI}} = \kappa \quad (12.1)$$

Bei identischen Aufnahmeparametern beider Sequenzen und optimaler Summierung von geraden und ungeraden Echos in  $^{31}\text{P}$ -EPSI, ist der einzige Unterschied zu  $^{31}\text{P}$ -CSI die Auslesebandbreite  $\Delta f$ . Diese ist in  $^{31}\text{P}$ -EPSI mit realistischen Gradientenschaltungen höher als in  $^{31}\text{P}$ -CSI, was ein höheres Rauschlevel und somit einen Sensitivitätsverlust  $\kappa$  zur Folge hat:

$$\kappa = \sqrt{1 - \frac{4t_{ramp}}{\tau_{echo}}} \quad (12.2)$$

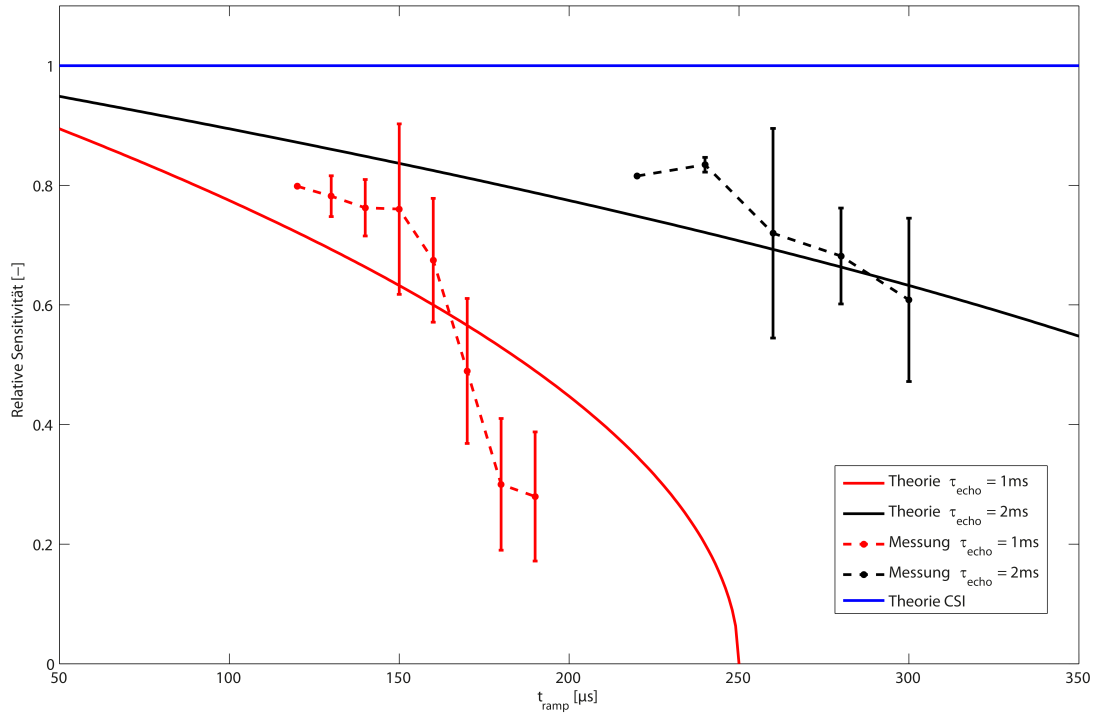


Abbildung 12.2: Relative Sensitivität von  $^{31}\text{P}$ -EPSI<sup>24</sup> im Vergleich zu  $^{31}\text{P}$ -CSI in Abhängigkeit von der Gradientenanstiegszeit  $t_{\text{ramp}}$ . Die rote Kurve und roten Punkte stellen den theoretischen und gemessenen Sensitivitätsverlauf für einen Echoabstand  $\tau_{\text{echo}} = 1 \text{ ms}$  dar, die schwarze Kurve und schwarzen Punkte den theoretischen und gemessenen Sensitivitätsverlauf für einen Echoabstand  $\tau_{\text{echo}} = 2 \text{ ms}$  (realisiert durch eine  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung mit  $ETS = 2$ ). Die Sensitivität von CSI hat keine Abhängigkeit von der Gradientenanstiegszeit  $t_{\text{ramp}}$  (blaue Linie).

mit  $0 \leq \kappa \leq 1$ . Der Faktor  $\kappa$  beschreibt den Einfluss der endlichen Gradientenanstiegszeiten  $t_{\text{ramp}} \neq 0$  in  $^{31}\text{P}$ -EPSI.

Um den theoretischen Sensitivitätsverlust nach Gleichung 12.2 zu validieren, wurde eine  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messreihe<sup>24</sup> fester spektraler Bandbreite  $\Delta f_{\text{spec}}$  und variierender Gradientenanstiegszeit  $t_{\text{ramp}}$  mit einer  $^{31}\text{P}$ -CSI-Messung identischer spektraler Bandbreite  $\Delta f_{\text{spec}}$  verglichen. Um die Abhängigkeit vom Echoabstand  $\tau_{\text{echo}}$  zu überprüfen, wurde zusätzlich eine  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messreihe unter Anwendung von ETS aufgenommen<sup>24</sup>.

<sup>24</sup>Gemeinsame Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 12.2: Matrix  $8 \times 8 \times 1$ , Voxelgröße  $(20 \text{ mm})^3$ ,  $T_R = 300 \text{ ms}$ ,  $\alpha = 20^\circ$ ,  $T_{\text{tot}} = 1 \text{ Minute } 22 \text{ Sekunden}$ . Es wurden 16 *Dummy Scans* und gleichmäßige k-Raum-Aufnahme angewendet. Es wurde keine NOE-Präparation angewendet. Sequenzparameter CSI:  $\Delta f_{\text{spec}} = 1000 \text{ Hz}$ , 256 spektrale Datenpunkte, 32 Mittelungen. Sequenzparameter EPSI ohne ETS:  $\Delta f_{\text{spec}} = 1000 \text{ Hz}$ , 256 spektrale Datenpunkte, 32 Mittelungen,  $t_{\text{ramp}} = [120; 190] \mu\text{s}$  - 10  $\mu\text{s}$

## 12 Optimierung der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz für funktionelle Spektroskopie

In der verwendeten  $^{31}\text{P}$ -CSI-Sequenz ist das Messgitter anders berechnet als in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz. Um eine Normierung der EPSI-Messungen zur CSI-Messung zu ermöglichen, wurde in der CSI-Messung und in den EPSI-Messungen ohne ETS /  $t_{ramp} = 120 \mu\text{s}$  und mit ETS /  $t_{ramp} = 220 \mu\text{s}$  das SNR des gesamten Messgitters nach Gleichung 9.10 bestimmt. In den übrigen EPSI-Messungen ist das SNR in der Frequenzdomäne auf die entsprechenden Messungen ohne ETS /  $t_{ramp} = 120 \mu\text{s}$  und mit ETS /  $t_{ramp} = 220 \mu\text{s}$  normiert. In diesen erfolgte eine voxelweise Berechnung des SNR in der Frequenzdomäne nach Gleichung 9.10 und Bildung des Mittelwerts über vier zentrale Voxel. Die Sensitivität wurde nach Gleichung 9.8 berechnet. Der theoretische Sensitivitätsverlauf wurde nach Gleichung 12.2 berechnet.

In Abbildung 12.2 sind die theoretische und gemessene relative Sensitivität von  $^{31}\text{P}$ -EPSI im Vergleich zu  $^{31}\text{P}$ -CSI in Abhängigkeit der Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp}$  dargestellt. Wie erwartet nimmt die Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz mit Zunahme der Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp}$  ab, und mit Zunahme des Echoabstandes  $\tau_{echo}$  zu:

$$\begin{array}{ccc} t_{ramp} \nearrow & \longrightarrow & \kappa \searrow \\ \tau_{echo} \nearrow & \longrightarrow & \kappa \nearrow \end{array}$$

Die Anwendung von ETS kann den Sensitivitätsverlust durch einen höheren Echoabstand  $\tau_{echo}$  reduzieren. Die Abweichung der Messung mit dem theoretischen Verlauf liegt vermutlich an einem leichten Frequenz-Drift während der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messreihe, was zu einem Drift der Signalintensität in den ausgewerteten Voxeln führt.

Um die höchstmögliche spektrale Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI zu gewährleisten, sollte die Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp}$  so klein wie möglich gewählt werden. Wenn es die gewünschte zeitliche Auflösung des  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Experiments erlaubt, ist die Segmentierung der spektralen Dimension auf mehrere Messungen mit geringerer spektraler Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  durch ETS ebenfalls sinnvoll. Dadurch wird die effektive Echozeit  $\tau_{echo}$  erhöht und die spektrale Sensitivität  $\psi_{EPSI}$  des Experiments gesteigert. Es muss jedoch bei der Wahl von  $t_{ramp}$  und  $\tau_{echo}$  darauf geachtet werden, dass die Gradientenstärke in Ausleserichtung  $G_{Read}$  nicht zu gering ausfällt, um Geister-Artefakte zu vermeiden (s. Abschnitt 7.2 und 11.3).

### 12.3 Anwendung der NOE-Präparation

Die Kenntnis der Abhängigkeiten der Gleichgewichtsmagnetisierung  $A_0(\alpha, T_R)$  einer Sequenz vom Anregungsflipwinkel  $\alpha$  und der Repetitionszeit  $T_R$  erlaubt die Optimierung der akkumulierten Gleichgewichtsmagnetisierung  $A_0/\sqrt{T_R}$  (im Folgenden als Sensitivität  $\Psi$  bezeichnet) aus Gleichung 10.20. Es werden im Folgenden die in Abschnitt 10.2 vorgeschlagenen Modelle für die Beschreibung der Gleichgewichtsmagnetisierungen und der

---

Schritte. Sequenzparameter EPSI mit ETS:  $\Delta f_{spec} = 1000 \text{ Hz}$ ,  $ETS = 2$ , 256 spektrale Datenpunkte, 16 Mittelungen,  $t_{ramp} = [220; 300] \mu\text{s}$  - 20  $\mu\text{s}$ -Schritte.



NOE-Kinetik der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz angewendet. Wie in Abschnitt 10.2 eingeführt, wird vom transienten Fall gesprochen, wenn keine NOE-Präparation in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz angewendet wird.

Im Vordergrund steht die Gleichgewichtsmagnetisierung der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz bei Verwendung der NOE-Präparation (Gleichung 10.72). Einsetzen in Gleichung 9.8 ergibt für die Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI bei Verwendung der NOE-Präparation folgende Gleichung:

$$\Psi_{NOE} = \frac{M_0}{\sqrt{T_R(1 - e^{-2\rho_I T_R})}} [1 - e^{-\rho_I T_R} + \eta(1 - e^{-\rho_I T_S}) + \eta' e^{-\rho_I T_S} (e^{-\rho_S T_{AQ}} - e^{-\rho_I T_{AQ}})] \quad (12.3)$$

mit den Konstanten

$$\begin{aligned} \rho_- &= \rho_I - \rho_S, \\ \eta &= \frac{\gamma_S \sigma}{\gamma_I \rho_I}, \\ \eta' &= \frac{\gamma_S \sigma}{\gamma_I \rho_-}. \end{aligned}$$

Die Beschreibung durch Gleichung 12.3 setzt die HF-Anregung mit Ernst-Winkel voraus. Dem gegenüber steht die Gleichgewichtsmagnetisierung im Fall ohne Kopplung zwischen den Spins (Gleichung 10.63). Für die Sensitivität gilt hier:

$$\Psi_{Trans} = \frac{M_0}{\sqrt{T_R(1 - e^{-2\rho_I T_R})}} [1 - e^{-\rho_I T_R}] \quad (12.4)$$

Die Beschreibung durch Gleichung 12.4 gilt ebenfalls nur für HF-Anregung mit Ernst-Winkel. Da sich herausstellt, dass Gleichung 12.4 in guter Näherung das Verhalten der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz im transienten Fall beschreibt, wird diese als  $\Psi_{Trans}$  bezeichnet, und im Folgenden für die Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz ohne NOE-Präparation angenommen.

Die vorgeschlagenen Modelle und ihre zugrunde liegenden Näherungen aus Abschnitt 10.2 sowie die Gültigkeit von Gleichung 12.3, sollen zunächst durch Simulationen der Solomon-Gleichungen (s. Abschnitt 10.2.3) und experimentelle Ergebnisse validiert werden. Anschließend können diese zur Optimierung des  $^{31}\text{P}$ -Signals durch NOE bezüglich Flipwinkel  $\alpha$  und Repetitionszeit  $T_R$  angewendet werden. Zur Validierung werden Messungen mit einer FID-Sequenz an der Referenzlösung durchgeführt, wobei die fehlende Lokalisierung die Auswertung der Messdaten erheblich vereinfacht. Die für die Validierung benötigten Relaxationsraten der Referenzlösung sowie die Methoden für ihre Bestimmung sind in Anhang C zusammengefasst.

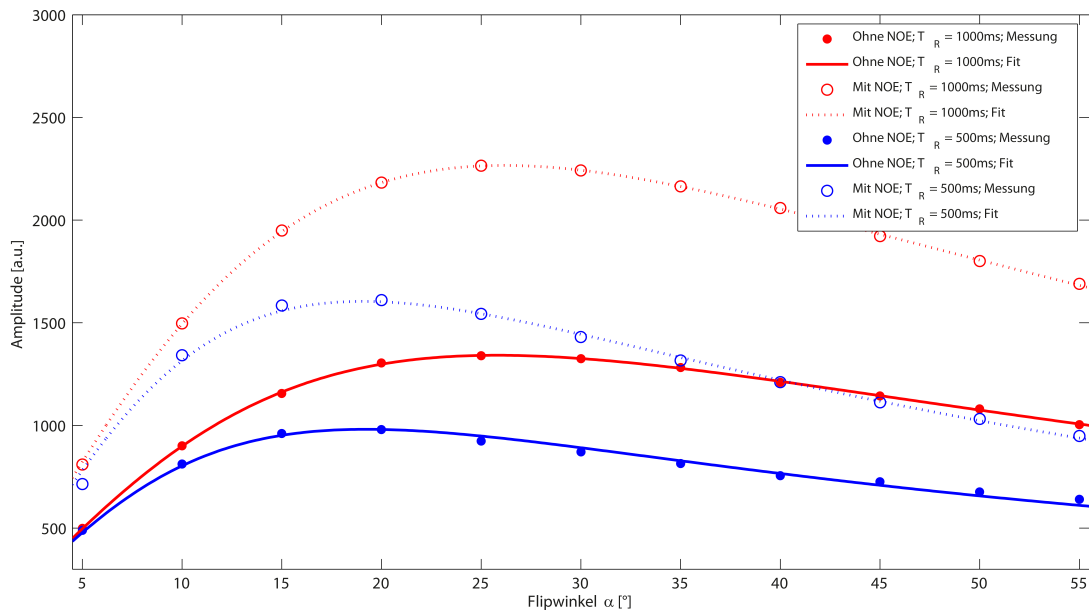


Abbildung 12.3: Experimentelle Bestimmung des Ernst-Winkels unter dem Einfluss der NOE-Präparation, für die Referenzlösung. Dargestellt ist die gemessene  $^{31}\text{P}$ -Signalintensität in Abhängigkeit vom Anregungswinkel  $\alpha$ . In Blau ist eine Messung<sup>25</sup> mit  $T_R = 500$  ms ohne (ausgefüllte Kreise) und mit Anwendung der NOE-Präparation (leere Kreise) dargestellt, in Rot eine Messung<sup>25</sup> mit  $T_R = 1000$  ms ohne (ausgefüllte Kreise) und mit Anwendung der NOE-Präparation (leere Kreise). Die durchgezogenen Linien stellen einen *Fit* nach Gleichung 10.61 an die experimentellen Daten dar.

## Einfluss der NOE-Präparation auf den Ernst-Winkel

Die Anwendung der Gleichungen 12.3 und 12.4 setzt die Kenntnis des Ernst-Winkels voraus. In Abschnitt 10.2 wurde gezeigt, dass unter Annahme schwacher dipolarer Kopplung der  $^{31}\text{P}$ -Kerne mit den Wasserprotonen, die effektive Relaxation der  $^{31}\text{P}$ -Kerne und somit insbesondere der Ernst-Winkel, im Wesentlichen nur durch die Relaxationsrate  $\rho_I$  der  $^{31}\text{P}$ -Kerne bestimmt ist. Der Ernst-Winkel unter Anwendung einer NOE-Präparation 10.71 unterscheidet sich dann nicht vom Ernst-Winkel 10.62, falls keine Kopplung zwischen den Spins besteht.

Dies wurde in einer Messreihe mit der FID-Sequenz<sup>25</sup> überprüft, in welcher der Flipwin-

<sup>25</sup>Sequenzparameter FID für die Messung in Abbildung 12.3:  $\Delta f = 1000$  Hz, 128 spektrale Datenpunkte, 32 Mittelungen,  $\alpha = [5; 55]^\circ$ -  $5^\circ$ -Schritte. Es wurden 16 *Dummy Scans* angewendet. Es wurden zwei Messungen mit  $T_R$  500 ms und 1000 ms jeweils mit und ohne Anwendung einer NOE-Präparation aufgenommen. Die Sättigungsdauer  $T_S$  der NOE-Präparation betrug 325 ms für  $T_R = 500$  ms und 825 ms für  $T_R = 1000$  ms bei konstant  $U_{Puls} = 20$  V.

kel der HF-Anregung variiert wurde, um den optimalen Flipwinkel zu bestimmen. Die Messreihe wurde jeweils mit und ohne Anwendung der NOE-Präparation und für zwei Repetitionszeiten  $T_R$  durchgeführt. Der theoretische Ernst-Winkel mit Relaxationsrate  $\rho_I$  der Referenzlösung (C.9) ist für die Messung mit  $T_R = 500$  ms  $\alpha_{Ernst} = 17,2^\circ$  und für die Messung mit  $T_R = 1000$  ms  $\alpha_{Ernst} = 24^\circ$ .

Abbildung 12.3 zeigt neben den Messdaten auch einen *Fit* nach Gleichung 10.61 an diesen Messdaten. Die *Fits* ergeben für die Messung mit  $T_R = 1000$  ms einen optimalen Winkel von  $\alpha_{Ernst} \approx 26^\circ$ , und für die Messung mit  $T_R = 500$  ms einen optimalen Winkel von  $\alpha_{Ernst} \approx 19^\circ$ , unabhängig von der NOE-Präparation. Der gemessene Ernst-Winkel stimmt somit gut mit dem erwarteten Ernst-Winkel überein, unabhängig davon, ob eine NOE-Präparation in der Messung benutzt wurde oder nicht. Dies deutet darauf hin, dass die in Abschnitt 10.2 gemachten Näherungen bei schwacher dipolarer Kopplung gültig sind. Es kann daher allgemein Gleichung 10.64

$$\alpha_{Ernst} = \arccos e^{-\rho_I T_R}$$

bei Kenntnis der Relaxationsrate  $\rho_I$  zur Berechnung des Ernst-Winkels in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz benutzt werden. Die in Tabelle 4.2 angegebenen Relaxationsraten für  $\rho_I$  können für die Berechnung des Ernst-Winkels *in vivo* verwendet werden.

Aus Abbildung 12.3 wird auch deutlich, dass eine Anregung mit leicht geringerem oder höherem Winkel als dem Ernst-Winkel, zu keinem großen SNR-Verlust führt. Dies kann ausgenutzt werden, wenn der optimale Anregungswinkel für eine Gruppe von  $^{31}\text{P}$ -Kernen mit vergleichbaren Relaxationsraten  $\rho_I$  bestimmt werden soll.

## Sensitivität der NOE-Präparation - Vergleich der Simulationen mit den Modellen

Um die Gültigkeit von Gleichung 12.3 zu überprüfen, wurde diese zunächst mit den entsprechenden Simulationen der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz nach Abschnitt 10.2.3 bei sehr hoher Anzahl an Iterationen ( $X \geq 500$ ) für verschiedene willkürlich gewählte Parameter (z.B. realistische Relaxationsraten) verglichen. In der Simulation wurde immer eine HF-Anregung mit Ernst-Winkel nach Gleichung 10.64 angenommen. Die simulierte Sensitivität stimmte dabei hervorragend mit der Sensitivität nach Gleichung 12.3 überein (Abweichung  $< 1\%$ ). Gleichung 12.3 scheint somit die Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz mit NOE-Präparation korrekt zu modellieren.

Für die Gleichgewichtsmagnetisierung der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz im transienten Fall wurde in Abschnitt 10.2 keine analytische Lösung angegeben. Ihre Berechnung erwies sich wegen einer doppelten Rekursion als aufwendig, ohne dass neue Erkenntnisse über die Dynamik der Spin-Systeme zu erwarten waren. Dies wurde durch entsprechende Simulationen auch bestätigt. Der transiente Fall wird daher im Folgenden nur simuliert (HF-Anregung mit Ernst-Winkel). Ein Vergleich der simulierten Sensitivitäten mit der modellierten Sensitivität nach Gleichung 12.4 macht deutlich, dass beide eine vergleichbare Abhängigkeit vom Flipwinkel  $\alpha$  und der Repetitionszeit  $T_R$  aufweisen, die Sensitivität im

## 12 Optimierung der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz für funktionelle Spektroskopie

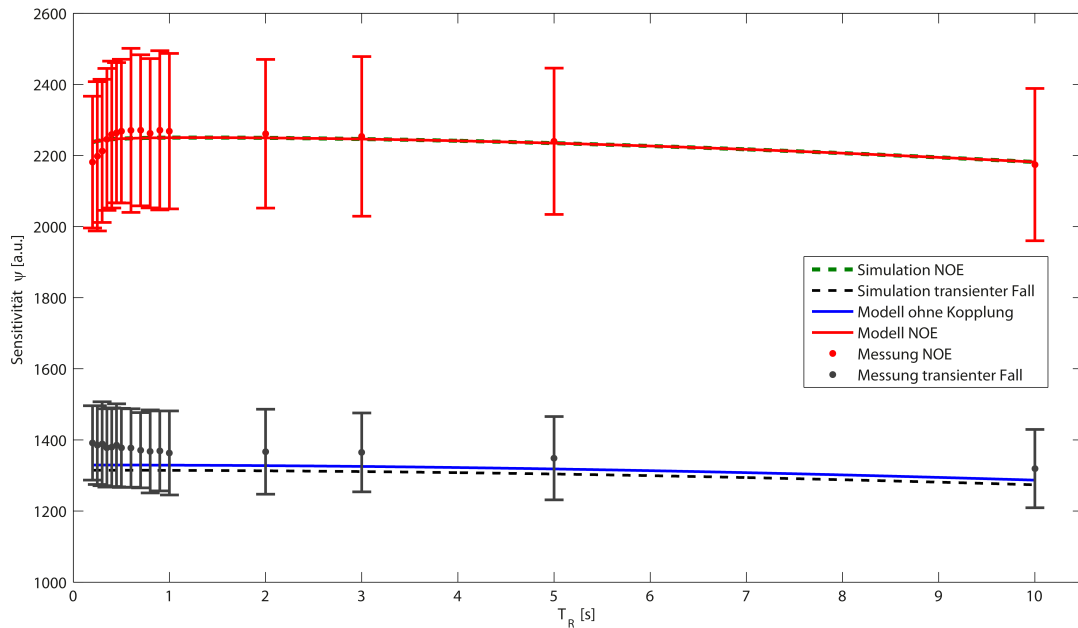


Abbildung 12.4: Vergleich von simulierter<sup>26</sup>, modellierter (nach Gleichungen 12.3 und 12.4) und gemessener<sup>27</sup> Sensitivität  $\Psi_{NOE}$  unter Anwendung der NOE-Präparation und  $\Psi_{Trans}$  im transienten Fall in Abhängigkeit der Repeitionszeit  $T_R$ , für die Referenzlösung. Die rote und grüne Kurve sind überlagert.

simulierten transienten Fall jedoch kleiner ist. Die daraus folgende effektive Reduktion der Gleichgewichtsmagnetisierung ist allerdings plausibel, da durch Anregung des  $^{31}\text{P}$ -Spin-Systems transiente NOE-Effekte auf dem  $^1\text{H}$ -Spin-System induziert werden, die zu einer Erhöhung der  $^1\text{H}$ -Signalintensität führen, jedoch auch die Gleichgewichtsmagnetisierung des  $^{31}\text{P}$ -Spin-Systems reduzieren. Ein entsprechendes Verhalten wird auch experimentell beobachtet, z.B. in FID-Messreihen mit Repeitionszeiten  $T_R < 8/\rho_I$ . Da die dipolare Kopplung zwischen  $^{31}\text{P}$ -Kernen und den Wasserprotonen relativ schwach ist, ist die Abweichung der Simulation zu Gleichung 12.4 relativ gering. Deshalb kann als Lösung für die Sensitivität im transienten Fall in grober Näherung  $\Psi_{Trans}$  nach Gleichung 12.4 verwendet werden.

In Abbildung 12.4 sind exemplarisch die Sensitivitäten nach den Gleichungen 12.3 und 12.4 mit den entsprechend simulierten Sensitivitäten<sup>26</sup> für HF-Anregung mit Ernst-Winkel und die Relaxationsraten der Referenzlösung C.9 bis C.11 in Abhängigkeit der Repeti-

<sup>26</sup>Parameter für die Simulation in Abbildung 12.4:  $M_0 = 6250$ ,  $\gamma_I = 17,251$ ,  $\gamma_S = 42,577$ , Anregung des I-Spins mit Ernst-Winkel,  $T_{AQ} = 0,15$  (in s), Zeitschritt für Entwicklung der Magnetisierung  $\Delta t = 0,001$  (in s), 500 Iterationen pro  $T_R$ , simuliert für  $T_R = 0,2 - 10$  s und die Relaxationsraten der Referenzlösung C.9 bis C.11. In der Simulation mit NOE-Präparation gilt:  $T_S = T_R - T_{AQ}$ .

tionszeit  $T_R$  dargestellt. Weitere Parameter, wie z.B.  $T_{AQ}$ , wurden so gewählt, dass diese mit den Parametern der im nächsten Abschnitt durchgeführten Messung übereinstimmen. Wie aus Abbildung 12.4 deutlich wird, werden die oben erwähnten Sachverhalte zwischen den Simulationen und Modellen gut wiedergegeben.

Die in Abschnitt 10.2 vorgeschlagenen Modelle stimmen gut mit den entsprechenden Simulationen der Solomon-Gleichungen für die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz überein. Die Gleichungen 12.3 und 12.4 spiegeln somit das erwartete Verhalten der Sensitivität in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz wider.

## Sensitivität der NOE-Präparation - Vergleich der Messungen mit den Modellen

Zuletzt werden die Modelle noch mit dem Experiment verglichen. Dazu wurde eine Messreihe an der Referenzlösung mit der FID-Sequenz<sup>27</sup> sowohl mit als auch ohne Anwendung einer NOE-Präparation in Abhängigkeit von der Repetitionszeit  $T_R$  durchgeführt. In der Messreihe wurde immer mit dem Ernst-Winkel nach Gleichung 10.64 angeregt. Die Anzahl verwendeter Signalmittelungen wurde so angepasst, dass jede Messung die gleiche Gesamtmessdauer  $T_{tot} = 2$  Minuten besitzt. Um möglichst nahe an der Gleichgewichtsmagnetisierung zu messen, wurde eine hohe Anzahl an *Dummy Scans* verwendet, die von der eingestellten Repetitionszeit  $T_R$  abhängt. Um für jede Messung die gleichen Anfangsbedingungen zu gewährleisten (thermisches Gleichgewicht), wurde nach jeder Messung eine Pause von 60 s eingebaut.

Die gemessene Sensitivität mit und ohne Anwendung der NOE-Präparation ist in Abbildung 12.4 mit den entsprechend simulierten Sensitivitäten und Modellen überlagert. Es wird ersichtlich, dass die gemessene mit der modellierten Sensitivität in beiden Fällen weitestgehend übereinstimmt. Ein Grund für Abweichungen ist vermutlich, dass bei kurzer Repetitionszeit  $T_R$  der Gleichgewichtszustand erst nach einer größeren Anzahl an HF-Anregungen erreicht wird als durch die Sequenzparameter gegeben ist. Des Weiteren wird die Bedingung  $S_z = 0$  zum Aufbau des TOE nicht sofort erreicht, sondern erst nach einer kurzen Vorsättigungsphase. Deshalb ist die tatsächliche Sättigungszeit zum Aufbau des TOE effektiv kürzer als die nominelle Sättigungszeit  $T_S$ .

Die experimentellen Ergebnisse stimmen weitestgehend mit den Erwartungen aus den Modellen aus Abschnitt 10.2 überein. Die durchgeführten Näherungen im Fall schwacher Kopplung, die entsprechenden Modelle, und die Verwendung von  $\Psi_{NOE}$  (Gleichung 12.3) und  $\Psi_{Trans}$  (Gleichung 12.4) zur Optimierung der Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz sind daher zulässig.

Die optimale Repetitionszeit  $T_R$  der  $^{31}\text{P}$ -EPSI mit NOE-Präparation *in vivo* lässt sich unter

<sup>27</sup>Sequenzparameter FID für die Messreihe in Abbildung 12.4:  $\Delta f = 1000$  Hz, 128 spektrale Datenpunkte. Dies entspricht  $T_{AQ} = 128$  ms, unter Berücksichtigung von Spoiler-Gradienten und Pausen  $T_{AQ,eff} \approx 150$  ms. Die Anzahl an *Dummy Scans* variierte je nach  $T_R$ .  $T_R$  wurde von 0,2 s bis 10 s variiert und die Anzahl an Mittelungen entsprechend von 12 bis 600 angepasst, um für jede Messung eine Gesamtmessdauer von  $T_{tot} = 2$  Minuten zu erhalten.  $\alpha$  wurde je nach  $T_R$  von  $11^\circ$  bis  $66^\circ$  variiert (Ernst-Winkel). Es wurde je eine Messreihe mit und ohne Anwendung einer NOE-Präparation aufgenommen. Bei Anwendung der NOE-Präparation gilt:  $T_S = T_R - T_{AQ,eff}$  für jede Messung bei konstant  $U_{Puls} = 15$  V.

Verwendung der bekannten Relaxationsraten (s. Tabelle 4.2) in Gleichung 12.3 ermitteln. Für  $\Psi_{NOE}$  konnte kein analytisches Maximum ermittelt werden, weshalb immer nur eine Abschätzung des Optimums anhand des Kurvenverlaufs durchgeführt wurde. Voraussetzung für die optimale Verstärkung ist, dass die Sättigungszeit  $T_S$  maximal eingestellt wird. Für die *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -Relaxationsraten ergibt sich ein breites Plateau, in dem sich die Sensitivität nicht drastisch ändert. Daher können zur Reduktion der Gesamtmessdauer von  $^{31}\text{P}$ -EPSI prinzipiell auch kleinere  $T_R$  gewählt werden, ohne große Sensitivitätsverluste zu erleiden. Damit die Bedingung  $S_z = 0$  für einen gewissen Zeitraum erfüllt ist, sollte  $T_S$ , und demnach  $T_R$ , jedoch nicht zu kurz gewählt werden. Soll  $^{31}\text{P}$ -EPSI ohne NOE-Präparation verwendet werden, ergibt sich die maximale Sensitivität  $\Psi_{Trans}$  für die kleinstmögliche Repetitionszeit  $T_R$ .

## 12.4 Optimierung der Sequenzparameter

Die in diesem Kapitel durchgeführten Messungen legen nahe, dass die in Kapitel 10 beschriebenen theoretischen Modelle weitestgehend gültig sind und somit zur Optimierung der spektralen Sensitivität von  $^{31}\text{P}$ -EPSI verwendet werden können. Es können vier Kernaussagen zu den Modellen bezüglich der Optimierung der Sequenzparameter der  $^{31}\text{P}$ -EPSI gemacht werden:

- Die Segmentation der spektralen Dimension durch Anwendung von *Echo Train Shifting* kann vorteilhaft sein. Dadurch erhöht sich zwar die Gesamtmessdauer einer einzelnen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung, allerdings wird auch die rekonstruierte, spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  erhöht und es werden mehr (ungewichtete) Mittelungen aufgenommen. ETS kann effektiv den Sensitivitätsverlust  $\kappa$  durch die Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp}$  reduzieren.
- Ohne Anwendung der NOE-Präparation ergibt sich die optimale spektrale Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI aller Resonanzen für die kleinstmögliche Repetitionszeit  $T_R$ .
- Bei Anwendung der NOE-Präparation ergibt sich die optimale spektrale Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI einzelner Resonanzen für eine zu bestimmende Sättigungszeit  $T_S$ . Die optimale Repetitionszeit  $T_R$  ist somit nicht minimal und hängt von den Relaxationsraten der Resonanzen ab.
- Unabhängig von der NOE-Präparation ergibt sich die optimale spektrale Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI einzelner Resonanzen für HF-Anregung mit ihrem Ernst-Winkel nach Gleichung 10.71:  $\alpha_{Ernst} = \arccos e^{-\rho_1 T_R}$ .

Die Optimierung der Sequenzparameter für die hier implementierte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz erfolgt unter Analyse von Gleichung 10.20 und Verwendung der Relaxationsraten aus [22] (s. Tabelle 4.2). Die folgenden  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen *in vivo* in Kapitel 13 und 14 wurden für funktionelle Spektroskopie optimiert. Um die hierfür benötigten kurzen Gesamtmessdauern  $T_{tot}$  zu realisieren, muss die Repetitionszeit  $T_R$  entsprechend gering gewählt werden. Die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren sind folglich immer stark  $T_1$ -gewichtet. Deshalb können nie

für alle Resonanzen gleichzeitig optimale Sequenzparameter gewählt werden, höchstens für eine Gruppe von Resonanzen mit vergleichbaren Relaxationsraten.

Die Maximierung der Sensitivität  $\psi_{EPSI}$  erfolgt durch Maximierung der einzelnen Terme in Gleichung 10.20:

- Die Anwendung der NOE-Präparation führt zu einer deutlichen Verstärkung des  $^{31}\text{P}$ -Signals. Die Maximierung des Terms  $\frac{A_0}{\sqrt{T_R}}$  erfolgt daher unter Analyse von Gleichung 12.3.
- Die Optimierung des Terms  $\frac{T_2^*}{\sqrt{T_{AQ}}} \left[ 1 - e^{-T_{AQ}/T_2^*} \right]$  erfolgt wie in Abschnitt 10.1 erwähnt. Da die funktionellen *In-vivo*-Messungen ein geringes SNR aufweisen, wird ein Gauß-Filter auf die Daten in der Zeitdomäne angewendet. Die verwendete Aufnahmedauer  $T_{AQ}$  wird auf mindestens  $1,5 \cdot T_2^*$  festgelegt.
- Der Präparationsfaktor  $V$  aus Gleichung 10.20 wird in  $^{31}\text{P}$ -EPSI maximal, in dem die Dauer der Phasenkodierung so kurz wie möglich gehalten wird. Es erweisen sich je nach gewählten Parametern für die Schichtselektion Phasenkodierdauern von 500  $\mu\text{s}$  bis 800  $\mu\text{s}$  als geeignet.

Die minimale Voxelgröße in den  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Experimenten ergibt sich aus dem SNR, welches für eine zuverlässige Quantifizierung der  $^{31}\text{P}$ -Spektren benötigt wird.

Der folgende Ablauf zur Optimierung von zu untersuchenden Resonanzen erweist sich als praktikabel:

1. Wahl der zu optimierenden Resonanz bzw. Resonanzen mit möglichst ähnlichen Relaxationsraten
2. Grobe Wahl der benötigten Aufnahmedauer  $T_{AQ} \geq 1,5 \cdot T_2^*$ . Ausschlaggebend ist hier die Resonanz mit der höchsten  $T_2^*$ -Relaxationszeit. Dadurch ist die spektrale Auflösung  $\Delta\nu$  des  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Experiments festgelegt.
3. Wahl der Repetitionszeit  $T_R$  durch Optimierung von Gleichung 12.3 unter Verwendung der Relaxationsraten und der Aufnahmedauer  $T_{AQ}$
4. Wahl des optimalen Flipwinkels  $\alpha$  für die HF-Anregung nach Gleichung 10.71
5. Wahl der Anzahl an Segmenten  $S$  für eine gewünschte spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  bei Anwendung von ETS und Minimierung der Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp}$  der Auslesegradienten für eine gegebene räumliche Auflösung  $\Delta x$  (ohne spektrale Geister-Artefakte einzuführen).

Im letzten Schritt wird der Sensitivitätsverlust  $\kappa$  von  $^{31}\text{P}$ -EPSI gegenüber  $^{31}\text{P}$ -CSI nach Gleichung 12.2 eingestellt. Dieser stellt einen Kompromiss zwischen minimaler Messdauer  $T_{tot}$  und erreichbarer spektraler Sensitivität  $\psi_{EPSI}$  dar. Die erreichbare Reduktion der Messdauer von  $^{31}\text{P}$ -EPSI gegenüber  $^{31}\text{P}$ -CSI wird über den Faktor  $\beta = T_{tot,CSI}/T_{tot,EPSI}$

## 12 Optimierung der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz für funktionelle Spektroskopie

ausgedrückt, für den gilt:

$$\beta = \frac{N_x}{S} \quad (12.5)$$

Je höher die Anzahl an Punkten in Ausleserichtung  $N_x$  ist bzw. je weniger Segmente  $S$  in der spektralen Dimension aufgenommen werden müssen, desto stärker fällt die Verbesserung der zeitlichen Auflösung für funktionelle  $^{31}\text{P}$ -EPSI aus.



# 13 Funktionelle $^{31}\text{P}$ -EPSI der Wadenmuskulatur

Die Reduktion der Gesamtmessdauer bei Verwendung von EPSI erlaubt es lokalisierte Spektren mit hoher zeitlicher Auflösung aufzunehmen, und macht somit funktionelle Spektroskopie möglich. Aufgrund der hohen Konzentrationen an Metaboliten des Energiestoffwechsels wie PCr und ATP, eignet sich Muskelgewebe hervorragend dafür funktionelle Spektroskopie mittels  $^{31}\text{P}$ -EPSI zu untersuchen. Dazu wurden die Sequenzparameter von  $^{31}\text{P}$ -EPSI zunächst für die Detektion entsprechender Metaboliten optimiert, und anschließend im Rahmen einer Muskelbelastungsstudie angewendet. Bis auf eine Vergleichsmessung mit der Oberflächenspule, wurden alle Messungen in diesem Kapitel an der Kopfspule durchgeführt.

## 13.1 $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie an der Wadenmuskulatur

Vor der Optimierung der Sequenzparameter für  $^{31}\text{P}$ -EPSI, muss zunächst geklärt werden, welche Metaboliten ein ausreichendes SNR liefern und sich überhaupt für eine  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung eignen. Im Folgenden soll der Fokus auf Metaboliten gelegt werden, die in direktem Zusammenhang mit dem Energiemetabolismus stehen.

Abbildung 13.1 zeigt exemplarisch das mit einer FID-Sequenz<sup>28</sup> gemessene  $^{31}\text{P}$ -Spektrum der Wade eines Probanden. Da unlokalisiert mit der Kopfspule aufgenommen wurde, ist das  $^{31}\text{P}$ -Spektrum des gesamten sensitiven Volumens der Spule dargestellt. Wie erwartet liefert die PCr-Resonanz die höchste Signalintensität, gefolgt von den ATP-Resonanzen. Die  $\text{P}_i$ - und GPC-Resonanz sind ebenfalls eindeutig detektierbar. Da GPC keine direkte

<sup>28</sup>FID-Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 13.1:  $T_R = 500 \text{ ms}$ ,  $\alpha = 25^\circ$ ,  $\Delta f = 8000 \text{ Hz}$ , 2048 spektrale Datenpunkte, 128 Mittelungen. Mit Anwendung einer NOE-Präparation.

Tabelle 13.1: Maximale Signalverstärkung  $\eta_{max}$  und verwendete Relaxationsraten  $\rho_I$  und  $\sigma_{IS}$  der  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -NOE-Kinetik der Wadenmuskulatur. Tabellenausschnitt aus [22].

Metabolit	$\eta_{max}$	$\rho_I [s^{-1}]$	$\sigma_{IS} [s^{-1}]$
PCr	0,292	0,216	0,0286
$\text{P}_i$	0,381	0,192	0,0300
$\gamma$ -ATP	0,262	0,236	0,0278

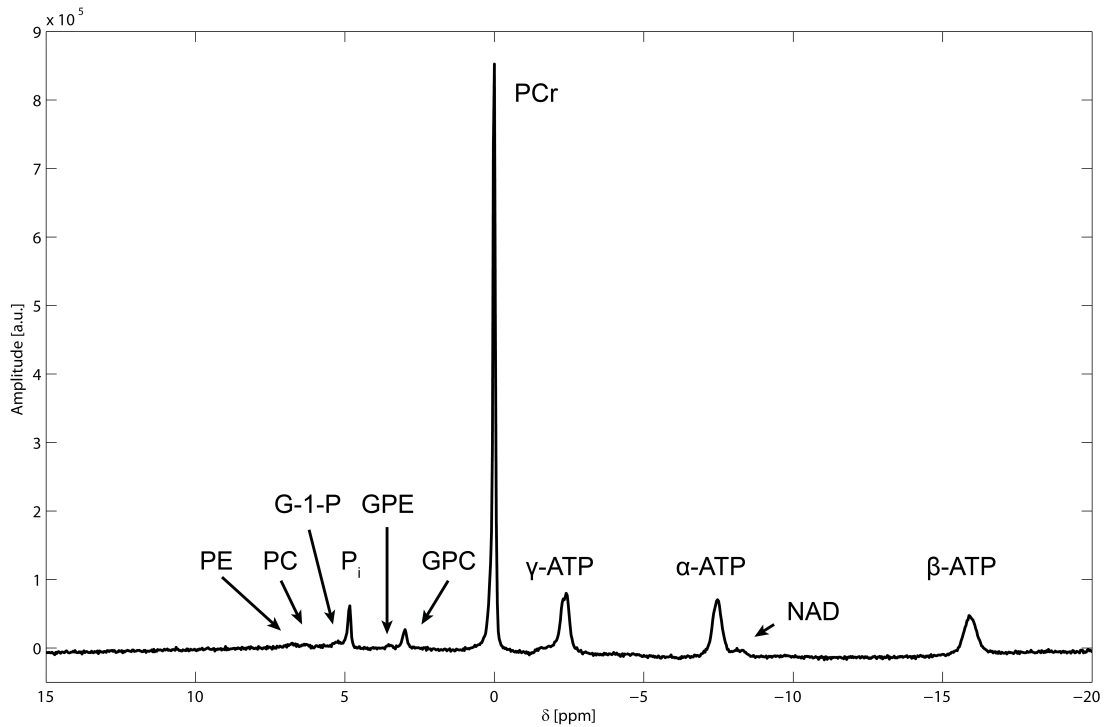
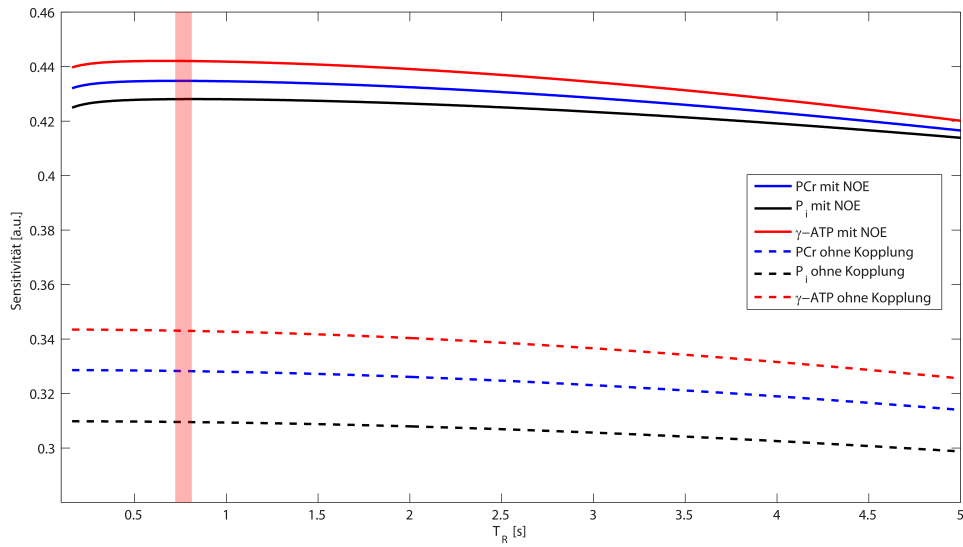


Abbildung 13.1: Unlokalisierendes  $^{31}\text{P}$ -Spektrum der Wadenmuskulatur eines Probanden, aufgenommen mit einer FID-Sequenz<sup>28</sup>. Es wurde keine Nachbearbeitung angewendet.

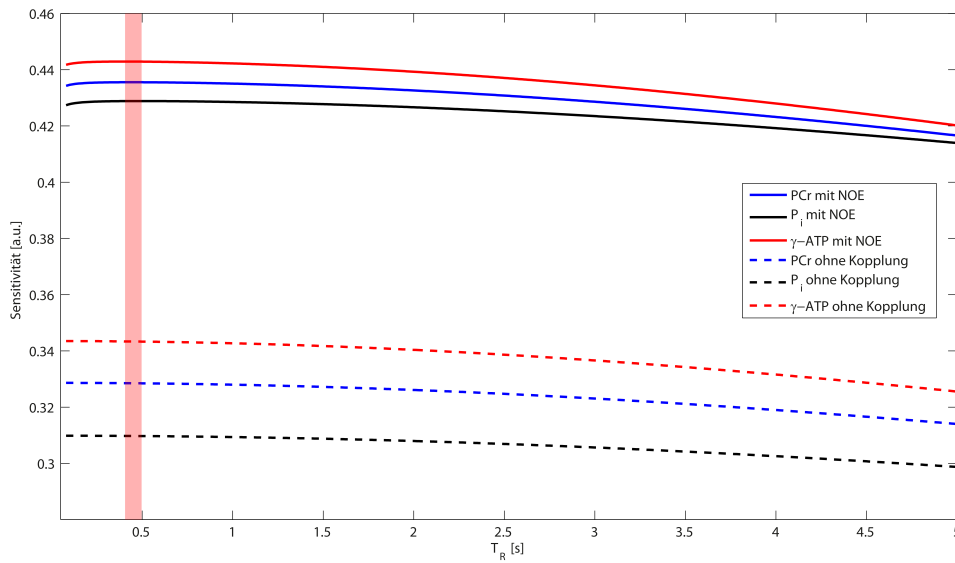
Rolle im Energiemetabolismus spielt, muss keine Optimierung dieser Resonanz erfolgen. Die zuverlässige Detektion von  $\text{P}_i$  ist jedoch sinnvoll, da hierdurch eine zuverlässige pH-Wert-Bestimmung ermöglicht wird. Weitere im Spektrum angedeutete Metaboliten (wie z.B. PE/PC) spielen bei der Optimierung der Sequenz keine große Rolle, da diese in lokalisierten Messungen nicht zuverlässig detektierbar sind. Die leicht angedeutete *Baseline* ist in lokalisierten Spektren aufgrund des sehr schnellen Signalzerfalls während der Phasenkodierung nicht detektierbar.

$^{31}\text{P}$ -Spektren, wie in Abbildung 13.1 dargestellt, weisen eine starke Linienverbreiterung auf, da hier die  $B_0$ -Verteilung des gesamten Messvolumens einbezogen ist. In lokalisierten Messungen können jedoch auch die Metaboliten mit geringem SNR sichtbar werden, da die  $B_0$ -Verteilung über einzelne Voxel kleiner ausfallen kann und dadurch die  $T_2^*$ -Relaxationszeit dieser Metaboliten höher ist. Dieser Effekt kann auch auftreten, obwohl keine Optimierung der Sequenzparameter auf diese Metaboliten erfolgte und muss bei der Beurteilung der Spektren bezüglich Geister- und Alias-Artefakte berücksichtigt werden. Die Optimierung der Sequenzparameter der  $^{31}\text{P}$ -EPSI für Messungen an der Wadenmuskulatur wurde deshalb für PCr,  $\text{P}_i$  und  $\gamma$ -ATP anhand der bekannten Relaxationsraten der Wadenmuskulatur (s. Tabelle 13.1) durchgeführt. Für die Relaxationsrate der Wasserprotonen wurde nach [40]  $\rho_S = 1/T_1 \approx 0,5376 \text{ s}^{-1}$  angenommen. In Abbildung 13.2 sind

### 13.1 $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie an der Wadenmuskulatur



(a)  $T_{AQ} = 150$  ms



(b)  $T_{AQ} = 70$  ms

Abbildung 13.2: Sensitivität in Abhängigkeit der Repetitionszeit  $T_R$  nach Gleichung 12.3 und 12.4 für die Messung von PCr,  $\text{P}_i$  und  $\gamma\text{-ATP}$  an der Wadenmuskulatur (Relaxationsraten s. Tabelle 13.1). Dargestellt ist der Sensitivitätsverlauf für zwei verschiedene Aufnahmezeiten  $T_{AQ}$ . Der rote Balken indiziert den Bereich der Repetitionszeiten, in dem die Sensitivität für diese Metaboliten optimal ist.

die Sensitivitätsverläufe mit und ohne NOE-Präparation nach Gleichung 12.3 und 12.4 der drei Metaboliten für zwei verschiedene Aufnahmezeiten  $T_{AQ}$  dargestellt. Wie erwartet ergibt sich ein Sensitivitätsgewinn von ungefähr 30 - 35% für diese Metaboliten bei Anwendung einer NOE-Präparation. Zu beachten ist, dass die maximale Sensitivität für jeden Metaboliten aufgrund verschiedener longitudinalen Relaxationsraten  $\rho_I$  bei verschiedenen Anregungswinkeln erreicht wird. Aus Abbildung 13.2 wird ersichtlich, dass bei den gegebenen Relaxationsraten die optimale Sensitivität über einen sehr breiten Bereich von  $T_R$  verteilt ist. Dadurch können Überlappungsbereiche optimaler Sensitivitäten der verschiedenen Metaboliten entdeckt und ausgenutzt werden (solange die optimalen Anregungswinkel nicht zu stark abweichen). Daneben kann durch dieses breite Optimum auch die Repetitionszeit  $T_R$  kürzer gewählt werden, um die Gesamtmessdauer zu reduzieren ohne große Sensitivitätsverluste zu erleiden. So kann bei Messungen mit  $T_{AQ} = 150$  ms die Repetitionszeit bis auf  $T_R = 300$  ms, bei noch kürzeren Messdauern, wie z.B.  $T_{AQ} = 70$  ms, bis auf  $T_R = 200$  ms, gesenkt werden.

## 13.2 Vergleich von $^{31}\text{P}$ -EPSI mit $^{31}\text{P}$ -CSI

Es ist zunächst unklar, inwiefern sich die Heterogenität von biologischem Gewebe auf eine Messung mit  $^{31}\text{P}$ -EPSI auswirkt, und ob sich die Gradientenschaltungen *in vivo* ebenso verhalten wie in Modellmessungen. Lokale  $B_0$ -Inhomogenitäten innerhalb verschiedener Areale der Wadenmuskulatur sowie eine Abweichung der im Gewebe anliegenden Gradienten zu den erwarteten Gradienten, können zu Geister-Artefakten in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung führen. Um einen möglichen Einfluss des Wadengewebes auf die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung beurteilen zu können, wird  $^{31}\text{P}$ -EPSI mit  $^{31}\text{P}$ -CSI verglichen. Bei diesen Vergleichsmessungen wurde mit einer hohen spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  gearbeitet, um Alias-Artefakte weitestgehend auszuschließen.

Um nahe an einer realistischen Anwendung zu bleiben, wurde die Messzeit möglichst kurz gehalten. Eine Repetitionszeit von  $T_R = 300$  ms stellt sich nach Abschnitt 13.1 als praktikabel heraus. Für dieses  $T_R$  sind die berechneten Ernst-Winkel für PCr,  $P_i$  und  $\gamma$ -ATP:  $\alpha_{PCr} = 20,4^\circ$ ,  $\alpha_{P_i} = 19,3^\circ$  und  $\alpha_\gamma = 21,3^\circ$ . Die Wahl von  $\alpha = 20^\circ$  zur Optimierung der Sequenz liegt daher nahe.

In Abbildung 13.3 sind repräsentativ die mit CSI und EPSI<sup>29</sup> gemessenen  $^{31}\text{P}$ -Spektren aus einem  $(15 \text{ mm})^2 \times 30 \text{ mm}$  großen Voxel des *Musculus Gastrocnemius Medialis* eines gesunden Probanden dargestellt. Die Messdauer betrug in beiden Fällen 2 Minuten 37 Sekunden. Die mit  $^{31}\text{P}$ -CSI und  $^{31}\text{P}$ -EPSI gemessenen  $^{31}\text{P}$ -Spektren stimmen sehr gut überein. In der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung fallen keine schwerwiegenden Artefakte auf, es finden sich höchstens Anzeichen auf leichte spektrale Geister-Artefakte. Vorkommende Intensitätsunterschiede einzelner Voxel zwischen beiden Sequenzen sind durch die unter-

<sup>29</sup>Gemeinsame Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 13.3: Matrix  $16 \times 16 \times 1$ , Voxelgröße  $(15 \text{ mm})^2 \times 30 \text{ mm}$ ,  $T_R = 300$  ms,  $\alpha = 20^\circ$ , 8 Mittelungen,  $T_{tot} = 2$  Minuten 37 Sekunden. Es wurden 10 *Dummy Scans*, gewichtete k-Raum-Aufnahme und eine NOE-Präparation mit  $T_S = 166$  ms bei konstant  $U_{Puls} = 15$  V angewendet. CSI:  $\Delta f_{spec} = 4808$  Hz, 512 spektrale Datenpunkte. EPSI:  $\Delta f_{spec} = 4816$  Hz,  $ETS = 8$ , 512 spektrale Datenpunkte,  $t_{ramp} = 120$   $\mu\text{s}$ .

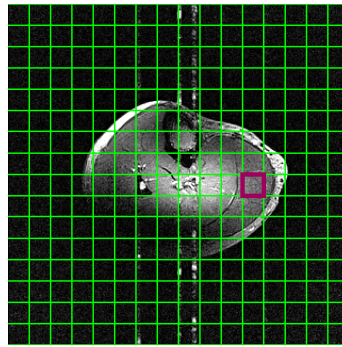
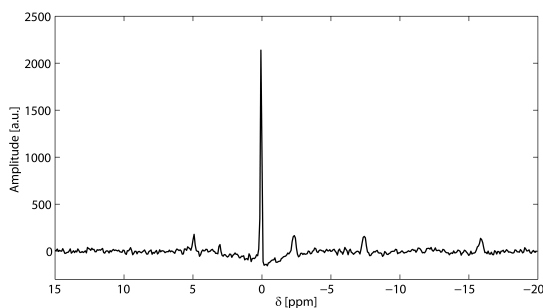
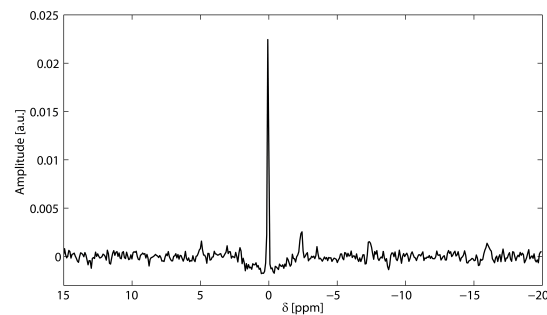
(a)  $^1\text{H}$ -Bild und  $^{31}\text{P}$ -Messgitter(b)  $^{31}\text{P}$ -CSI(c)  $^{31}\text{P}$ -EPSI

Abbildung 13.3: Vergleich der lokalisierten  $^{31}\text{P}$ -Spektren der Wadenmuskulatur eines Probanden, aufgenommen mit der  $^{31}\text{P}$ -CSI- und  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>29</sup>. In (a) ist die Überlagerung des  $^{31}\text{P}$ -Messgitters mit einem morphologischen  $^1\text{H}$ -Bild abgebildet. Das Spektrum des in (a) indizierten Voxels der  $^{31}\text{P}$ -CSI-Sequenz ist in (b) dargestellt, das der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz in (c). Auf die Spektren wurde ein Gauß-Filter (Breite  $b = 22$  Hz) in der Zeitdomäne und ein räumlicher Hamming-Filter angewendet.

schiedliche Berechnung der Messgitter innerhalb der Sequenzen bedingt.

Wie erwartet ist jedoch das SNR in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung bei gleicher Messdauer geringer. Ein Grund hierfür ist der Sensitivitätsverlust durch die Gradientenanstiegszeiten  $t_{\text{ramp}}$ . Nach Gleichung 12.2 beträgt dieser SNR-Verlust bei den verwendeten Sequenzparametern knapp 16%. Ein weiterer Grund ist die abweichende k-Raum-Gewichtung. Da in der CSI-Sequenz die Aufnahmegewichtung in zwei Dimensionen durchgeführt wird (statt wie bei  $^{31}\text{P}$ -EPSI in nur einer Dimension), erhält das k-Raum-Zentrum bei gleicher Anzahl Mittelungen ein stärkeres Gewicht (besonders bei Anwendung von ETS im Falle von  $^{31}\text{P}$ -EPSI), was effektiv einer Sensitivitätssteigerung von  $^{31}\text{P}$ -CSI entspricht. Ein signifikanter SNR-Verlust aufgrund von Geister-Artefakten scheint in dieser Messung nicht aufzutreten. Die Summierung der Echozüge sollte ebenfalls keinen großen Einfluss auf den SNR-Verlust haben, da die Phasenkorrektur der einzelnen Echozüge durch ihr hohes SNR zuverlässig funktioniert.

Dieser Vergleich zeigt deutlich, dass am Muskelgewebe keine starken Geister-Artefakte

bei Messungen mit  $^{31}\text{P}$ -EPSI auftreten. Ebenso hält sich der SNR-Verlust der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik in Grenzen. Schlussfolgernd lässt sich festhalten, dass  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen an der Wadenmuskulatur problemlos durchführbar sind.

## Sensitivitätsgewinn bei Messungen mit der Oberflächenspule

Da die Wadenmuskulatur gut mit der Oberflächenspule gemessen werden kann, wurde überprüft, wie groß der Sensitivitätsgewinn für  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen mit dieser Spule ist. In Abbildung 13.4 werden repräsentativ die mit  $^{31}\text{P}$ -EPSI<sup>30</sup> gemessenen  $^{31}\text{P}$ -Spektren, jeweils bei Verwendung der Kopfspule und Oberflächenspule, aus einem  $(9,5 \text{ mm})^2 \times 30 \text{ mm}$  großen Voxel aus dem *Musculus Gastrocnemius Medialis* eines gesunden Probanden miteinander verglichen. Die Messdauer der Sequenz betrug 4 Minuten 51 Sekunden. Die Oberflächenspule wurde für die entsprechende Messung über dem *Musculus Gastrocnemius Medialis* positioniert. Das dargestellte Voxel wurde so gewählt, dass es im sensitiven Volumen der Oberflächenspule liegt.

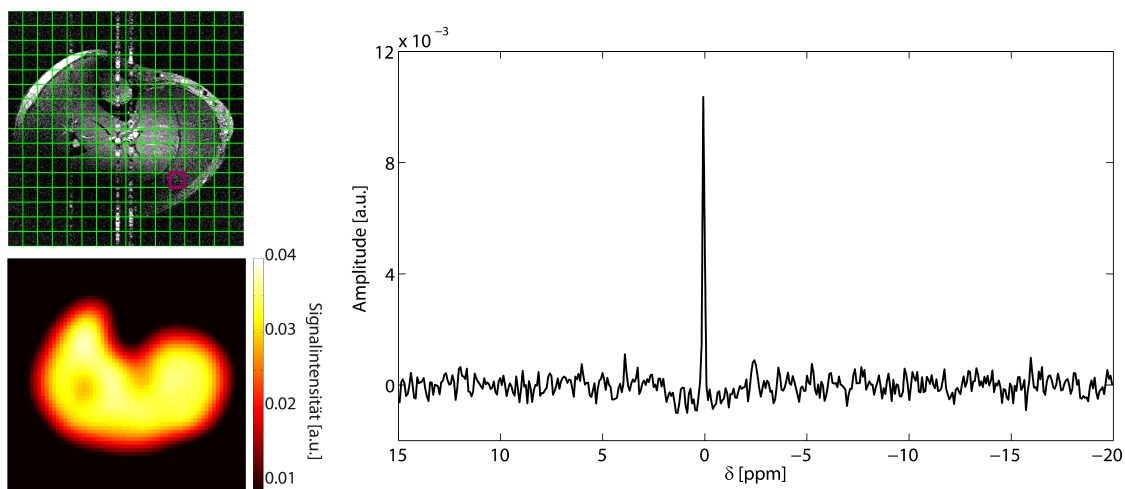
Der Vergleich macht deutlich, dass das SNR des  $^{31}\text{P}$ -Spektrums bei Messung mit der Oberflächenspule wesentlich höher ist als bei Messung mit der Kopfspule. Aus der metabolischen Karte von PCr bei Messung mit der Kopfspule in Abbildung 13.4 (a) geht hervor, dass die Signalintensität des dargestellten Voxels vergleichbar mit benachbarten Voxeln ist. Entsprechend ist der SNR-Verlust bei Messung mit der Kopfspule im Falle des verglichenen Voxels nur in geringem Maße durch die Lokalisation bedingt.

Diese Messung zeigt weiter, dass  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen am Wadenmuskel, trotz der für  $^{31}\text{P}$ -Messungen vergleichsweise hohen Auflösung von nur 2,7 ml Voxelvolumen, ein sehr hohes SNR aufweisen. Bei Verwendung der Oberflächenspule kann zusätzlich die Gesamtmessdauer bei hoher räumlicher Auflösung reduziert werden, wie in Abbildung 13.5 zu sehen ist. Das dort dargestellte  $^{31}\text{P}$ -Spektrum ist bei geringerer Gesamtmessdauer sogar besser quantifizierbar als das in Abbildung 13.4 (a) dargestellte.

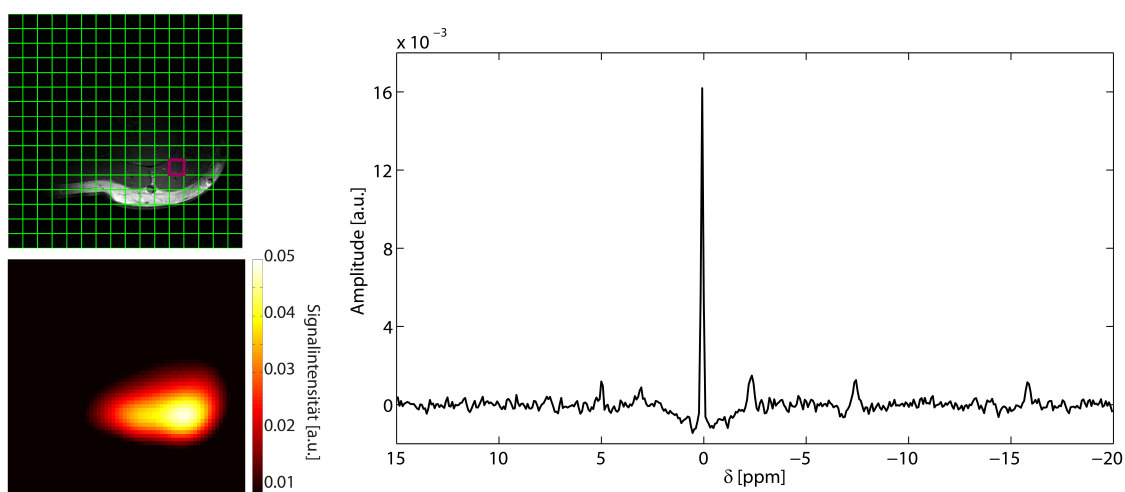
Sofern man nur an einem kleinen oberflächlichen Messvolumen interessiert ist, lässt sich durch Verwendung der Oberflächenspule die Sensitivität der EPSI-Messung stark erhöhen. Diese Sensitivitätserhöhung kann dann in eine höhere räumliche oder zeitliche Auflösung umgesetzt werden.

---

<sup>30</sup>EPSI-Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 13.4 und 13.5: Matrix  $16 \times 16 \times 1$ , Voxelgröße  $(9,5 \text{ mm})^2 \times 30 \text{ mm}$ ,  $T_R = 300 \text{ ms}$ ,  $\alpha = 20^\circ$ , 16 Mittelungen,  $\Delta f_{\text{spec}} = 4816 \text{ Hz}$ ,  $ETS = 8,512$  spektrale Datenpunkte,  $t_{\text{ramp}} = 120 \mu\text{s}$ ,  $T_{\text{tot}} = 4 \text{ Minuten } 51 \text{ Sekunden}$ . Es wurden 10 *Dummy Scans*, gewichtete k-Raum-Aufnahme und eine NOE-Präparation mit  $T_S = 166 \text{ ms}$  bei konstant  $U_{\text{Puls}} = 15 \text{ V}$  angewendet. In Abbildung 13.5 wurden nur 2 Mittelungen verwendet, woraus eine Gesamtmesszeit von  $T_{\text{tot}} = 56 \text{ Sekunden}$  resultiert.



(a) Messung mit der Kopfspule



(b) Messung mit der Oberflächenspule

Abbildung 13.4: Vergleich der lokalisierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren der Wadenmuskulatur eines Probanden gemessen mit der Kopf- und der Oberflächenspule, jeweils mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>30</sup>. Abgebildet sind die Überlagerungen der morphologischen  $^1\text{H}$ -Bilder und  $^{31}\text{P}$ -Messgitter, die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren (nachbearbeitet: Gauß-Filter (Breite  $b = 22$  Hz) Zeitdomäne; räumlicher Hamming-Filter) aus den indizierten Voxeln, sowie die aus den  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren berechneten PCr-Karten (nachbearbeitet: räumliches *Zerofilling* auf  $64 \times 64$ -Matrix; räumlicher Kaiser-Bessel-Filter; Integrationsbereich:  $-36$  Hz bis  $+18$  Hz) für Messungen mit der Kopfspule (a), und Messungen mit der Oberflächenspule (b).

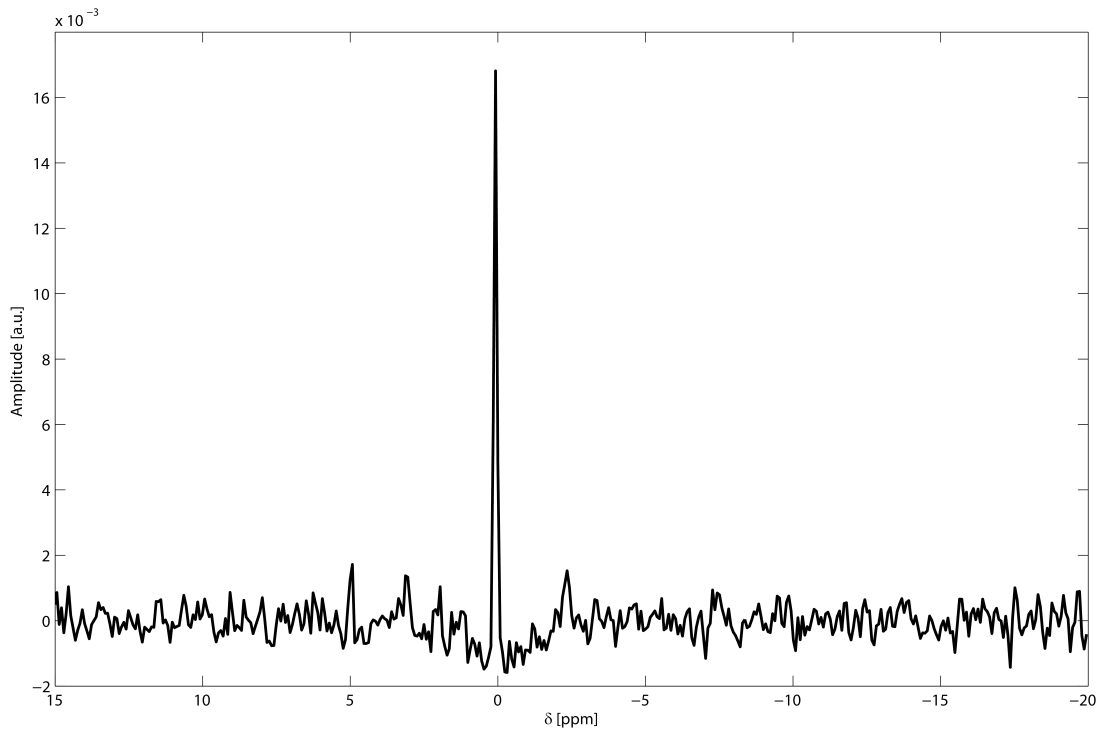


Abbildung 13.5: Lokalisiertes  $^{31}\text{P}$ -Spektrum des in Abbildung 13.4 (b) indizierten Voxels gemessen mit der Oberflächenspule und der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>30</sup> mit einer Gesamtmessdauer von 56 Sekunden. Das Spektrum ist wie in Abbildung 13.4 nachbearbeitet.

## 13.3 Änderungen des Energiestoffwechsels unter Muskelbelastung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Studie zur Machbarkeit von funktionellen  $^{31}\text{P}$ -spektroskopischen Studien mittels  $^{31}\text{P}$ -EPSI durchgeführt [41]. Ziel war es, lokale Änderungen des Energiestoffwechsels unter Belastung der Wadenmuskulatur in hoher zeitlicher Auflösung zu beobachten.

Es wurde die Wadenmuskulatur von acht gesunden Probanden (2 weiblich / 6 männlich, Alter zwischen 24 und 30 Jahren) mit verschiedenen Belastungs- und Sequenzprotokollen gemessen. Die Messungen wurden mit der Kopfspule durchgeführt. Die Übungen zur Belastung wurden mit dem in Abschnitt 6.4 beschriebenen Fußpedal durchgeführt. Die Wadenmuskeln wurden innerhalb der HF-Spule fixiert, damit deren Positionierungen während der Übungen konstant blieben.

Exemplarisch wird die Messung an einem 27-jährigen männlichen Probanden vorgestellt. Die Muskelbelastungsübung bestand aus einer nicht-isometrischen mittelstarken Dorsal- und Plantarflexion. Die Übung wurde in zwei Belastungsphasen zu 4,5 Minuten und 3



### 13.3 Änderungen des Energiestoffwechsels unter Muskelbelastung

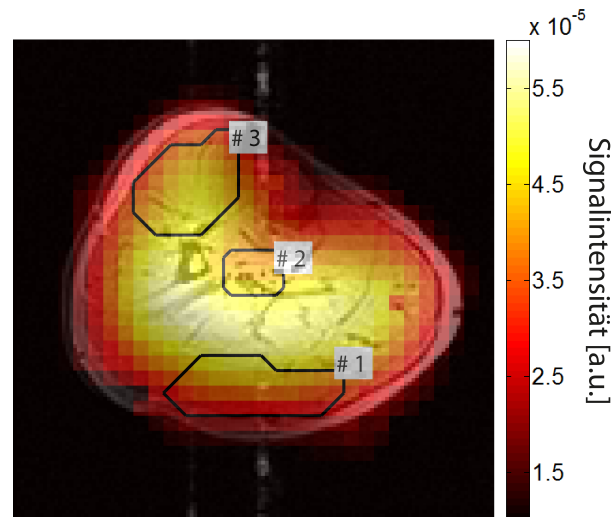


Abbildung 13.6: Überlagerung eines morphologischen  $^1\text{H}$ -Bildes mit der interpolierten PCr-Karte eines  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatzes vor der Belastungsphase der ersten Messreihe<sup>31</sup>. Die ausgewerteten ROIs sind eingezeichnet: #1 Teile des *Musculus Gastrocnemius*, #2 zentrales Kompartiment der Wade, #3 anteriores Muskelkompartiment.

Minuten durchgeführt, die durch eine 20-minütige Ruhephase getrennt waren. Es wurden zwei separate Messreihen zu diesen Belastungsphasen durchgeführt, die jeweils Messungen vor, während und nach dieser Phase beinhalteten, sowie Vormessungen zum Einstellen einer Gleichgewichtsmagnetisierung.

In der ersten Messreihe wurden mit  $^{31}\text{P}$ -EPSI<sup>31</sup> spektroskopische Datensätze mit einer Voxelgröße von  $(20,6 \text{ mm})^2 \times 40 \text{ mm}$  und einer zeitlichen Auflösung von 30 s aufgenommen. Es wurden zwei Einzelmessungen (insgesamt 60 s) aufgenommen, um den Gleichgewichtszustand zu erreichen (nicht ausgewertet). Es folgten Messungen à 3 Minuten vor Muskelbelastung, 4,5 Minuten während Muskelbelastung und anschließend 10 Minuten ohne Muskelbelastung.

Für die Analyse der Daten wurden diese nachbearbeitet. In der Zeitdomäne wurde ein Exponentialfilter mit 40 Hz Breite und ein *Zerofilling* auf 1024 Datenpunkte angewendet, im Ortsraum ein Hamming-Filter und ein *Zerofilling* auf eine  $32 \times 32$ -Matrix, um metabolische Karten mit höherer räumlicher Auflösung zu erzeugen. Auf Grundlage dieser Karten wurden auszuwertende Bereiche definiert, die sogenannten ROIs (*Region of Interest*). Innerhalb dieser ROIs wurden die nachbearbeiteten Spektren summiert und an-

<sup>31</sup>EPSI-Sequenzparameter für die erste Messreihe (Abbildung 13.6, 13.7 und 13.8): Matrix  $8 \times 8 \times 1$ , Voxelgröße  $(20,6 \text{ mm})^2 \times 40 \text{ mm}$ ,  $T_R = 220 \text{ ms}$ ,  $\alpha = 15^\circ$ , 14 Mittelungen,  $\Delta f_{\text{spec}} = 3000 \text{ Hz}$ ,  $ETS = 3$ , 384 spektrale Datenpunkte,  $t_{\text{ramp}} = 120 \mu\text{s}$ ,  $T_{\text{tot}} = 30 \text{ Sekunden}$ . Es wurden gewichtete k-Raum-Aufnahme und eine NOE-Präparation mit  $T_S = 62 \text{ ms}$  bei konstant  $U_{\text{Puls}} = 20 \text{ V}$  angewendet. Zum Aufbau der Gleichgewichtsmagnetisierung wurden die ersten 60 s der Messreihe verwendet. In der Zeitdomäne wurde ein Exponentialfilter mit Breite  $b = 40 \text{ Hz}$  und ein *Zerofilling* auf 1024 Datenpunkte angewendet sowie ein räumlicher Hamming-Filter und ein räumliches *Zerofilling* auf eine  $32 \times 32$ -Matrix.

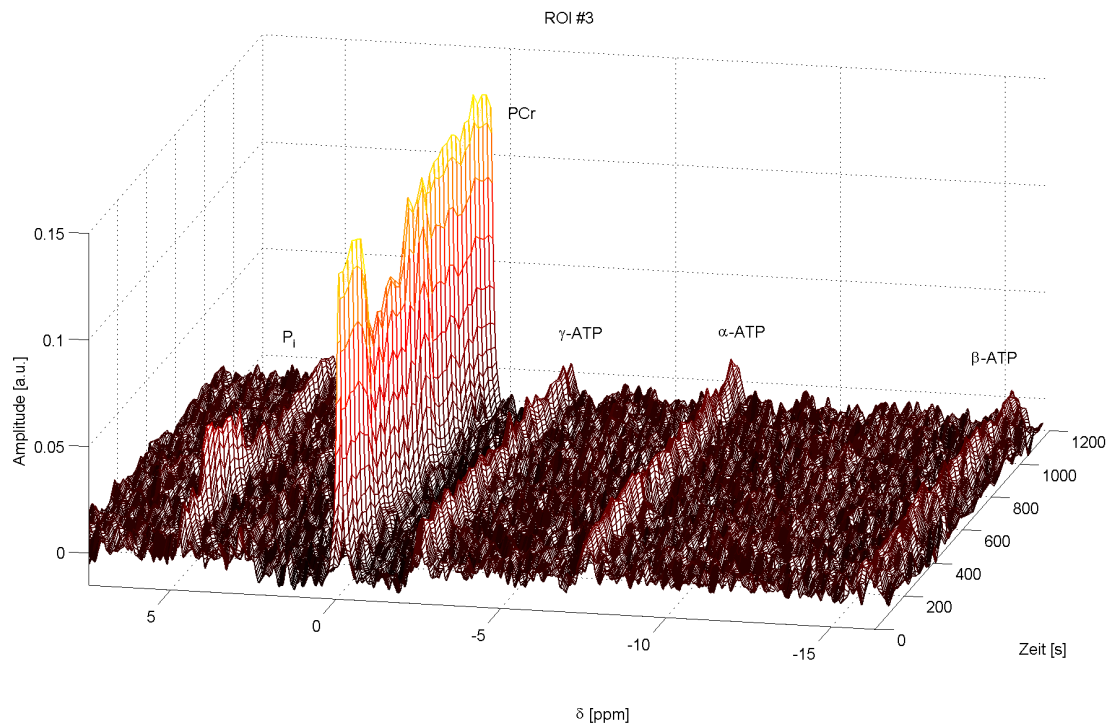


Abbildung 13.7: Zeitlicher Verlauf der lokalisierten, über ROI #3 summierten  $^{31}\text{P}$ -Spektren während der ersten Messreihe<sup>31</sup> mit einer zeitlichen Auflösung von 30 s.

schließlich ausgewertet. Für die Auswertung dieser Messreihe wurde ein AMARES-Fit über die Summenspektren ausgeführt.

In Abbildung 13.6 ist die Überlagerung eines morphologischen  $^1\text{H}$ -Bildes mit der interpolierten PCr-Karte dargestellt. Mit dieser Karte wurden drei ROIs definiert: in Teilen des *Musculus Gastrocnemius* (ROI #1, zum großen Teil der laterale Anteil), im zentralen Kompartiment der Wade (ROI #2) und im *anterioren* Muskelkompartiment (ROI #3).

In Abbildung 13.7 ist exemplarisch der zeitliche Verlauf der summierten  $^{31}\text{P}$ -Spektren aus ROI #3 dargestellt. Die gemessenen  $^{31}\text{P}$ -Spektren erlauben eine zuverlässige Quantifizierung von PCr,  $\text{P}_i$  und ATP. Während über die gesamte Messreihe die Signalintensität der ATP-Resonanzen konstant bleibt, treten deutliche Signaländerungen von PCr und  $\text{P}_i$  während der Belastungsphase auf. Wie erwartet fällt die PCr-Resonanz mit Beginn der Belastung, während die  $\text{P}_i$ -Resonanz ansteigt. Beide Resonanzen kehren nach der Belastungsphase auf ihre ursprüngliche Intensität zurück.

In Abbildung 13.8 ist der zeitliche Verlauf der Intensität des PCr-,  $\text{P}_i$ - und  $\gamma$ -ATP-Signals sowie des aus den Spektren bestimmten pH-Werts für die drei ausgewerteten ROIs gegenübergestellt. In ROI #2 treten keinerlei signifikante Änderungen auf. Dies entspricht der Erwartung, da in diesem Teil der Wade durch eine Dorsal- oder Plantar-Flexion kein erhöhter Energieumsatz stattfinden sollte. In ROI #1 und #3 hingegen, wird Energie für

### 13.3 Änderungen des Energiestoffwechsels unter Muskelbelastung

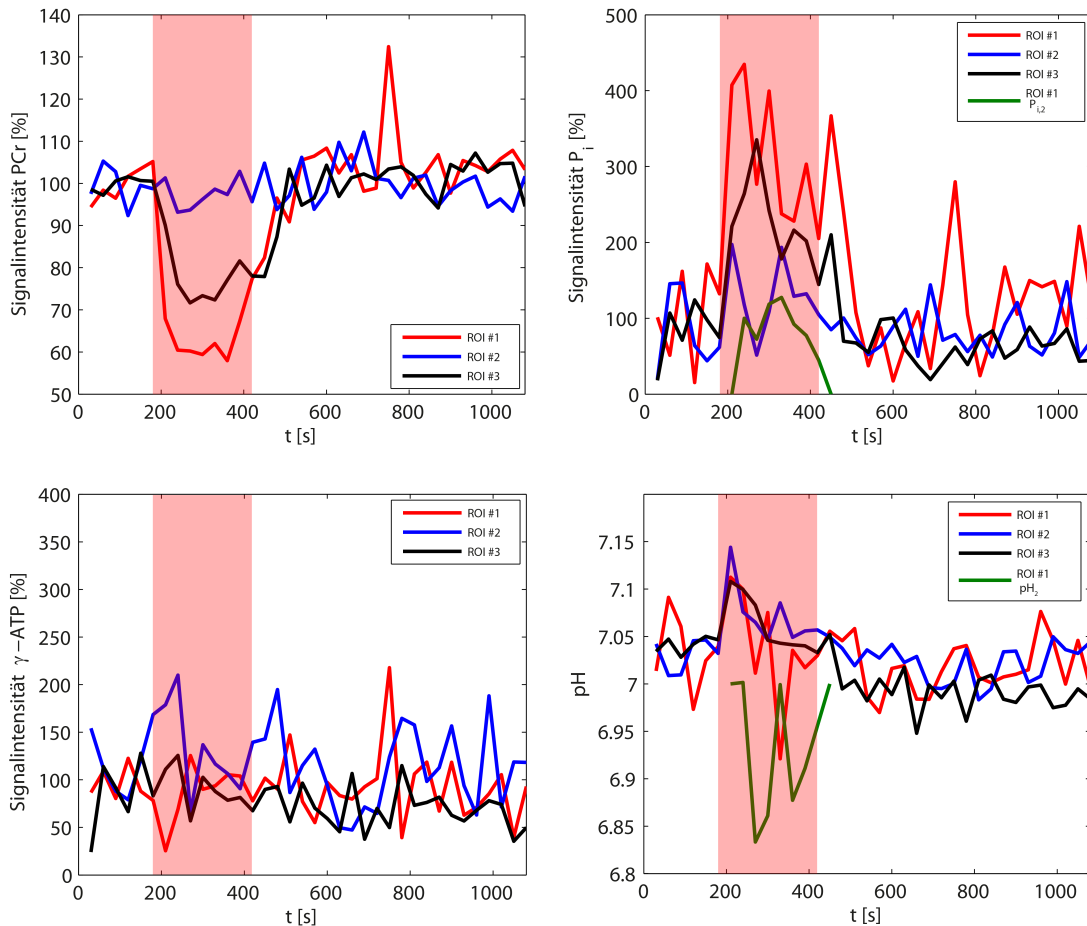


Abbildung 13.8: Zeitlicher Verlauf der Signalintensität der Pcr-,  $P_i$ - und  $\gamma$ -ATP-Resonanz, sowie des pH-Wertes für die in Abbildung 13.6 definierten ROIs während der ersten Messreihe<sup>31</sup> mit einer zeitlichen Auflösung von 30 s. Der rote Balken indiziert die Belastungsphase.

die Muskelkontraktion benötigt, was zum Verbrauch von Pcr und zu einer Akkumulation von  $P_i$  führt, während die Gesamtmenge an ATP erhalten bleibt. Je nach Belastung durch die Übung sind entsprechende pH-Wert-Änderungen zu beobachten. Eine potentiell leichte Belastung führt zum beobachteten pH-Wert-Anstieg. In ROI #1 wurde allerdings eine Aufspaltung der  $P_i$ -Resonanz beobachtet, was durch ein zweites pH-Kompartiment in der gemessenen ROI hindeutet. In diesem ist ein fallender pH-Wert zu beobachten, was mit einem eintretenden Erschöpfungszustand durch eine starke Belastung erklärt werden kann.

In der zweiten Messreihe wurden mit  $^{31}\text{P}$ -EPSI<sup>32</sup> PCr-Karten mit einer Voxelgröße von  $(17\text{ mm})^2 \times 40\text{ mm}$  und einer zeitlichen Auflösung von 15 s aufgenommen. Die Bandbreite  $\Delta f_{\text{spec}} = 1200\text{ Hz}$  ohne ETS wurde so gewählt, dass keine Alias-Artefakte im Frequenzbereich der PCr-Resonanz entstehen. Es wurden wieder zwei Einzelmessungen (insgesamt 30 s) aufgenommen, um den Gleichgewichtszustand zu erreichen (diesmal ausgewertet), gefolgt von Messungen à 2 Minuten vor Muskelbelastung, 3 Minuten während Muskelbelastung und anschließend 5,5 Minuten ohne Muskelbelastung. Für die Analyse der Daten wurde ein räumlicher Hamming-Filter und ein räumliches *Zerofilling* auf eine  $128 \times 128$ -Matrix angewendet, um die PCr-Karten zu erzeugen. Die Auswertung dieser Messreihe beruht auf der Bestimmung der mittleren Signalintensität der PCr-Karten in definierten ROIs. In Abbildung 13.9 ist die Überlagerung eines morphologischen  $^1\text{H}$ -Bildes mit einer interpolierten PCr-Karte vor der Muskelbelastung dargestellt sowie der zeitliche Verlauf des PCr-Signal innerhalb der in dieser definierten ROIs. Die Definition der ROIs erfolgte analog zu Abbildung 13.6.

Insgesamt korrelieren die Ergebnisse aus den beiden Messreihen sehr gut miteinander. Während in ROI #2 keine Veränderungen beobachtbar sind, treten in ROI #1 und ROI #3 die erwarteten Veränderungen auf. Es scheint, dass in ROI #3 der Verbrauch von PCr, allerdings auch dessen Rückgewinnung, langsamer abläuft als in ROI #1. Bei Messungen durch die mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik erreichbaren zeitlichen Auflösungen könnten daher Aussagen über die lokalen Auf- und Abbauraten der Metaboliten gemacht werden.

Die vorgestellte Studie liefert nachvollziehbare Ergebnisse, welche mit den Erwartungen aus der Physiologie der Muskelkontraktion übereinstimmen. Die beobachteten Signalveränderungen lassen sich alle mit der zugrunde liegenden Biochemie erklären. Die hier vorgestellte Methode liefert vergleichbare Ergebnisse zu anderen lokalisierten  $^{31}\text{P}$ -spektroskopischen Studien des Energiestoffwechsels, wie z.B. in [42] oder [43].

Abschließend lässt sich festhalten, dass es möglich ist mit der in dieser Arbeit entwickelten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik, funktionelle  $^{31}\text{P}$ -spektroskopische Studien des Energiestoffwechsels des Menschen *in vivo* bei  $B_0 = 7\text{ T}$  mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung durchzuführen.

---

<sup>32</sup>EPSI-Sequenzparameter für die zweite Messreihe (Abbildung 13.9): Matrix  $16 \times 16 \times 1$ , Voxelgröße  $(17\text{ mm})^2 \times 40\text{ mm}$ ,  $T_R = 230\text{ ms}$ ,  $\alpha = 20^\circ$ , 8 Mittelungen,  $\Delta f_{\text{spec}} = 1200\text{ Hz}$ , kein ETS, 128 spektrale Datenpunkte,  $t_{\text{ramp}} = 120\text{ }\mu\text{s}$ ,  $T_{\text{tot}} = 15\text{ Sekunden}$ . Es wurden gewichtete k-Raum-Aufnahme und eine NOE-Präparation mit  $T_S = 92\text{ ms}$  bei konstant  $U_{\text{Puls}} = 15\text{ V}$  angewendet. Zum Aufbau der Gleichgewichtsmagnetisierung wurden die ersten 30 s der Messreihe aufgewendet. Zur Erzeugung der PCr-Karten wurde ein räumlicher Hamming-Filter und ein räumliches *Zerofilling* auf eine  $128 \times 128$ -Matrix angewendet.

### 13.3 Änderungen des Energiestoffwechsels unter Muskelbelastung

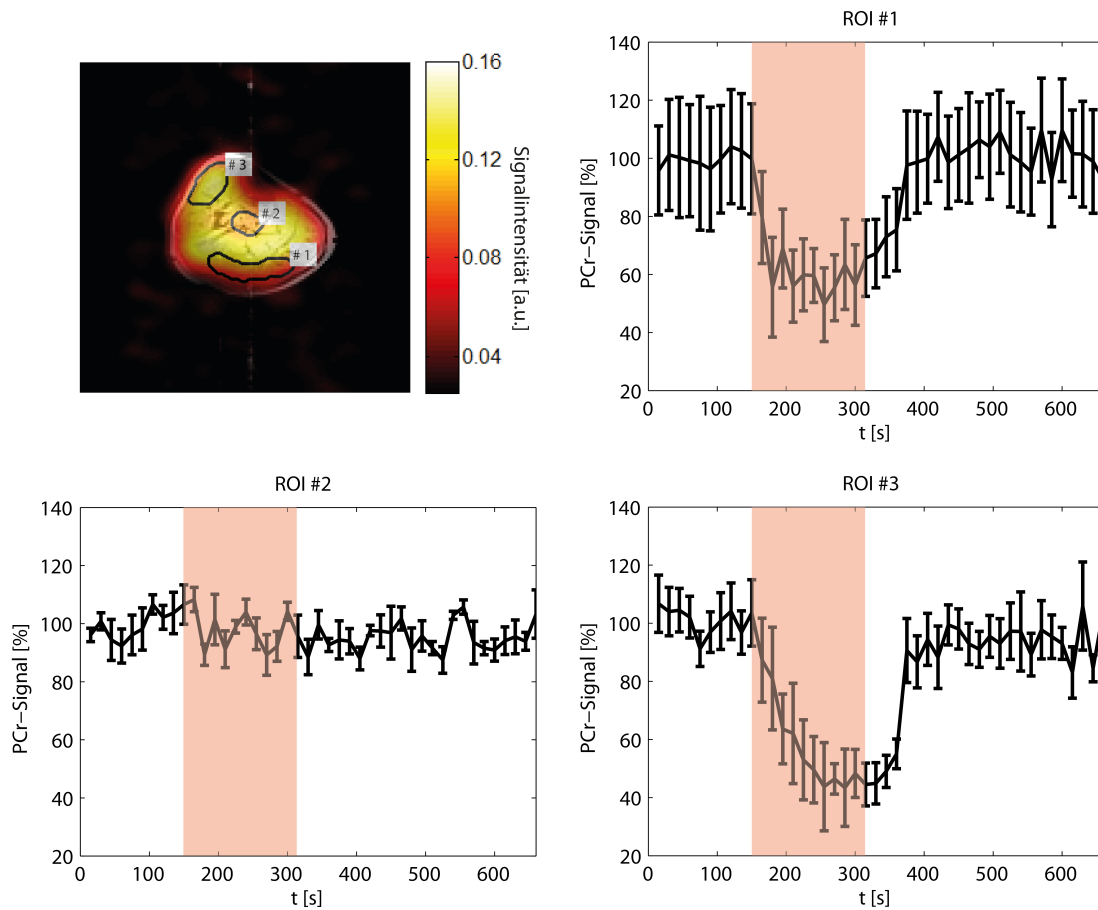


Abbildung 13.9: Überlagerung eines morphologischen  $^1\text{H}$ -Bildes mit der interpolierten PCr-Karte eines  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatzes vor der Belastungsphase der zweiten Messreihe<sup>32</sup>. Dargestellt ist der zeitliche Verlauf der PCr-Signalintensität innerhalb der definierten ROIs. Der rote Balken indiziert die Belastungsphase.



## 14 $^{31}\text{P}$ -EPSI am Gehirn

$^{31}\text{P}$ -Spektroskopie am Gehirn ist prinzipiell schwieriger durchzuführen als am Muskelgewebe. Dies liegt vor allem daran, dass die Konzentrationen der phosphorhaltigen Metaboliten meist unter 10 mM liegen, und damit um einen Faktor von ca. 3 geringer sind als im Muskelgewebe. Der resultierende Signalverlust muss dann über größere Voxel und längere Messdauern ausgeglichen werden. Trotz der Homogenität des Hirngewebes, können wegen der großen benötigten Voxel, Suszeptibilitätssprünge (z.B. durch Lufteinschlüsse / Nasennebenhöhlen) innerhalb oder nahe der gemessenen Voxel liegen. Diese massiven  $B_0$ -Inhomogenitäten stellen besonders für  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen ein Problem dar, und können starke spektrale Geister-Artefakte erzeugen. Des Weiteren sind im Gehirn mehr Metaboliten über eine hohe Bandbreite detektierbar. Um Alias-Artefakte zu vermeiden, muss daher mit einer hohen spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  gearbeitet werden. Dadurch wird in  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen die zeitliche Auflösung reduziert.

Es wurde abschließend untersucht, ob trotz der geschilderten Schwierigkeiten,  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen am Gehirn bei  $B_0 = 7\text{ T}$  praktikabel sind. Alle Messungen in diesem Kapitel wurden mit der Kopfspule durchgeführt. Die Optimierung der Sequenzparameter folgt dem in Kapitel 13 beschriebenen Ablauf.

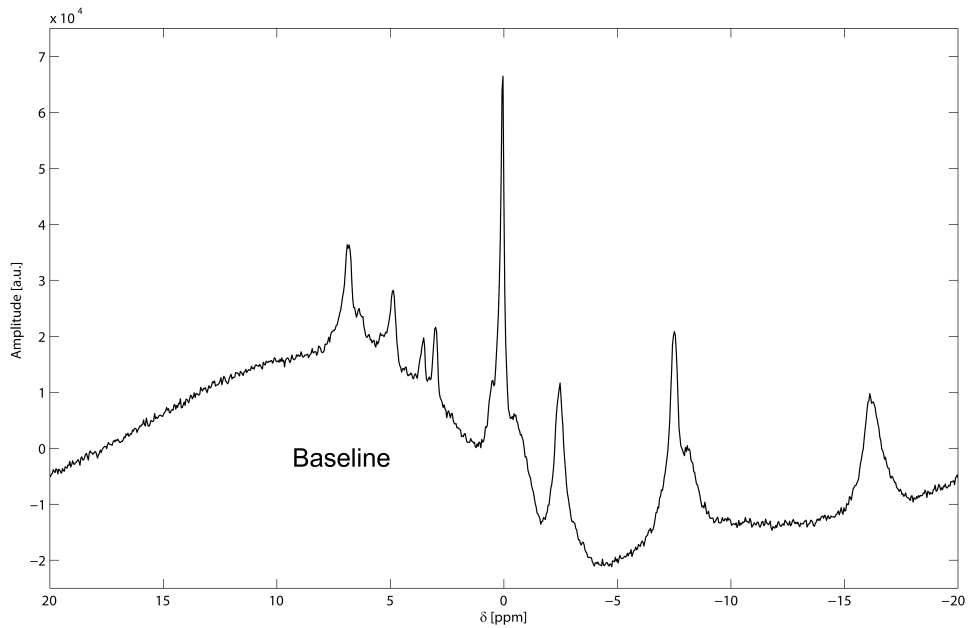
### 14.1 $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie am Gehirn

Abbildung 14.1 (a) zeigt exemplarisch das mit einer FID-Sequenz<sup>33</sup> gemessene, unlokalisierte  $^{31}\text{P}$ -Spektrum vom gesamten Kopf eines gesunden Probanden. Anders als am Muskelgewebe fällt sofort die dominante *Baseline* des Spektrums auf, die hauptsächlich von immobilen Phosphaten wie z.B. Phospholipiden herrührt. Die *Baseline* erschwert die

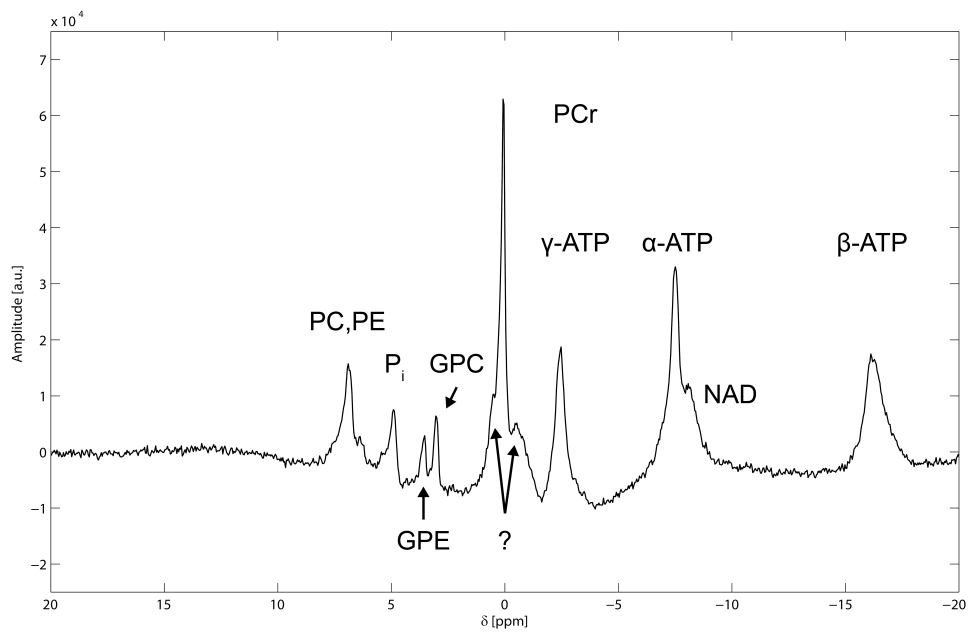
<sup>33</sup>FID-Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 14.1:  $T_R = 400\text{ ms}$ ,  $\alpha = 25^\circ$ ,  $\Delta f = 10000\text{ Hz}$ , 2048 spektrale Datenpunkte, 256 Mittelungen. Mit Anwendung einer NOE-Präparation.

Tabelle 14.1: Maximale Signalverstärkung  $\eta_{max}$  und verwendete Relaxationsraten  $\rho_I$  und  $\sigma_{IS}$  der  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -NOE-Kinetik des Hirngewebes. Tabellenausschnitt aus [22].

Metabolit	$\eta_{max}$	$\rho_I [s^{-1}]$	$\sigma_{IS} [s^{-1}]$
PCr	0,245	0,242	0,0238
P <sub>i</sub>	0,260	0,210	0,0176
$\gamma$ -ATP	0,133	0,327	0,0176



(a) Unkorrigiert



(b) *Baseline*-korrigiert

Abbildung 14.1: Unlokalisieretes  $^{31}\text{P}$ -Spektrum vom Kopf eines Probanden, aufgenommen mit einer FID-Sequenz<sup>33</sup>. Neben der *Baseline*-Korrektur in (b) wurde noch ein Gauß-Filter (Breite  $b = 10$  Hz) in der Zeitdomäne angewendet.



Beurteilung des Spektrums, weshalb diese durch eine *Baseline*-Korrektur entfernt wird. Nach *Baseline*-Korrektur wird im Spektrum von Abbildung 14.1 (b) deutlich: im Vergleich zum  $^{31}\text{P}$ -Spektrum der Wade in Abbildung 13.1 sind am Kopf mehr Resonanzen detektierbar, allerdings ist auch das SNR geringer. Dies entspricht den Erwartungen.

Die *Baseline* taucht in lokalisierten Spektren wegen der Phasenkodierung nicht auf, und braucht daher nicht weiter betrachtet werden. Wie auch bei den Messungen an der Wade, tritt bei Messungen am Kopf eine starke Linienverbreiterung auf. Auffällig sind die in Abbildung 14.1 (b) mit Fragezeichen markierten Resonanzen. Unklar ist, ob es sich hierbei um Signale aus Regionen mit unterschiedlichem  $B_0$  handelt, oder diese Resonanzen tatsächlich von PCr unterscheidbaren Metaboliten zugeordnet werden können. Die Klärung dieses Sachverhalts ist für die Beurteilung von Artefakten wichtig.

Um den Ursprung dieser unbekanntenen Resonanzen genauer zu klären, wurden räumlich hoch aufgelöste  $^{31}\text{P}$ -Spektren mit möglichst hohem SNR verschiedener Hirnareale mit einer CSI-Sequenz<sup>34</sup> aufgenommen; jeweils aus einer transversalen Schicht die einen großen Anteil des Cortex umfasst und einer transversalen Schicht, die auf Höhe der Ventrikel liegt. Die Messdauer pro Messung betrug 25 Minuten. Abbildung 14.2 zeigt repräsentativ ein Voxel mit hohem Anteil weißer Substanz aus diesen Messungen. Bei der Analyse von Voxeln in verschiedenen Hirnregionen fielen keine weiteren deutlich detektierbaren Resonanzen außer den in Abbildung 14.2 sichtbaren auf, neben leichten Konzentrationsunterschieden. Vereinzelt wurden zwischen +1 ppm und +2 ppm schwache breite Resonanzen beobachtet, welche vermutlich durch residuales *Baseline*-Signal zustande kamen. Die in Abbildung 14.1 (b) auffallenden Resonanzen in unmittelbarer Nachbarschaft zur PCr-Resonanz, treten in diesen Messungen nur sporadisch auf. Deshalb wurde geschlussfolgert, dass diese Resonanzen mit hoher Wahrscheinlichkeit Folge von  $B_0$ -Inhomogenitäten sind. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass, aufgrund der unterschiedlich starken  $T_1$ -Wichtung der verglichenen Spektren, diese Resonanzen potentiell auch unterdrückt sein könnten.

Anhand des SNR der Spektren in Abbildung 14.1 und 14.2 wird schnell klar, dass für Testmessungen der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik am Gehirn der Fokus auf die PCr-Resonanz gelegt werden sollte, da diese die höchste Signalintensität aufweist. Untersucht wurden dennoch die Sensitivität von PCr,  $\text{P}_i$  und  $\gamma$ -ATP anhand der bekannten Relaxationsraten im Kopf (s. Tabelle 14.1). In Abbildung 14.3 sind die Sensitivitätsverläufe mit und ohne NOE-Präparation nach Gleichung 12.3 und 12.4 der drei Metaboliten für eine Aufnahmedauer  $T_{AQ} = 100$  ms dargestellt. Da graue und weiße Substanz in der  $^1\text{H}$ -Bildgebung verschiedene  $T_1$ -Zeiten aufweisen, wurde der Sensitivitätsverlauf für zwei verschiedene Wasser-Relaxationsraten berechnet ( $\rho_{S,GM} \approx 0,385 \text{ s}^{-1}$  für graue Substanz,  $\rho_{S,WM} \approx 0,667 \text{ s}^{-1}$  für weiße Substanz). Die Modellrechnung deutet darauf hin, dass graue Substanz eine leicht erhöhte Sensitivität bei kleinerer optimaler Repetitionszeit  $T_R$  zeigt als weiße Substanz. Dieser Unterschied sollte in den  $^{31}\text{P}$ -Messungen bei geringem SNR aber keine Rolle spielen. Für PCr und  $\text{P}_i$  ergibt sich ein Sensitivitätsgewinn von knapp 25%, für  $\gamma$ -ATP fällt

<sup>34</sup>CSI-Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 14.2: Matrix  $16 \times 16 \times 1$ , Voxelgröße  $(12 \text{ mm})^2 \times 30 \text{ mm}$ ,  $T_R = 500 \text{ ms}$ ,  $\alpha = 40^\circ$ , 64 Mittelungen,  $\Delta f_{spec} = 5000 \text{ Hz}$ , 1024 spektrale Datenpunkte,  $T_{tot} = 25$  Minuten 14 Sekunden. Es wurden gewichtete k-Raum-Aufnahme und NOE-Präparation angewendet.

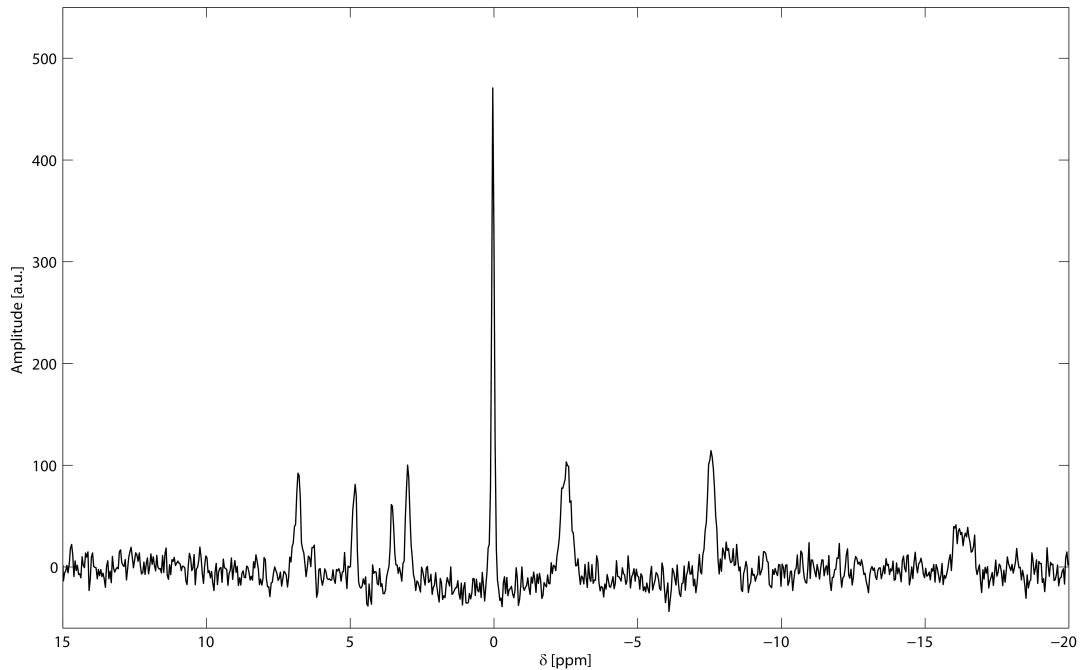


Abbildung 14.2: Lokalisiertes  $^{31}\text{P}$ -Spektrum aus dem Gehirn eines Probanden, aufgenommen mit einer CSI-Sequenz<sup>34</sup>. Das dargestellte Voxel stammt aus einem Bereich mit hohem Anteil weißer Substanz. Auf die Spektren wurde ein Gauß-Filter (Breite  $b = 10$  Hz) in der Zeitdomäne und ein räumlicher Hamming-Filter angewendet.

dieser geringer aus. Wie auch bei Messungen an der Wade sind Repetitionszeiten  $T_R$  im Bereich von 200 ms bis 300 ms praktikabel.

## 14.2 Vergleich von $^{31}\text{P}$ -EPSI mit $^{31}\text{P}$ -CSI

Wie in Abschnitt 13.2 wird zunächst anhand eines Vergleichs von  $^{31}\text{P}$ -EPSI mit  $^{31}\text{P}$ -CSI bei hoher spektraler Bandbreite  $\Delta f_{\text{spec}}$  untersucht, wie stark der Einfluss des Gewebes auf Artefakte in  $^{31}\text{P}$ -EPSI ist. Da die Optimierung der Sequenzparameter nur auf PCr erfolgt, wurde  $\alpha = 22^\circ$  bei einer Repetitionszeit von  $T_R = 300$  ms gewählt.

In Abbildung 14.4 sind repräsentativ die mit CSI und EPSI<sup>35</sup> gemessenen  $^{31}\text{P}$ -Spektren aus einem  $(15 \text{ mm})^2 \times 30 \text{ mm}$  großen Voxel aus der grauen Substanz eines gesunden Pro-

<sup>35</sup>Gemeinsame Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 14.4: Matrix  $16 \times 16 \times 1$ , Voxelgröße  $(15 \text{ mm})^2 \times 30 \text{ mm}$ ,  $T_R = 300$  ms,  $\alpha = 22^\circ$ , 16 Mittelungen. Es wurden 10 *Dummy Scans*, gewichtete k-Raum-Aufnahme und eine NOE-Präparation mit  $T_S = 166$  ms bei konstant  $U_{\text{Puls}} = 15$  V angewendet. CSI:  $\Delta f_{\text{spec}} = 4808$  Hz, 512 spektrale Datenpunkte,  $T_{\text{tot}} = 4$  Minuten 15 Sekunden. EPSI:  $\Delta f_{\text{spec}} = 4816$  Hz,  $ETS = 8$ , 512 spektrale Datenpunkte,  $t_{\text{ramp}} = 120$   $\mu\text{s}$ ,  $T_{\text{tot}} = 4$  Minuten 51 Sekunden.

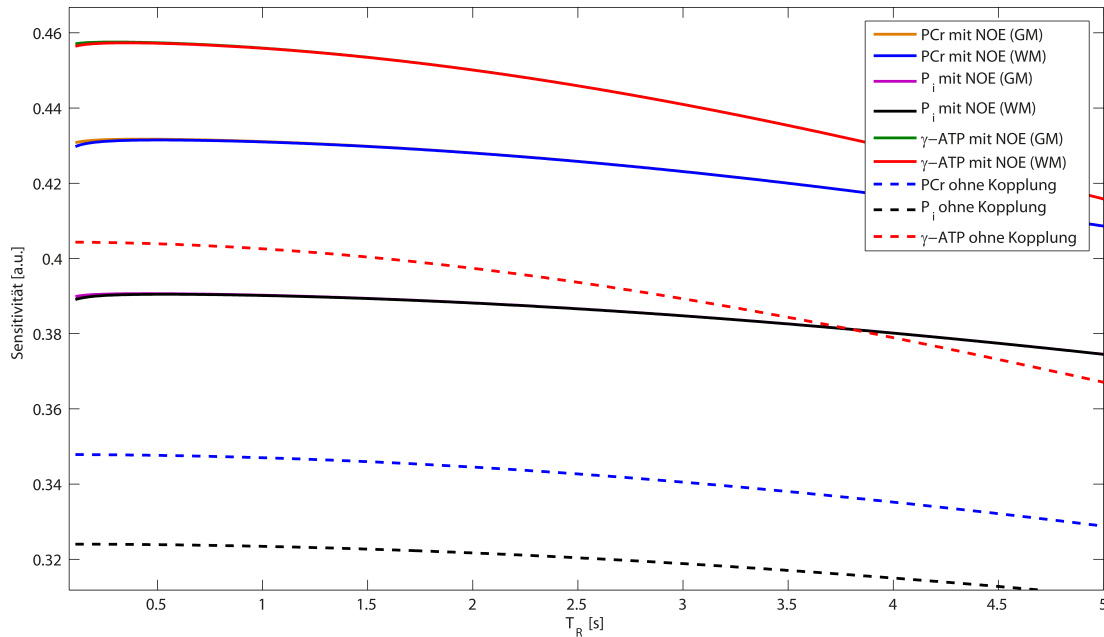


Abbildung 14.3: Sensitivität in Abhängigkeit der Repetitionszeit  $T_R$  nach Gleichung 12.3 und 12.4 für die Messung von PCr,  $P_i$  und  $\gamma$ -ATP im Gehirn (Relaxationsraten s. Tabelle 14.1). Dargestellt ist der Sensitivitätsverlauf für eine Aufnahmedauer  $T_{AQ} = 100$  ms.

banden dargestellt. Die Messdauer betrug 4 Minuten 15 Sekunden für die CSI-Messung und 4 Minuten 51 für die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung. Obwohl das SNR in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung stark reduziert ist, lässt sich die Ähnlichkeit zur CSI-Messung erkennen.

Wie bei der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung am Wadenmuskel (Abschnitt 13.2) beträgt der SNR-Verlust aufgrund der Gradientenanstiegszeiten  $t_{ramp}$  in dieser Messung knapp 16%. Der SNR-Verlust durch die geringere Effizienz der k-Raum-Gewichtung ist ebenfalls vergleichbar. Allerdings führt das geringe SNR der Spektren der einzelnen Echozüge dazu, dass die Phasenkorrektur nicht zuverlässig durchführbar ist und in dieser Messung vermutlich noch ein SNR-Verlust durch eine mangelhafte Summierung der Echozüge hinzukommt. Daneben gibt es noch Anzeichen für das Auftreten von spektralen Geister-Artefakten, diese können bei geringem SNR der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung aber nur schwer beurteilt werden. Ebenso kann das Auftreten von Alias-Artefakten nicht vollkommen ausgeschlossen werden, ist aber aufgrund der hohen spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  eher unwahrscheinlich.

$^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen am Gehirn sind demnach zwar durchführbar, allerdings beschränkt das geringe SNR bei hoher räumlicher Auflösung die Anwendungsmöglichkeiten für funktionelle Studien.

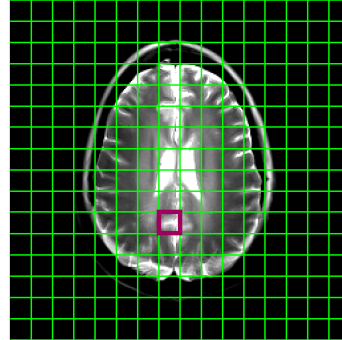
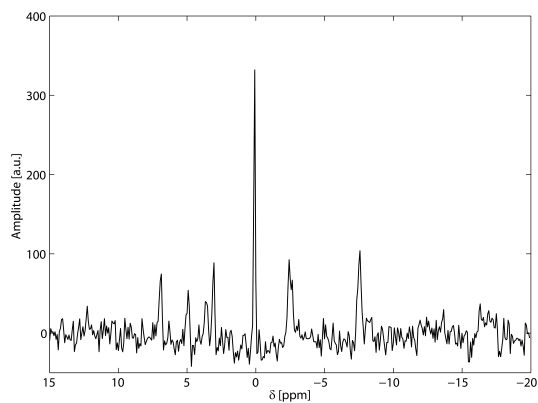
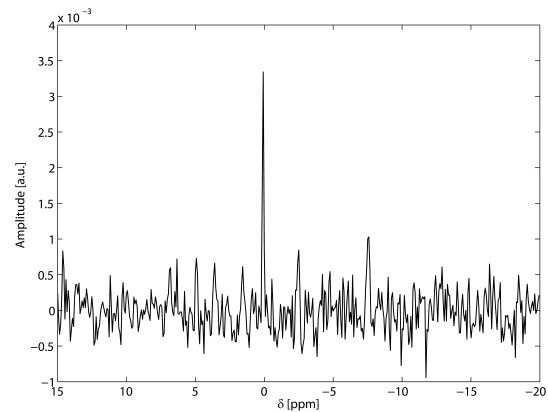
(a)  $^1\text{H}$ -Bild und  $^{31}\text{P}$ -Messgitter(b)  $^{31}\text{P}$ -CSI(c)  $^{31}\text{P}$ -EPSI

Abbildung 14.4: Vergleich der lokalisierten  $^{31}\text{P}$ -Spektren aus dem Gehirn eines Probanden, aufgenommen mit der  $^{31}\text{P}$ -CSI- und  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>35</sup>. In (a) ist die Überlagerung des  $^{31}\text{P}$ -Messgitters mit einem morphologischen  $^1\text{H}$ -Bild abgebildet. Das Spektrum des in (a) indizierten Voxels der  $^{31}\text{P}$ -CSI-Sequenz ist in (b) dargestellt, das der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz in (c). Auf die Spektren wurde ein Gauß-Filter (Breite  $b = 20$  Hz) in der Zeitdomäne und ein räumlicher Hamming-Filter angewendet.

## 14.3 Anwendbarkeit von $^{31}\text{P}$ -EPSI am Gehirn

$^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen am Gehirn erreichen bei optimalen Voxelgrößen für Messungen bei  $B_0 = 7\text{ T}$  kein ausreichendes SNR in akzeptabler Gesamtmessdauer. Zu geringe Voxelgrößen führen viel mehr dazu, dass die voxelweise Phasenkorrektur der einzelnen Echozüge nicht korrekt durchführbar ist, und das SNR des Summenspektrums geringer sein kann als das SNR der Spektren der einzelnen Echozüge. Diese SNR-Reduktion lässt sich neben längeren Gesamtmessdauern (z.B. Aufnahme eines Phasen-Referenzdatensatzes) auch durch größere Voxel kompensieren. Bei größeren Voxeln besteht allerdings die Gefahr, stärkere spektrale Geister-Artefakte zu erhalten. Es wurde untersucht, ob akzeptable Resultate bei größeren Voxeln erreicht werden können.

In Abbildung 14.5 ist exemplarisch ein mit  $^{31}\text{P}$ -EPSI<sup>36</sup> gemessenes  $^{31}\text{P}$ -Spektrum aus einem  $(30\text{ mm})^3$  großen Voxel aus dem Gehirn eines gesunden Probanden dargestellt. Die Messdauer betrug 3 Minuten 58 Sekunden. Zur Unterdrückung des  $\beta$ -ATP-Alias wurde eine CHESS-Präparation verwendet. Im Gegensatz zudem in Abbildung 14.4 (c) dargestellten Spektrum ist dieses zuverlässig quantifizierbar, und würde sich auch als Referenzdatensatz für die Phasenkorrektur von Messungen mit geringerer Gesamtmessdauer eignen.

Eine Voxelgröße von  $(30\text{ mm})^3$  wäre daher für eine funktionelle Untersuchung anwendbar. Gleiches gilt für eine Messung mit  $(25\text{ mm})^3$  bei gleicher Messzeit, für welche Metaboliten wie PCr und ATP noch auflösbar waren (nicht abgebildet). Allerdings ist zu beachten, dass bei dieser Voxelgröße auch ein verhältnismäßig starkes *Voxelbleeding* und ein großer CDE über das Gehirn auftritt, was die Lokalisierungseigenschaft der Sequenz reduziert. Des Weiteren muss bei dieser Voxelgröße bei Anwendung von ETS die Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp}$  lang gewählt werden, um spektrale Geister-Artefakte zu vermeiden, wodurch die spektrale Sensitivität reduziert wird. Zwar beträgt die zeitliche Auflösung dieser Messung nur 8,4 s, das SNR einer Einzelmessung ist dennoch für eine funktionelle Untersuchung zu gering.

Um zu überprüfen, ob sich eine höhere zeitliche Auflösung für diese Voxelgröße erreichen lässt, wurde die Messung mit reduziertem ETS wiederholt. In Abbildung 14.6 ist exemplarisch ein mit  $^{31}\text{P}$ -EPSI<sup>37</sup> gemessenes  $^{31}\text{P}$ -Spektrum aus dem gleichen Voxel wie in Abbildung 14.5 dargestellt. Wegen der Reduktion der Repetitionszeit  $T_R$  betrug die Messdauer hier 2 Minuten 37 Sekunden. Die resultierende hohe Empfangsbandbreite  $\Delta f$  macht eine lange Aufnahmedauer  $T_{AQ}$  bei kurzer Gesamtmessdauer  $T_{tot}$  von Einzelmessungen wegen des hohen Rauschens unbrauchbar. Die zeitliche Auflösung einer Einzel-

<sup>36</sup>EPSI-Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 14.5: Matrix  $8 \times 8 \times 1$ , Voxelgröße  $(30\text{ mm})^3$ ,  $T_R = 300\text{ ms}$ ,  $\alpha = 22^\circ$ , 64 Mittelungen,  $\Delta f_{spec} = 2408\text{ Hz}$ ,  $ETS = 4$ , 256 spektrale Datenpunkte,  $t_{ramp} = 240\text{ }\mu\text{s}$ ,  $T_{tot} = 3\text{ Minuten } 58\text{ Sekunden}$ . Es wurden 10 *Dummy Scans*, gewichtete k-Raum-Aufnahme und eine NOE-Präparation mit  $T_S = 161\text{ ms}$  bei konstant  $U_{Puls} = 15\text{ V}$  angewendet. Parameter CHESS: SINC-Puls mit  $\tau_P = 2\text{ ms}$ ,  $\alpha = 75^\circ$ ,  $f_0 = -1940\text{ Hz}$ .

<sup>37</sup>EPSI-Sequenzparameter für die Messung in Abbildung 14.6: Matrix  $8 \times 8 \times 1$ , Voxelgröße  $(30\text{ mm})^3$ ,  $T_R = 200\text{ ms}$ ,  $\alpha = 18^\circ$ , 128 Mittelungen,  $\Delta f_{spec} = 2000\text{ Hz}$ ,  $ETS = 2$ , 64 spektrale Datenpunkte,  $t_{ramp} = 120\text{ }\mu\text{s}$ ,  $T_{tot} = 2\text{ Minuten } 37\text{ Sekunden}$ . Es wurden 10 *Dummy Scans*, gewichtete k-Raum-Aufnahme und eine NOE-Präparation mit  $T_S = 136\text{ ms}$  bei konstant  $U_{Puls} = 15\text{ V}$  angewendet. Parameter CHESS: SINC-Puls mit  $\tau_P = 2\text{ ms}$ ,  $\alpha = 75^\circ$ ,  $f_0 = -1940\text{ Hz}$ .

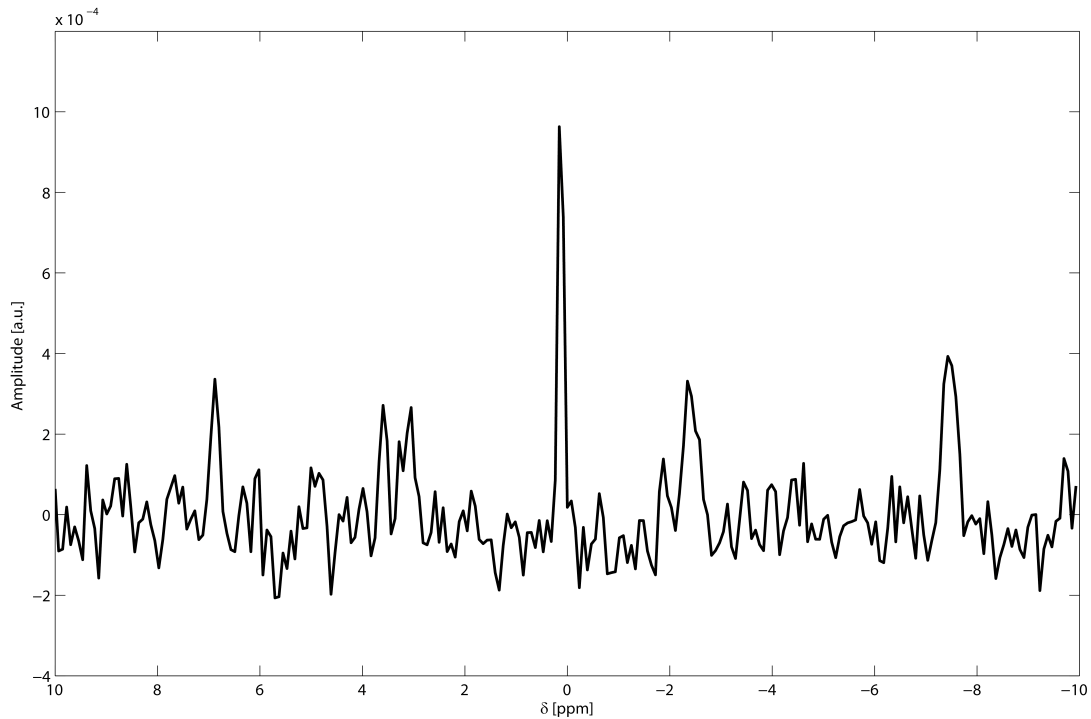


Abbildung 14.5: Lokalisiertes  $^{31}\text{P}$ -Spektrum aus einem  $(30\text{ mm})^3$  großen Voxel aus dem Gehirn eines Probanden, aufgenommen mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>36</sup> (Messdauer 3 Minuten 58 Sekunden; zeitliche Auflösung 8,4 Sekunden). Auf die Spektren wurde ein Gauß-Filter (Breite  $b = 20\text{ Hz}$ ) in der Zeitdomäne und ein räumlicher Hamming-Filter angewendet.

messung dieser Sequenz beträgt zwar 2,8 s, dafür ist die spektrale Auflösung  $\Delta\nu$  mit nur 31,25 Hz sehr gering, wodurch Probleme bei der zuverlässigen Unterscheidbarkeit von Resonanzen entstehen könnten. Insgesamt ist das abgebildete Spektrum dennoch quantifizierbar. Jedoch muss beachtet werden, dass bei Verwendung vieler Mittelungen (z.B. in einem Referenzdatensatz) dieser Sequenz wegen der kurzen Aufnahmedauer  $T_{AQ}$  ein starkes spektrales Abschneide-Artefakt entstehen kann.

Als Fazit bleibt festzuhalten, dass funktionelle  $^{31}\text{P}$ -EPSI bei  $B_0 = 7\text{ T}$  bei großen Voxeln  $(30\text{ mm})^3$  auch am Gehirn möglich ist. Die Durchführbarkeit und vor allem der Nutzen dieser Messungen muss allerdings unter Berücksichtigung der geringen spektralen Sensitivität, starkem *Voxelbleeding* und großem CDE hinterfragt werden.

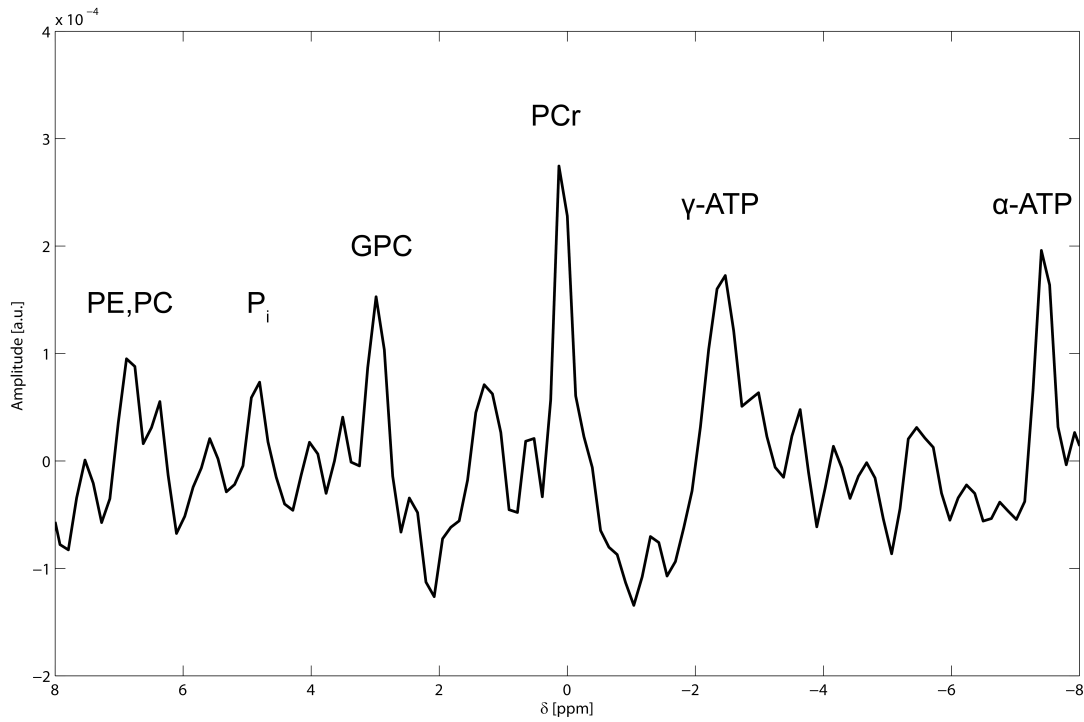


Abbildung 14.6: Lokalisiertes  $^{31}\text{P}$ -Spektrum aus einem  $(30 \text{ mm})^3$  großen Voxel aus dem Gehirn eines Probanden, aufgenommen mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz<sup>37</sup> (Messdauer 2 Minuten 37 Sekunden; zeitliche Auflösung 2,8 Sekunden). Auf die Spektren wurde ein Gauß-Filter (Breite  $b = 67 \text{ Hz}$ ) in der Zeitdomäne und ein räumlicher Hamming-Filter angewendet.





## Teil IV

# Diskussion & Zusammenfassung



# 15 Beurteilung der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik

Im Folgenden werden die Schritte, die zur Implementierung der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik geführt haben, einer Bewertung unterzogen. In diese Diskussion sollen einige zusätzlich untersuchte Aspekte miteinfließen.

Kernpunkt der Betrachtungen sind die Stabilität des Gradientensystems und die Vermeidung von Artefakten sowie die Optimierung der Sequenzparameter über die in Kapitel 10 beschriebenen Modelle. Abschließend wird erläutert, wann der Einsatz von  $^{31}\text{P}$ -EPSI überhaupt sinnvoll ist.

## 15.1 Implementierung der Messtechnik

### Messung der Gradientenschaltung

Zur Messung der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Gradientenschaltungen wurde die in Abschnitt 9.2 beschriebene Methode nach [36] angewendet. Das  $^{31}\text{P}$ -MR-Signal eignet sich nicht zur Durchführung dieser Messung, da dieses selbst an einer hochkonzentrierten Phosphatlösung (100 mM) kein ausreichendes SNR lieferte. Es wurde daher das  $^1\text{H}$ -MR-Signal verwendet, um die Messung zu ermöglichen und gleichzeitig ihre Sensitivität zu steigern. Aufgrund der aus Sicht der Protonen verhältnismäßig starken Gradienten der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz konnten auftretende Artefakte in der Messung durch Verringerung der Dicke der angeregten Schicht vermindert werden. Die in Abschnitt 11.2 durchgeführten Messungen nach diesem Vorgehen liefern nachvollziehbare Ergebnisse.

Die beschriebene Messung der Gradientenschaltung eignet sich wegen der geringen  $B_1$ -Homogenität und des geringen SNR des  $^1\text{H}$ -Kanals der Kopfspule nicht für *In-vivo*-Messungen. Die systematische Vermessung der  $^{31}\text{P}$ -Gradientenschaltungen wurde daher nur am Ölphantom durchgeführt. Da dieses nur eine geringe elektrische Leitfähigkeit besitzt, geben die Messungen der Gradientenschaltungen lediglich eine Tendenz über ihre Stabilität wieder, und können an anderen Phantomen oder *in vivo* abweichen. Messungen an Phantomen mit *in-vivo*-ähnlichen Bedingungen erwiesen sich aufgrund der geringen  $B_1$ -Homogenität und kleinen Abmessungen der Phantome als schwierig und nur wenig aussagekräftig.

Die Validierung der systematischen Messung der Gradientenschaltungen am Ölphantom wurde allein am Auftreten von Artefakten in den entsprechenden  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen an der Referenzlösung, der Muskelmodelllösung und *in vivo* festgemacht. In Abschnitt 11.4 sind Beobachtungen aus  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen der Muskelmodelllösung den Messergebnissen am Ölphantom gegenübergestellt. So wurden stärkere Geister-Artefakte in den  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen bei spektralen Bandbreiten  $\Delta f_{spec}$  beobachtet, die den akustischen Resonanzen entsprechen, analog zu den stärkeren Schwankungen der Gradienten-

Plateaus in den entsprechenden Gradientenmessungen am Ölphantom. Vergleichbare Beobachtungen wurden auch bei kleinen Auslesegradientenstärken  $G_{Read}$  und kurzen Gradientenanstiegszeiten  $t_{ramp}$  gemacht. Daher erscheint es zulässig von den Messungen der Gradientenschaltung am Ölphantom, die richtigen Schlüsse bezüglich des Auftretens von Artefakten in den  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen zu ziehen.

Die in Abschnitt 11.2 beobachteten Schwankungen der Gradientenstärke im Bereich von ca.  $100\ \mu\text{T}/\text{m}$  erscheinen zunächst gering. Die daraus resultierenden *Echo Misalignments* im Bereich von  $10\ \mu\text{s}$  würden aber im Falle einer entsprechenden  $^1\text{H}$ -Bildgebung starke Geister-Artefakte hervorbringen. Die Anwendung solcher Gradientenschaltungen in  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen der Muskelmodelllösung oder *in vivo* führen zu stärkeren Schwankungen des Gradientensystems, die auch in der spektroskopischen Bildgebung mit  $^{31}\text{P}$ -Kernen in starken *Echo Misalignments* resultieren. Dies wird auch in Analysen des aufgenommenen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Signals beobachtet.

Es wurde weiterhin beobachtet, dass Geister-Artefakte mit steigender Gradientenstärke  $G_{Read}$  geringer wurden. Dies könnte im Zusammenhang mit der Beobachtung stehen, dass die Schwankungen des Auslesegradienten-Plateaus nahezu unabhängig von der Gradientenstärke ca.  $100\ \mu\text{T}/\text{m}$  betragen. Dieser Sachverhalt würde die in Abschnitt 7.2 beschriebene Methode zur Reduktion der Geister-Artefakte bestätigen. Allerdings könnte die in Abbildung 11.7 dargestellte starke Reduktion der Geister-Artefakte bei einer Erhöhung der Gradientenstärke  $G_{Read}$  um nur 65% auch andere Folgen haben. Es wurde generell beobachtet, dass geringe Gradientenstärken für  $^{31}\text{P}$ -EPSI ungeeignet sind, selbst bei längeren Echoabständen  $\tau_{echo}$ , bei denen eine hohe Stabilität des Gradientensystems vermutbar ist. Deshalb muss diskutiert werden, ob die Wirbelstrom-Kompensation des Tomographen erst ab einer minimalen Gradientenstärke  $G_{Read}$  zuverlässig funktioniert. Dieser Sachverhalt bedarf einer näheren Untersuchung.

Die Ursache der mangelhaften Stabilität der Gradientenschaltung bei kurzen Gradientenanstiegszeiten  $t_{ramp}$  wurde zunächst in Problemen des Gradientensystems bei zu hoher Gradientenanstiegsrate  $r_{slew}$  vermutet. Dies bestätigte sich jedoch nicht. Viel mehr scheint es zu *Timing*-Fehlern bei der Umsetzung dieser Gradientenschaltungen zu kommen. Auch dieser Aspekt muss näher untersucht werden.

### Alternative Gradientenschaltungen

Prinzipiell lassen sich auch andere Gradientenformen für die EPSI-Auslese verwenden. Im Laufe dieser Arbeit wurden neben den trapezförmigen Auslesegradienten alternative Gradientenformen unter Verwendung der Methode aus Abschnitt 9.2 auf ihre Stabilität und ihre Anwendbarkeit getestet:

#### **Sinusförmige Rampen:**

Eine  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Gradientenschaltung mit sinusförmigen Rampen erweist sich als geringfügig stabiler als eine Schaltung mit linearen Rampen. Die beobachteten Schwankungen sind geringer, treten aber dennoch auf. Da bei sinusförmigen Rampen die Gradientenanstiegszeiten  $t_{ramp}$  größer gewählt werden müssen, und sich im Allgemeinen mit diesen nur unflexible *Timings* innerhalb der Sequenz realisieren

lassen, wurden diese Gradienten in der Implementierung der Sequenz verworfen.

### **Sinus-Gradienten:**

Sinusförmige Gradienten erweisen sich als sehr stabil. Es wurden keine signifikanten Schwankungen beobachtet. Sie stellen somit die optimale Wahl für die Reduktion von Geister-Artefakten dar. Um einen äquidistant abgetasteten k-Raum zu gewährleisten, müsste entweder eine Interpolation / *Regridding* [44] [45] auf die äquidistant abgetasteten Datenpunkte angewendet oder eine zeitlich nicht-äquidistante Abtastung verwendet werden [15].

### **Flyback-Schema:**

Es wurde ein *Flyback*-Schema mit trapezförmigen Gradienten, in dem der gemessene Gradientenechozug nur eine Polarität besitzt, implementiert und gemessen [46] [47]. Es weist ein ähnliches Verhalten der Stabilität der Auslesegradienten auf, wie die in dieser Arbeit verwendete Gradientenschaltung. Bei Testmessungen einer implementierten  $^{31}\text{P}$ -Flyback-EPSI-Sequenz erwies sich das Flyback-Schema bei höheren räumlichen Auflösungen und moderaten spektralen Bandbreiten selbst bei segmentierten Aufnahmen aufgrund der starken *Rewinder*-Gradienten, welche die Stabilität der Gradientenschaltung negativ beeinflussen, als nicht praktikabel. Daher wurde diese Schema verworfen.

Prinzipiell hätte in der implementierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz auch die Möglichkeit bestanden, das sogenannte *Ramp Sampling* zu verwenden, also bereits während der linearen Gradientenrampen abzutasten. Methoden, welche die Abtastung der Gradientenrampen oder nichtlineare Gradientenformen inkorporieren, benötigen in der Rekonstruktion die Implementierung einer k-Raum-Interpolation / *Regridding*-Technik [44] [45]. Ob das *Ramp Sampling* oder die Verwendung von Sinus-Gradienten sinnvoll ist, hängt allerdings von der Anwendung im Speziellen ab. Unter Umständen muss bei diesen Techniken mit einer höheren Auslesebandbreite  $\Delta f$  gearbeitet werden [48], was die Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI reduzieren würde.

Es kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass ohne die Verwendung eines *Regriddings* aufgrund der zeitlich äquidistanten Abtastung am verwendeten MR-Tomographen nur die Anwendung trapezförmiger Gradienten sinnvoll ist. Eine Implementierung des *Regriddings* in der Rekonstruktion würde allerdings die Verwendung der stabileren Sinus-Gradienten ermöglichen und somit helfen, spektrale Geister-Artefakte zu reduzieren. Ob der SNR-Gewinn durch schwächere Geister-Artefakte den SNR-Verlust durch die größere, benötigte Auslesebandbreite  $\Delta f$  kompensieren würde, müsste jedoch noch geklärt werden.

## **Rekonstruktion**

Die in Kapitel 8 erläuterte Rekonstruktion der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Daten beruht auf der für EPSI konventionellen Methode der getrennten Rekonstruktion des ungeraden und geraden Echozuges. Die implementierten Korrekturen sind an übliche Korrekturen der  $^1\text{H}$ -EPSI angelehnt z.B. in [35]. So wird beispielsweise das starke Signal der PCr-Resonanz in der

Wadenmuskulatur für die Aufnahme von Datensätzen, welche die Korrektur anderer  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätze ermöglichen, genutzt. In Kombination mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz liefert die implementierte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik nachvollziehbare und reproduzierbare Ergebnisse. Zwischen den getrennt rekonstruierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren des ungeraden und geraden Echozuges wurden größere, durch die Rekonstruktion nicht kompensierbare, residuale Phasenunterschiede beobachtet, die nachträglich korrigiert werden müssen. Die direkte Rekonstruktion ohne Trennung der Gradientenechozüge über eine *Interlaced* Fourier-Transformation [49] stellt unter diesen Umständen keine Alternative dar. Die Halbierung der spektralen Bandbreite  $\Delta f_{\text{spec}}$  durch Trennung der Echozüge weist, aufgrund des in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz implementierten *Echo Train Shifting* keine Probleme auf.

Der Ansatz eine  $^{31}\text{P}$ -Resonanz mit hohem SNR, wie z.B. PCr im Muskelgewebe, für die Aufnahme von Phasen-Referenzdatensätzen zu nutzen, analog zur Aufnahme des nicht unterdrückten Wassersignals in der  $^1\text{H}$ -EPSI, erweist sich als äußerst nützlich. Die voxelweise Phasenkorrektur hebt zuverlässig residuale Phasendifferenzen zwischen den beiden Echozügen auf, solange das SNR im Korrekturdatensatz ausreichend hoch ist. Die in Abschnitt 11.3 vorgeschlagene Methode zur Erzeugung von Phasen-Referenzdatensätzen für die voxelweise Phasenkorrektur ist simpel und effizient. Alternative Ansätze wie *Fit* der Phase nullter Ordnung  $\varphi_0$  anhand mehrerer Resonanzen (sofern vorhanden) und der *Fit* der Phase erster Ordnung  $\Delta\varphi$  sind relativ instabil, und liefern in den summierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren teilweise starke Phasenartefakte.

Die Durchführung der Korrektur des identischen, residualen *Delays*  $\delta t$  aller Voxel im Rahmen der voxelweisen Phasenkorrektur, erwies sich als stabiler als die direkte Korrektur innerhalb der *Delay*-Korrektur. Bei Verwendung der implementierten Korrekturen ist darauf zu achten, dass diese auf der DFT beruhen. Daher sind die angewendeten Verschiebungssätze nur für diskrete Werte von Verschiebungen eindeutig definiert. Dies betrifft insbesondere die *Delay*-Korrektur, da die *Delays*  $\delta t_k$  nicht zwangsläufig in das durch die DFT der Daten definierte, diskrete Raster passen. Unter anderem wurde beobachtet, dass eine Zunahme der  $\delta t_k$  aufgrund von langen Gradienten-Plateaus zu Phasenproblemen führen kann, was auf die nicht diskreten  $\delta t_k$  zurückzuführen sein könnte. Dasselbe Problem betrifft k-Raum-Verschiebungen und *Voxelshifts*. Bei der Überlagerung von  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätzen mit morphologischen  $^1\text{H}$ -Bildern wurde vereinzelt mit nicht diskreten Werten gearbeitet. Hier wurden allerdings keine Abbildungsfehler beobachtet. Die Korrektur bezüglich k-Raum-Verschiebungen lässt ohnehin nur diskrete Werte zu. Falls notwendig, könnten alternativ nicht diskrete k-Raum-Verschiebung  $\Delta k$  auch im Ortsraum durch Multiplikation des Signals mit einem Phasenfaktor  $\phi(r) = e^{i\Delta k r}$  kompensiert werden.

Die implementierten Korrekturen gewährleisten eine korrekte, räumliche Abbildung solange keine starken spektralen Geister-Artefakte auftreten. Ihr Auftreten konnte in dieser Arbeit nur vermindert, nicht korrigiert werden. Selbst wenn keine signifikanten, spektralen Geister-Artefakte auftreten, ist das SNR aufgrund der echo-planaren Messtechnik durch eine gewisse k-Raum-Verschmierung reduziert, da es keine idealen Gradientenschaltungen gibt. Daher wäre es in jedem Fall hilfreich, die Rekonstruktion um Korrekturen bezüglich spektraler Geister-Artefakte zu erweitern. Dazu könnte, ähnlich wie die Aufnahme der Referenzlinie in EPI, ein Spektrum ohne Schaltung von Phasenkodiergra-

dienten aufgenommen und zur Korrektur verwendet werden. Alternativ könnte man auch direkt einen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatz selbst zur Korrektur verwenden, indem man für jedes Gradientenecho den Schwerpunkt im  $k$ -Raum berechnet und eine entsprechende Phasenkorrektur auf dieses Gradientenecho anwendet [50].

Prinzipiell lassen sich Artefakte durch echo-planare Auslese vollständig umgehen, wenn die Rekonstruktion unter Verwendung der tatsächlich durchlaufenen  $k$ -Raum-Trajektorie  $\vec{k}(t)$  erfolgt. Dies erfordert aufwendigere Rekonstruktionsmethoden, wie z.B. die *Non-Uniform-FFT* [51], welche die gemessene  $k$ -Raum-Trajektorie in die Rekonstruktion miteinbezieht. Die Messung der vollständigen  $k$ -Raum-Trajektorie könnte prinzipiell mit der in Abschnitt 9.2 beschriebenen Methode nach [36] erfolgen. Wie weiter vorne erwähnt wurde, könnte sich diese Methode aufgrund ungünstiger Eigenschaften der eingesetzten HF-Spulen als sehr aufwändig herausstellen.

Die Implementierung von erweiterten Rekonstruktionsmethoden nach [44], [45] oder [51] wäre von Vorteil, da sich neben *Ramp Sampling* und alternativen Gradientenformen, auch andere Abtastungsstrategien des  $k$ -Raums, wie eine radiale Auslese der Daten, ermöglichen ließen.

## Sequenz

Die korrekte Funktionsweise der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz sowie ihre Erweiterungen, wie die segmentierte Aufnahme der spektralen Dimension, die Aufnahmegewichtung und die NOE-Präparation, wurden an einer Reihe von Testmessungen bestätigt. Die Segmentierung ermöglicht die Aufnahme einer höheren, spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  auf Kosten einer höheren Gesamtmessdauer. Dies eröffnet allerdings auch eine höhere Flexibilität zwischen räumlicher, spektraler und zeitlicher Auflösung der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Experimente. Daneben können durch die Segmentierung die Echoabstände  $\tau_{echo}$  erhöht werden, was unter anderem Aufnahmen mit höherer, räumlicher Auflösung zulässt. Weiter lassen sich Probleme beheben, die sich aus der begrenzten, technischen Leistungsfähigkeit des Gradientensystems ergeben. In Kombination mit der Aufnahmegewichtung und der NOE-Präparation lässt sich eine Steigerung der Sensitivität von  $^{31}\text{P}$ -EPSI erreichen.

In Bezug auf die gemessenen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Gradientenschaltungen verhält sich die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz dahingehend stabil, dass sie für einen Satz von Aufnahmeparametern reproduzierbare Ergebnisse erzielt. Daher ist die Verwendung der Phasen-Referenzdatensätze zur Phasenkorrektur anderer  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätze mit gleicher Positionierung des Messobjekts zulässig, solange die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz mit gleicher Gradientenschaltung verwendet wird und Rekonstruktionsparameter übereinstimmen. Bei Verwendung der Segmentierung ist zu beachten, dass auftretende spektrale Geister-Artefakte im rekonstruierten Spektrum vervielfacht werden, da die Auslesebandbreite  $\Delta f$  einer Einzelmessung gleich bleibt und nur der Gradientenzug zeitlich verschoben wird.

In  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen bei  $B_0 = 7\text{ T}$  ist die Aufnahme einer hohen, spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  in vielen Situationen notwendig, um ein eventuell auftretendes Alias-Artefakt der  $\beta$ -ATP-Resonanz zu verhindern. Da die Detektion der  $\beta$ -ATP-Resonanz in Messungen oft keinen Erkenntnisgewinn liefert, und sich in einigen Situationen die Aufnahme einer hohen Anzahl an Segmenten als zeitlich ineffizient herausstellt, wurde die  $\beta$ -

ATP-Resonanz mittels CHES unterdrückt. Problematisch an CHES ist, dass die benötigten, kurzen, intensiven HF-Pulse zu einer erhöhten spezifischen Absorptionsrate (SAR) führen. Da in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz nur ein simples *Phase-Cycling*-Schema ohne die Berücksichtigung der CHES-Pulse implementiert wurde, könnten unerwünschte Echos während der Signalaufnahme auftreten. Die dipolare Kopplung des  $\beta$ - $^{31}\text{P}$ -Kerns an die anderen  $^{31}\text{P}$ -Kerne im ATP-Molekül könnte bei seiner Sättigung durch CHES  $^{31}\text{P}$ - $\{^{31}\text{P}\}$ -NOE hervorrufen [52]. Diese könnten durchaus mit negativer Verstärkung ausfallen und so den durch die NOE-Präparation erzeugten Signalgewinn der  $\alpha$ - und  $\gamma$ -ATP-Resonanz verringern. CHES sollte daher nur benutzt werden, wenn sich das Alias-Artefakt als störend erweist und die benötigte, zeitliche Auflösung der Messung keine weitere Segmentierung zulässt.

Wie in den Abschnitten 11.4 und 11.5 gezeigt wurde, erweisen sich auftretende Alias-Artefakte bei geschickter Wahl der aufgenommenen, spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  nicht als störend, sofern bekannt ist, welche Resonanzen zuverlässig detektierbar sind. Dadurch lässt sich die benötigte, spektrale Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  unter Umständen reduzieren, was weniger aufgenommene Segmente erfordert und somit in eine Verringerung der Gesamtmessdauer umgesetzt werden kann. Insgesamt wird deutlich, dass die implementierte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik auf die beschriebene Weise eine ausgesprochen hohe Flexibilität in der Wahl von Aufnahmeparametern ermöglicht.

Alternativ lassen sich Alias-Artefakte auch durch Verwendung der Oberflächenspule mit koaxialer schichtselektiver Anregung reduzieren [53] [54]. Eine weitere Möglichkeit zur Vermeidung von Alias-Artefakten ist die Anwendung einer räumlich-spektral-selektiven Anregung [55]. Da diese Anregungsart sehr lange Pulsdauern erfordert, die unter Umständen nicht mit den kurzen  $T_2$ -Zeiten von  $^{31}\text{P}$ -Metaboliten verträglich sind, bleibt zu diskutieren, ob diese Art der Anregung für  $^{31}\text{P}$ -MRSI überhaupt anwendbar ist.

Da der Fokus dieser Arbeit auf funktioneller  $^{31}\text{P}$ -MRSI liegt, wurde ausschließlich mit zweidimensionalen MRSI-Techniken gearbeitet. Die zweidimensionale  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik lässt sich ohne Schwierigkeiten durch einen zusätzlichen Phasenkodiergradienten in Schichtselektionsrichtung in der Sequenz zu einer dreidimensionalen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik erweitern. Die Rekonstruktion lässt sich ebenfalls durch Korrekturmethode und einer weiteren Fourier-Transformation um die dritte Dimension erweitern. Durch die Aufnahme von dreidimensionalen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätzen könnte das  $^{31}\text{P}$ -MR-Signal effizienter genutzt werden.

## 15.2 Modellbeschreibung der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz

### Validierung der Modellbeschreibungen für die Sensitivität von $^{31}\text{P}$ -EPSI und der Dynamik des NOE

Die in Kapitel 10 aufgestellten Modelle zur Beschreibung der Sensitivität von  $^{31}\text{P}$ -EPSI und der Dynamik des NOE wurden anhand von Simulationen und Experimenten überprüft. Dazu wurden die Relaxationsraten  $\rho_I$ ,  $\rho_S$  und  $\sigma_{IS}$  der Referenzlösung bestimmt und an diesen Validierungsmessungen durchgeführt. Die ermittelten Relaxationsraten lassen



den Schluss zu, dass für die  $^{31}\text{P}$ -Spins der Referenzlösung die Bedingung schwacher dipolarer Kopplung erfüllt ist, und sich die Referenzlösung damit für die Validierungsmessungen der Modellbeschreibungen eignet. Die Relaxationsraten könnten allerdings mit einem geringen, systematischen Fehler behaftet sein (s. Anhang C). Ein möglicher systematischer Fehler ist für den Vergleich der Simulation zum Modell irrelevant, da in beiden dieselben Relaxationsraten eingesetzt werden. Abweichungen der Modellschreibungen zu den experimentellen Ergebnissen aufgrund zu geringer Sättigungszeiten  $T_S$  oder zu den Simulationen in der Beschreibung des transienten Falls konnten erklärt werden und sind nachvollziehbar. Das Experiment zeigt keine weiteren Abweichungen von den Simulationen oder Modellen, was den Schluss zulässt, dass die systematischen Fehler in den bestimmten Relaxationsraten nicht sehr groß sein können, oder keinen großen Einfluss auf die Modellbeschreibung nehmen.

Insgesamt folgt daraus, dass die Simulationen, Experimente und die Modellbeschreibungen sehr gut übereinstimmen. Die in Kapitel 10 aufgestellten Modelle zur Beschreibung der Sensitivität von  $^{31}\text{P}$ -EPSI und der Dynamik des NOE können somit für die Optimierung von  $^{31}\text{P}$ -EPSI verwendet werden. Ein wichtiger Schluss dieser Betrachtungen ist, dass die durchgeführten Näherungen im Fall schwacher, dipolarer Kopplung zulässig sind, und sich daher die Beschreibung der NOE-Dynamik vereinfachen lässt. Daraus folgt unter anderem, dass der Ernst-Winkel unabhängig vom Einsatz der NOE-Präparation nach Gleichung 10.64 berechnet werden kann.

## Auswirkung von Abweichungen in den Relaxationsraten auf die vorhergesagte Dynamik des NOE

Um zu überprüfen, wie stark sich die nach den Gleichungen 12.3 und 12.4 beschriebenen Sensitivitäten mit unterschiedlichen Relaxationsraten ändern, wurden diese Beschreibungen in Abhängigkeit von der Repetitionszeit  $T_R$  für eine Reihe verschiedener Kombinationen von Relaxationsraten berechnet. Für die Relaxationsraten wurde immer  $\sigma_{IS} \ll \rho_I$  angenommen. Die Analyse des Modells zeigt, dass geringe Abweichungen und kleine systematische Einflüsse in den bestimmten Relaxationsraten durch den Größenordnungsunterschied der Raten keine signifikanten Einflüsse auf die Abhängigkeit von  $T_R$  haben. Es ergibt sich immer ein ausgedehntes Plateau von Repetitionszeiten  $T_R$  mit maximaler Sensitivität. Dies erscheint plausibel, da sich nach einer bestimmten, minimalen Sättigungszeit  $T_S$  im stationären Zustand eine quasikonstante Sättigung der Wasserprotonen aufgebaut hat. Die maximale Verstärkung  $\eta$  hingegen kann geringe Abweichungen bei differierenden Relaxationsraten aufweisen.

Obwohl die Abhängigkeiten in den Sensitivitäten eine gewisse Stabilität gegenüber abweichender Relaxationsraten besitzen, wurden die verwendeten Relaxationsraten nach [22] mit Relaxationsraten  $\rho_I$  *in vivo* bei  $B_0 = 7$  T anderer Studien (genauer: den inversen  $T_1$ -Relaxationszeiten) wie in [20] oder [56] verglichen. Die beschriebenen Werte für  $T_1$ -Relaxationszeiten variieren je nach verwendeter Messmethode. Neben der Messmethode hängen die Werte auch davon ab, welche Relaxationsmechanismen in Betracht gezogen wurden. Darunter fallen unter anderem chemischer Austausch von Phosphatgruppen, in-

tramolekularer NOE der  $^{31}\text{P}$ -Kerne von ATP oder kompliziertere Magnetisierungstransferprozesse [57]. Wie in [22] wurden verschiedene Relaxationszeiten in unterschiedlichen Geweben beobachtet. Trotz dieser zahlreichen Betrachtungsweisen zeichnen sich in allen Studien ähnliche Tendenzen dafür ab, welche  $^{31}\text{P}$ -Kerne in verschiedenen Gewebetypen schneller oder langsamer relaxieren. Die verwendeten Relaxationsraten  $\rho_I$  aus [22] zeigen eine vergleichbare Tendenz zu anderen Studien.

In einigen Studien finden sich auch experimentell bestimmte NOE-Verstärkungsfaktoren  $\eta$ . Diese wurden meist unter Verwendung eines Protonen-Entkopplungsschemas bestimmt, welches die Sättigung der Wasserprotonen erzeugt. Diese Schemata sollten näherungsweise einen vergleichbaren Sättigungsgrad der Wasserprotonen erreichen, wie in einem TOE-Experiment. Die beobachteten Verstärkungen  $\eta$  stimmen in ihrer Größenordnung mit [22] überein.

Die Größenordnung der Kreuzrelaxationsraten  $\sigma_{IS}$  *in vivo* bei  $B_0 = 7$  T können nur indirekt mit anderen Studien verglichen werden, indem diese mittels der  $T_1$ -Relaxationszeit und der NOE-Verstärkungen  $\eta$  aus der jeweiligen Studie über Gleichung 10.53 abgeschätzt werden. In diesem Zusammenhang besitzen diese Kreuzrelaxationsraten  $\sigma_{IS}$  eine vergleichbare Größenordnung zu [22].

Die verwendeten Relaxationsraten aus [22] können somit für die Modellbeschreibungen von  $^{31}\text{P}$ -EPSI verwendet werden, und liefern nachvollziehbare und reproduzierbare Ergebnisse. Die mit diesen Relaxationsraten nach Gleichung 12.3 oder 12.4 beschriebenen Sensitivitätsverläufe in Abhängigkeit von der Repetitionszeit  $T_R$  zeigen ein ausgedehntes Plateau. Wie oben beschrieben ändert sich die  $T_R$ -Abhängigkeit dieses Plateaus mit leicht abweichenden Relaxationsraten  $\rho_I$  nicht stark. Nur die Verstärkung  $\eta$  zeigt eine gewisse Variabilität bei abweichenden Relaxationsraten. Das Plateau wird oft nach einer Sättigungszeit erreicht, die der Aufnahmedauer entspricht,  $T_S \approx T_{AQ}$ . Dies ist plausibel, da bei zu kurzen Sättigungszeiten  $T_S$  kein Regime erreicht wird, in welcher die Relaxation im gekoppelten Spin-System durch den TOE dominiert wird.

Wichtig für die Anwendbarkeit der Modellbeschreibungen ist vor allem die Größenordnung aller Relaxationsraten  $\rho_I$ ,  $\rho_S$  und  $\sigma_{IS}$ . Die Modellbeschreibungen könnten im Fall, dass keine schwache, dipolare Kopplung vorliegt, deutlich von der Realität abweichen. Für einige Metaboliten könnte unter Berücksichtigung der verwendeten Relaxationsraten die Annahme einer schwachen, dipolaren Kopplung nicht zulässig sein, beispielsweise für  $\alpha$ -ATP im Muskelgewebe oder  $\gamma$ -ATP im Gehirn.

### Anwendung der NOE-Präparation

In dieser Arbeit konnten deutliche Signalverstärkungen der  $^{31}\text{P}$ -Resonanzen durch den  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NOE von bis zu 35% erreicht werden. Die NOE-Verstärkung  $\eta$  wurde hier über das Prinzip des TOE, welcher in einfacher Weise beschreibbar ist, erzeugt. Die NOE-Präparation in dieser Sequenz besteht aus einer quasikontinuierlichen HF-Einstrahlung auf der Resonanzfrequenz der Wasserprotonen mit geringer HF-Leistung, um die vorgeschriebenen SAR-Limits nicht zu überschreiten. Sie erweist sich im Experiment in gewissem Maße als stabil gegenüber systematischer Einflüsse, anders als Methoden die den *Transient* NOE nutzen. Die Anwendung des TOE hat zur Folge, dass eine gewisse Sätti-

gungszeit  $T_S$  aufgebracht werden muss, um eine optimale Signalverstärkung zu erreichen. Dadurch wird die zeitliche Auflösung reduziert, da die Repetitionszeit  $T_R$  entsprechend höher ausfällt.

Im Laufe der Messungen wurde festgestellt, dass der lokale Verstärkungsfaktor  $\eta(\vec{r})$  bei Messungen großer Volumina, z.B. bei Messungen am Kopf, räumlich variiert. Dies ist auf die mangelhafte  $B_1$ -Homogenität des  $^1\text{H}$ -Kanals der  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Kopfspule zurückzuführen. In einigen Bereichen ist die Sättigungseffizienz deshalb geringer und es wird nicht der Zustand  $S_z = 0$ , sondern  $0 \leq S_z \leq S_{z0}$  während der Sättigungszeit  $T_S$  aufrecht erhalten. Dies reduziert die maximale Verstärkung im stationären Zustand entsprechend.

An dieser Stelle wird deutlich, dass die in [22] bestimmten Relaxationsraten durch systematische Einflüsse verfälscht sein könnten, hier durch die  $B_1$ -Inhomogenitäten der  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Kopfspule in unlokalisierten TOE-Messungen. Dies könnte ein Grund für die niedrigeren Relaxationsraten im Gehirn sein, da bei Messungen am Kopf die  $B_1$ -Inhomogenitäten der Spule stärker ausfielen als bei Messungen an der Wadenmuskulatur. Allerdings darf ein Einfluss unterschiedlicher physiologischer Parameter auf die Relaxationsraten nicht vernachlässigt werden.

Da in dieser Arbeit dieselbe Spule für die Messungen am Kopf und an der Wadenmuskulatur wie in [22] verwendet wurde, ist der Rückgriff auf die Relaxationsraten aus [22] gerechtfertigt. Wie oben erwähnt, haben geringe systematische Einflüsse keine großen Auswirkungen auf die Abhängigkeit von der Repetitionszeit  $T_R$  der beschriebenen Modelle. Um die Ortsabhängigkeit der Signalverstärkung zu reduzieren, können adiabatische  $^1\text{H}$ -Pulse innerhalb der NOE-Präparation verwendet werden. Bei Anwendung der Oberflächenspule wären diese ohnehin nötig. Im Zuge dessen könnte die Bestimmung der lokalen  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Relaxationsraten unter Anwendung adiabatischer Pulse mittels  $^{31}\text{P}$ -EPSI wiederholt werden.

Prinzipiell hätte, anstatt der kontinuierlichen Protonensättigung mittels TOE, auch nur ein einziger  $^1\text{H}$ -Inversionspuls zur Erzeugung der Signalverstärkung genutzt werden können, wie in [14]. Da die Signalverstärkung hier auf dem *Transient* NOE beruht, wird die Beschreibung der Dynamik komplexer. Da räumlich homogene  $^1\text{H}$ -Inversionspulse mit den verwendeten HF-Spulen nicht möglich sind, wurde deshalb dieser Effekt nicht genauer untersucht.

In [23] wurden allerdings *Steady-State*-Signalverstärkungen durch den *Transient* NOE beobachtet, welche die Signalverstärkungen durch den TOE deutlich übersteigen. Mit den in Abschnitt 10.2 vorgeschlagenen mathematischen Beschreibungen könnte auch ein Modell für den *Steady-State*-NOE im transienten Fall mit kurzen  $^1\text{H}$ -Präparationspulsen erstellt werden, um einen potentiellen Vorteil durch den *Transient* NOE gegenüber dem in dieser Arbeit verwendeten TOE zu erschließen. Dadurch ließe sich auch die Repetitionszeit  $T_R$  durch Wegfallen der Sättigungszeit  $T_S$  reduzieren, was wiederum die zeitliche Auflösung erhöhen würde. Um die Stabilität des *Transient* NOE gegenüber  $B_1$ -Inhomogenitäten des  $^1\text{H}$ -Kanals zu gewährleisten, wäre auch hier die Verwendung eines adiabatischen  $^1\text{H}$ -Inversionspulses zur Anregung der Wasserprotonen erforderlich. Mittels *Transient* NOE ließe sich die Sensitivität von  $^{31}\text{P}$ -EPSI womöglich noch weiter steigern.

## Optimierung der Sequenzparameter

Die in Kapitel 13 und 14 durchgeführten *In-vivo*-Messungen konnten erfolgreich durch Verwendung der in Kapitel 10 beschriebenen Modelle optimiert werden. Die Optimierung der Sequenzparameter erfolgte im Hinblick auf die maximale Sensitivität bei kleinstmöglicher Messdauer für funktionelle  $^{31}\text{P}$ -spektroskopische Studien. Es wurde mit möglichst kurzen Repetitionszeiten  $T_R$  gearbeitet, daher sind die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren stark  $T_1$ -gewichtet. Der in 12.4 beschriebene Ablauf ermöglichte im Allgemeinen die Optimierung der spektralen Sensitivität einer Gruppe von  $^{31}\text{P}$ -Kernen mit vergleichbaren Relaxationsraten  $\rho_I$ .

Bei Aufnahmen mit hoher räumlicher Auflösung muss allerdings darauf geachtet werden, dass über ein kleineres Voxel die  $B_0$ -Inhomogenitäten geringer ausfallen, und somit die  $T_2^*$ -Zeit gegen die  $T_2$ -Zeit strebt. Zu gering gewählte Aufnahmedauern  $T_{AQ}$  (aufgrund kurzer Repetitionszeiten  $T_R$ ) können in diesem Fall zu Abschneideartefakten in den  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren führen.

Die Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp}$  sollte zur Optimierung der spektralen Sensitivität immer so klein wie möglich gewählt werden. Allerdings führt dies aufgrund der reduzierten Auslesegradientenstärke  $G_{Read}$  nicht immer zu Spektren ohne Artefakten. Hier muss ein Kompromiss zwischen Sensitivitätsverlust und Auftreten von Artefakten gewählt werden.

## 15.3 $^{31}\text{P}$ -EPSI im Vergleich zu $^{31}\text{P}$ -CSI

Die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik konnte zur Reduktion der Gesamtmessdauer eines einzelnen MRSI-Datensatzes, verglichen zur konventionellen  $^{31}\text{P}$ -CSI entsprechender Aufnahmeparameter, eingesetzt werden.  $^{31}\text{P}$ -EPSI erreicht dabei allerdings nur ca. 70% bis 85% der Sensitivität von  $^{31}\text{P}$ -CSI. Theoretisch erreicht EPSI eine Messzeitreduktion um den Faktor  $\beta = N_{read}$  im Vergleich zu CSI. Bei hohen Feldstärken  $B_0$  muss diese Reduktion jedoch genauer betrachtet werden.

Die hohe Bandbreite des  $^{31}\text{P}$ -Spektrums bei hohem  $B_0$  macht die Verwendung der Segmentierung der Aufnahme erforderlich, um Alias-Artefakte zu vermeiden. Dadurch fällt die Messzeitreduktion  $\beta = \frac{N_{read}}{S}$  geringer aus. Es stellt sich heraus, dass, neben der geringen Konzentration an  $^{31}\text{P}$ -haltigen Metaboliten, die Anzahl an benötigten Segmenten  $S$  der limitierende Faktor in der Messzeitreduktion ist.

$^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen sollten mit starken Auslesegradienten  $G_{Read}$  durchgeführt werden, da hierdurch die Gradientenschaltungen stabiler funktionieren. Um starke Auslesegradienten anwenden zu können, ist die Messung mit einer hohen, räumlichen Auflösung  $\Delta r_{Read}$  und / oder einer hohen Zahl abgetasteter Datenpunkte  $N_{Read}$  in Ausleserichtung und gegebenenfalls mit einer hohen Gradientenanstiegszeit  $t_{ramp}$  auszuführen. Durch diese Aufnahmeparameter wird unter Umständen die Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI verringert, weshalb mehr Mittelungen  $N_{av}$  einer Messung aufgenommen werden müssen, was die Messzeitreduktion weiter verschlechtert.

In einigen Situationen müssen Präparationsmessungen im Vorfeld an die eigentliche Messung durchgeführt werden, um einen stabilen Gleichgewichtszustand der Magnetisierung

zu erreichen und keine Bildartefakte zu erhalten. Die Messzeitreduktion fällt in diesem Fall noch geringer aus.

Durch das komplexe Zusammenspiel zwischen Aufnahmeparametern und individuellen Messbedingungen ist im Allgemeinen der Vorteil von EPSI bei hohen Feldern  $B_0$  zur Aufnahme einer MRSI gegenüber CSI nicht eindeutig und hängt von der Anwendung ab. Tendenziell liefert  $^{31}\text{P}$ -EPSI im Fall einer hohen benötigten spektralen Bandbreite  $\Delta f_{spec}$  erst bei einer hohen Anzahl abgetasteter Punkte in Ausleserichtung  $N_{Read}$  einen Vorteil gegenüber  $^{31}\text{P}$ -CSI. Es sollte für die jeweilige Anwendung geprüft werden, ob auf eine hohe Anzahl an Segmenten  $S$  verzichtet werden kann.

Um zu klären, ob eine  $^{31}\text{P}$ -EPSI- oder  $^{31}\text{P}$ -CSI-Sequenz für eine bestimmte Anwendung besser geeignet ist, hängt von zwei Aspekten ab: erstens muss geklärt werden, welche zeitliche Auflösung für ein Experiment benötigt wird, und zweitens, ob die akkumulierte MR-Signalstärke im Experiment bei der gewünschten zeitlichen Auflösung ausreichend für eine zuverlässige Quantifizierung des Signals ist. EPSI ist nicht geeignet, eine hohe spektrale Sensitivität (oder ein hohes SNR) zu erreichen, im Gegensatz zu CSI, die allerdings nicht für die Aufnahme vieler räumlicher Datenpunkte geeignet ist. Die Verwendung von  $^{31}\text{P}$ -EPSI ist nur dann sinnvoll, wenn sich die benötigte, zeitliche Auflösung (Gesamtmessdauer) nicht durch Einsatz von  $^{31}\text{P}$ -CSI erreichen lässt, d.h. für den Fall vieler räumlicher Datenpunkte oder sehr kurzer Gesamtmessdauern. Voraussetzung hierfür ist jedoch ein genügend hohes MR-Signal. Wenn die minimal erforderliche Gesamtmessdauer auch durch  $^{31}\text{P}$ -CSI erreichbar ist, sollte diese auch verwendet werden um keinen spektralen Sensitivitätsverlust zu erleiden.

Ausnahmen, in denen der Einsatz von  $^{31}\text{P}$ -EPSI sinnvoll ist, sind funktionelle  $^{31}\text{P}$ -MRSI-Studien und die Messung von dreidimensionalen  $^{31}\text{P}$ -MRSI-Datensätzen. In funktionellen Studien hat die zeitliche Auflösung einen höheren Stellenwert als die spektrale Sensitivität. Da die Gesamtmessdauern von dreidimensionalen  $^{31}\text{P}$ -MRSI-Datensätzen, beispielsweise mit einer Matrixgröße von  $16 \times 16 \times 8$ , oft im Bereich von 10 Minuten liegen, führt jede auch nur geringe Reduktion der Gesamtmessdauern zu einer besseren Einsetzbarkeit bei *In-vivo*-Messungen.



## 16 Anwendung von $^{31}\text{P}$ -EPSI *in vivo*

Die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik wurde in Messungen an der Wadenmuskulatur und am Gehirn von Probanden eingesetzt. Die *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren haben eine vergleichbare Qualität zu *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -Spektren konventioneller  $^{31}\text{P}$ -CSI. Das Auftreten spektraler Artefakte *in vivo* wurde untersucht und konnte mit den zuvor beschriebenen Techniken reduziert werden. Mit  $^{31}\text{P}$ -EPSI konnte eine deutliche Messzeitreduktion gegenüber CSI-Methoden erreicht werden.

### 16.1 Ergebnisse der funktionellen Studie

Neben der allgemeinen Machbarkeit von *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -EPSI wurde geprüft, ob sich die implementierte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik auch im Rahmen einer funktionellen  $^{31}\text{P}$ -MRSI-Studie einsetzen lässt. Dazu wurde der Energiestoffwechsel in der Wadenmuskulatur von Probanden untersucht, während diese eine Muskelbelastungsübung (kombinierte Plantar-/Dorsalflexion) durchführten. Da in Abschnitt 13.3 exemplarisch nur die Messung eines Probanden vorgestellt wurde, folgen einige generelle Beobachtungen an allen Probanden und die Bewertung dieser Machbarkeitsstudie.

Zunächst wurde überprüft, ob die durchgeführten Plantar- und Dorsalflexionen zu Änderungen in der Positionierung zwischen Wade und HF-Spule führten und festgestellt, dass die Fixierung der Wade innerhalb der HF-Spule eine konstante Positionierung gewährleistet. Da die Übungen mit einem mechanischen Pedal (s. Abbildung 6.3) durchgeführt wurden, ist ein Vergleich zu anderen funktionellen  $^{31}\text{P}$ -spektroskopischen Studien nur bedingt möglich. Auch innerhalb des Probandenkollektivs fällt der Vergleich schwer, da die Übungen nach subjektivem Befinden durchgeführt wurden. Allgemein wurde aber bei allen Probanden in Übereinstimmung zu anderen Studien [58] [59] [60] [61] [42] [54] in den belasteten Muskelarealen eine Abnahme der PCr-Konzentration und ein Anstieg der  $\text{P}_i$ -Konzentration in den  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren mit Einsetzen der Belastungsübung beobachtet. Die Stärke der Zu- und Abnahme war von Proband zu Proband unterschiedlich. Ebenso wurde bei jedem Probanden ein initialer Anstieg im pH-Wert des Gewebes beobachtet. Diese Beobachtungen stimmen mit den Erwartungen überein. Die zur Kontraktion der Muskelfasern benötigte Energie wird durch ATP-Hydrolyse bereitgestellt. Dadurch kommt es zur Abspaltung von Protonen, die jedoch direkt vom ebenfalls abgespaltenen  $\text{P}_i$  gepuffert werden. Um den erhöhten ATP-Verbrauch innerhalb der ersten Sekunden der Übung zu kompensieren, wird in der Kreatinkinase-Reaktion PCr unter Protonenverbrauch zur ATP-Regeneration genutzt, wodurch der pH-Wert um ca. 0,05 auf  $\text{pH} = 7,1$  ansteigt. Im weiteren Verlauf der Belastungsübungen wurde allgemein ein Absenken des pH-Wertes des Gewebes auf seinen Grundwert ( $\text{pH} \approx 7,05$ ) beobachtet.

Das Kollektiv ließ sich später in zwei Gruppen bezüglich gemachter Beobachtungen am

Ende der Übungen unterteilen: eine Gruppe wies am Ende der Übung zwei  $\text{P}_i$ -Resonanzen verschiedener chemischer Verschiebung auf (entsprechend zwei pH-Werten), die andere Gruppe nur eine (mit pH-Wert im Normalbereich). Das Auftreten zweier  $\text{P}_i$ -Resonanzen wird oft über zwei Kompartimente mit unterschiedlichen pH-Werten innerhalb eines Voxels beschrieben [43]. Diese können den verschiedenen Fasertypen im Muskelgewebe zugeordnet werden. Da die Fasern ein unterschiedliches, metabolisches Verhalten aufweisen, reagieren sie unterschiedlich auf Erschöpfung [62]. Die Beobachtungen zwischen den einzelnen Probanden sind aufgrund der nichtisometrisch durchgeführten Übung nicht vergleichbar, jedoch stimmen die gemachten Beobachtungen mit den Beobachtungen anderer Studien überein [58] [59] [60] [61] [42] [54].

Somit legen die Ergebnisse aus Abschnitt 13.3 nahe, dass sich die Biophysik des Energiestoffwechsels bei  $B_0 = 7\text{ T}$  mit der implementierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik hervorragend mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung beobachten und prinzipiell auch quantifizieren lässt. Für zukünftige, quantitative Messungen, z.B. der Auf- und Abbaukinetiken von PCr oder zeitliche Verläufe des Gewebe-pH-Wertes, wird allerdings die Verwendung von isometrisch durchgeführten Belastungsübungen notwendig.

Desweiteren wurde überprüft, ob sich prinzipiell auch funktionelle  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Studien am Gehirn des Menschen durchführen lassen wie in [15]. Hier wird ein hohes SNR der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen durch Mittelung von Einzelmessungen unter Wiederholung einer visuellen Stimulation über einen längeren Zeitraum erreicht. Es wurde überprüft, ob sich mit der in dieser Arbeit implementierten  $^{31}\text{P}$ -EPSI vergleichbare Aufnahmeparameter finden lassen, die sich für eine derartige Messung eignen. Während die zuvor an der Wadenmuskulatur angewendeten, optimalen Aufnahmeparameter für eine  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung (Matrixgröße  $16 \times 16$ , Voxelgröße  $(15\text{ mm})^2 \times 30\text{ mm}$ ) sich nur bedingt eignen, könnte bei einer Voxelgröße  $(30\text{ mm})^3$  das SNR nach ca. 5 Minuten Messdauer ausreichend sein (zum Vergleich aus [15]: vier Messungen von  $(50\text{ mm})^2 \times 40\text{ mm}$  großen Voxeln bei ca. 80 Minuten Gesamtmessdauer). Somit könnte das Experiment mit dieser im Vergleich zu [15] besseren räumlichen Auflösung bei  $B_0 = 7\text{ T}$  wiederholt werden. Allerdings wurden bei diesen Parametern auch starke CDE beobachtet, welche die Lokalisierungseigenschaften stark vermindern. Größere Voxel würden zwar noch mehr Signal liefern, führen aber zu noch größeren Problemen. Die Machbarkeit solcher Studien muss daher zunächst überprüft werden.

Abschließend muss bemerkt werden, dass die geringen Konzentrationen der  $^{31}\text{P}$ -Metaboliten im Gehirn nicht ausreichen, um bei  $B_0 = 7\text{ T}$  vergleichbare Einzelaufnahmen wie an der Wadenmuskulatur durchzuführen. Um an die zeitlichen Auflösungen von  $^{31}\text{P}$ -EPSI an der Wade zu kommen, muss mit Wiederholungen von Einzelmessungen gearbeitet werden. Insgesamt besteht bei den  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen am Gehirn noch Verbesserungsbedarf. Um die Sensitivität der Messung zu erhöhen, kann die Oberflächenspule verwendet werden, allerdings reicht ihre Eindringtiefe nur in die Cortex-Areale und limitiert daher ihren Einsatz. Die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren würden aufgrund der großen benötigten Voxel sehr von einer Korrektur spektraler Geister-Artefakte profitieren. Des Weiteren wäre die Aufnahme von dreidimensionalen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätzen hilfreich, um zuverlässigere Phasen-Referenzdatensätze zu erhalten.



## 16.2 $^{31}\text{P}$ -EPSI im Vergleich zu anderen Methoden der $^{31}\text{P}$ -MRS

Die Reduktion der Gesamtmessdauer bei Einsatz der EPSI-Auslese dieser Arbeit soll im Folgenden in Relation zu anderen Methoden der *In-vivo*- $^{31}\text{P}$ -MRS gesetzt werden. Ein quantitativer Vergleich zu diesen Studien ist aufgrund individueller Messparameter, insbesondere aber wegen der individuell verwendeten HF-Spulen, nicht möglich.

### Funktionelle $^{31}\text{P}$ -spektroskopische Studien

Viele funktionelle  $^{31}\text{P}$ -spektroskopische Studien arbeiten mit *Single-Voxel*-Methoden [61] [42] oder mit Lokalisierung allein durch Verwendung von Oberflächenspulen und Aufnahme des in dieser Weise lokalisierten FID [58] [59]. Daneben ist auch eine Lokalisierung durch Einsatz einer Oberflächenspule in Kombination mit Messung eines schichtselektiven MR-Signals eine Alternative [54]. Vereinzelt Studien [60] verwenden niedrigaufgelöste CSI mit verschachtelten Aufnahmetechniken, um eine hohe zeitliche Auflösung zu erreichen. Allerdings können diese Methoden nur für wiederholbare Muskelbelastungsübungen durchgeführt werden und besitzen eine hohe Gesamtmessdauer, weshalb sie nur in Spezialfällen anwendbar sind.

Die *Single-Voxel*-Methoden (z.B. STEAM, *Stimulated Echo Acquisition Mode* [63]), oder Methoden, welche nur einen FID aufnehmen, besitzen die höchstmögliche, zeitliche Auflösung, da sie nur auf einer einzelnen HF-Anregung basieren. Die zeitliche Auflösung entspricht der Repetitionszeit  $T_R$ , die bei Messungen eines unlokalisierten FID oft unter 1 Sekunde gewählt werden kann. Da bei hoher Feldstärke  $B_0$  in *Single-Voxel*-Methoden häufig mit adiabatischen HF-Anregungen gearbeitet wird, ist die Repetitionszeit hier verhältnismäßig groß (z.B.  $T_R = 6$  s in [61]). Da sich Änderungen im Energiestoffwechsel auf einer Zeitskala im Sekundenbereich abspielen, ist diese zeitliche Auflösung mehr als ausreichend, um die biochemischen / biophysikalischen Änderungen zu verfolgen. Oft ist auch noch eine zeitliche Auflösung von 10 Sekunden ausreichend.

Mit MRSI basierend auf CSI-Auslesen ist diese zeitliche Auflösung in der Praxis nicht zu erreichen. Gegenüber eines räumlich hochaufgelösten  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensatzes mit einer Matrixgröße von  $16 \times 16$  in 15 Sekunden Messdauer, stellt die Verwendung einer *Single-Voxel*-Methode jedoch keinen großen Vorteil mehr dar. Die besseren Lokalisierungseigenschaften erhält man im Gegenzug für eine geringe, zeitliche Auflösung und spektrale Sensitivität: statt aus nur einem Voxel erhält man mit  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messung die räumliche Information aus 256 Voxeln aber auf Kosten einer geringeren spektralen Sensitivität.

In [42] wird ein Vergleich zwischen lokalisierter und unlokalisierter funktioneller  $^{31}\text{P}$ -Spektroskopie durchgeführt. Wie eindeutig klar wird, führt die fehlende Lokalisierung zu einer Verfälschung der beobachteten Zeitverläufe, da z.B. der Ab- und Aufbau von PCr in verschiedenen Muskelarealen stark variieren kann. Eine gute Lokalisierung ist somit für eine zuverlässige Quantifizierung unabdingbar. Hier kann  $^{31}\text{P}$ -EPSI durch eine große räumliche Abdeckung bei guter räumlicher Auflösung helfen, lokale Unterschiede in der Physiologie aufzudecken und somit die Quantifizierung physiologischer Parameter

zu verbessern.

### Alternative Anwendungsmöglichkeiten von $^{31}\text{P}$ -EPSI

$^{31}\text{P}$ -MRSI wird bei  $B_0 = 7\text{ T}$  neben der Untersuchung von Muskel- und Hirngewebe auch zur Untersuchung von Leber- [64] [65], Prostata- [5] oder Brustgewebe [6] [66] [67] eingesetzt. In den genannten  $^{31}\text{P}$ -MRSI-Studien werden zur räumlichen Lokalisierung CSI-Auslesen mit Gesamtmessdauern zwischen 6 und 12 Minuten verwendet. Typische Voxelgrößen, die in diesen Studien gemessen werden, betragen  $(15\text{ mm})^2 \times 20\text{ mm}$ , was Voxelgrößen entspricht, die in dieser Arbeit für die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik verwendet wurden. Aufgrund der besseren Lokalisationseigenschaften und des effizienter genutzten MR-Signals ist eine dreidimensionale MRSI-Aufnahmetechnik bei den üblichen Konzentrationen von  $^{31}\text{P}$ -Metaboliten, wie sie in den oben genannten Gewebetypen vorliegen, vorteilhaft. Die Aufnahme von dreidimensionalen MRSI-Datensätzen mittels CSI ist zeitlich äußerst ineffizient.  $^{31}\text{P}$ -EPSI könnte in vergleichbaren Studien eingesetzt werden, um einen dreidimensionalen MRSI-Datensatz in derselben oder einer kürzeren Gesamtmessdauer zu erhalten. Eine weitere Möglichkeit  $^{31}\text{P}$ -EPSI zu nutzen, besteht in der Verkürzung der Gesamtmessdauer von  $^{31}\text{P}$ -MRSI bei Verwendung langer Repetitionszeiten, z.B. bei Verwendung adiabatischer HF-Anregungspulse oder bei Verwendung zeitaufwändiger Präparationen, wie z.B. *Inversion Recovery*. Ob die Sensitivität der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik für diese alternativen Anwendungszwecke allerdings ausreicht, muss in zukünftigen Studien näher untersucht werden.

## 17 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung und Validierung einer echo-planaren  $^{31}\text{P}$ -spektroskopischen Bildgebungsmethode für *In-vivo*-Messungen bei einer Magnetfeldstärke von  $B_0 = 7\text{ T}$ . Die Methodik ermöglicht es, biophysikalische Fragestellungen zu Änderungen des Energiestoffwechsels im Muskelgewebe und Gehirn des Menschen auf einer kurzen Zeitskala im Rahmen funktioneller MRSI-Studien zu untersuchen.

Die implementierte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz verwendet eine segmentierte Aufnahme der spektralen Dimension. Durch diese können Probleme behoben werden, die sich aus der hohen spektralen Bandbreite der  $^{31}\text{P}$ -Spektren bei  $B_0 = 7\text{ T}$  und der begrenzten technischen Leistungsfähigkeit des Gradientensystems ergeben. Die Segmentation erhöht zwar die Gesamtdauer der Messung, allerdings erlaubt sie auch eine höhere Flexibilität zwischen räumlicher, spektraler und zeitlicher Auflösung. Daneben sind in der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz Methoden zur Aufnahmegewichtung und Nutzung des Kern-Overhauser-Effekts implementiert, durch welche sich die Sensitivität der Messungen erhöhen lässt.

Im Rahmen von Modellmessungen, wie der Vermessung der vom Tomographen umgesetzten Gradientenschaltungen, wurden die Ursachen auftretender Bildartefakte bei echo-planarer Auslese genauer untersucht. Die in der Bildrekonstruktion implementierten Korrekturen machen Abbildungsfehler rückgängig, wobei die Methodik zur voxelweisen Korrektur residueller Phasen der getrennten Gradientenechozüge sich als durchführbar und nützlich erwies. Die implementierte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Methodik ermöglicht so die Aufnahme von lokalisierten  $^{31}\text{P}$ -Spektren mit hoher räumlicher Auflösung bei kurzer Gesamtmessdauer. Zur Optimierung des Signal-Rausch-Verhältnisses der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz wurde ein theoretisches Modell zur Beschreibung der Messsensitivität der Sequenz und der Dynamik des Kern-Overhauser-Effekts erstellt. Dieses wurde in Modellmessungen validiert. Die durchgeführten Näherungen im Fall schwacher dipolarer Kopplung zwischen den  $^{31}\text{P}$ -Spins und den Spins der Wasserprotonen erwiesen sich als zulässig und erlaubten eine vereinfachte Beschreibung der Dynamik der gekoppelten Spin-Systeme. Durch Rückgriff auf zuvor bestimmte dipolare  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Relaxationsraten *in vivo* bei  $B_0 = 7\text{ T}$  konnte das Modell für die Optimierung der Messparameter verwendet werden, und lieferte so eine deutliche Signalerhöhung durch den Kern-Overhauser-Effekt von bis zu 35%.

Die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz wurde nach Optimierung der Messparameter an mehreren Probanden in *In-vivo*-Messungen angewendet. Der Vergleich von  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren mit  $^{31}\text{P}$ -Spektren, die mit konventionellen Methoden aufgenommen wurden, macht jedoch deutlich: während sich  $^{31}\text{P}$ -EPSI an der Wadenmuskulatur problemlos anwenden lässt, ergeben sich Schwierigkeiten bei Messungen am Gehirn. Größtes Problem ist die geringe Signalstärke bei Wahl optimaler Voxelgrößen für  $^{31}\text{P}$ -EPSI. Dadurch sind die Korrekturen in der Rekonstruktion nicht zuverlässig durchführbar. Bei  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messungen am Gehirn besteht daher noch Notwendigkeit für weitere Optimierungen.

Die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz wurde schließlich in einer Machbarkeitsstudie für funktionelle  $^{31}\text{P}$ -spektroskopische Bildgebung an der Wadenmuskulatur mehrerer Probanden eingesetzt. Die beobachteten, zeitlich aufgelösten Veränderungen des Energiestoffwechsels in verschiedenen Muskelarealen unter Durchführung von Belastungsübungen stimmten dabei mit den aus der Physiologie bekannten Erwartungen und Messergebnissen anderer  $^{31}\text{P}$ -spektroskopischer Studien überein. Anders als in den meisten dieser Studien besitzen die Messungen dieser Arbeit neben hoher zeitlicher Auflösung auch eine hohe räumliche Auflösung.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass die Kombination der verwendeten Techniken wie Segmentation der Datenaufnahme, die Reduktion von Artefakten und die Anwendung von Phasenkorrekturen die Aufnahme von  $^{31}\text{P}$ -Spektren mit hoher räumlicher Auflösung ermöglicht. Nach Optimierung der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenzparameter sind räumliche und spektrale Auflösungen von  $^{31}\text{P}$ -Spektren *in vivo* bei kurzen Messdauern erreichbar, die bei kleineren Feldstärken nicht möglich sind. Die vorgestellte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik bei  $B_0 = 7\text{ T}$  eröffnet Anwendungsmöglichkeiten, die helfen können ein weiter gehendes Verständnis der Biophysik des Energiestoffwechsels zu erlangen.

## 18 Ausblick

$^{31}\text{P}$ -EPSI bei  $B_0 = 7\text{ T}$  kann zukünftig genutzt werden, funktionelle  $^{31}\text{P}$ -MRSI-Studien des Energiemetabolismus des Menschen, z.B. unter Muskelbelastungsübungen oder visueller Stimulation wie in [15], mit hohen räumlichen Auflösungen und Gesamtmessdauern im Sekundenbereich durchzuführen. Die Aufnahme von  $^{31}\text{P}$ -MRSI-Datensätzen mit Matrixgrößen von  $16 \times 16$  bei Messdauern von einigen Sekunden erweist sich als durchführbar.

Alternativ zum funktionellen Aspekt macht die durch EPSI erreichte Reduktion der Gesamtmessdauer in Kombination mit dem erhöhten MR-Signal bei höheren Feldstärken  $B_0$  folgende Messungen an Probanden oder Patienten im Rahmen klinisch durchführbarer Messdauern möglich:

- Die Aufnahme von dreidimensionalen  $^{31}\text{P}$ -MRSI-Datensätzen mit Gesamtmessdauern von einigen Minuten: Sofern die Signalstärke der  $^{31}\text{P}$ -Resonanzen ausreichend hoch ist, wie z.B. von PCr im Muskelgewebe, können auch räumlich sehr hochaufgelöste  $^{31}\text{P}$ -MRSI-Datensätze, z.B. Matrixgrößen von  $32 \times 32$ , mit Gesamtmessdauern weniger Minuten aufgenommen werden. Dadurch können die Lokalisationseigenschaften der  $^{31}\text{P}$ -MRSI deutlich verbessert und das  $^{31}\text{P}$ -MR-Signal effizienter genutzt werden. Diese kurzen Messdauern sind mit konventionellen Auslesetechniken nicht erreichbar.
- Die Erzeugung mehrerer  $^{31}\text{P}$ -MRSI-Datensätze mit verschiedenen Sequenzparametern in kürzerer Gesamtmessdauer: Dadurch lassen sich Größen, wie z.B. die Relaxationszeit  $T_1$  verschiedener Metaboliten oder das HF-Anregungsfeld  $\vec{B}_1$  räumlich darstellen. Diese Größen können zur weiteren Optimierung der Aufnahmeparameter von  $^{31}\text{P}$ -EPSI oder zur Verbesserung der Quantifizierung von  $^{31}\text{P}$ -MRSI-Datensätzen beitragen.
- Implementierungen der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Auslese in Kombination verschiedener Präparationen, die eine lange Repetitionszeit  $T_R$  erfordern, wie z.B. Polarisationstransfer (INEPT-EPSI) oder Sättigungstransfer (ST-EPSI).

Diese Modalitäten sollen zukünftig implementiert werden. In all diesen potentiellen Anwendungen mit  $^{31}\text{P}$ -EPSI ist die benötigte Gesamtmessdauer im Wesentlichen nur noch durch das SNR bestimmt, welches für eine zuverlässige Quantifizierung benötigt wird. Die  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik bietet in diesem Zusammenhang an folgenden Stellen die Möglichkeit für weitere Optimierungen bezüglich ihrer Sensitivität:

- Erweiterung zur dreidimensionalen  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik: Das effizienter genutzte MR-Signal könnte für die Erzeugung hochaufgelöster, metabolischer Karten und die Aufnahme stabilerer Phasen-Referenzdatensätze von Vorteil sein.

- Erweiterung der Rekonstruktion um eine Korrektur spektraler Geister-Artefakte, z.B. nach [50].
- Implementierung einer radialen k-Raum-Auslese, um die Effizienz der k-Raum-Abtastung zu erhöhen. Im Zuge dessen würde sich hier die Verwendung von Sinus-Gradienten in der EPSI-Auslese anbieten. Diese Auslesetechnik könnte die  $^{31}\text{P}$ -EPSI stabiler gegenüber Schwankungen im Gradientensystem machen.
- Rekonstruktion der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Datensätze unter Verwendung der gemessenen k-Raum-Trajektorie: Dazu müsste die Rekonstruktion um die *Non-Uniform-FFT* [51] erweitert und eine für *In-vivo*-Messungen praktikable Form zur Messung der k-Raum-Trajektorie etabliert werden.
- Implementierung von adiabatischen  $^1\text{H}$ -HF-Pulsen in der NOE-Präparation, um räumlich homogenere Verstärkungsprofile zu erreichen.
- Implementierung eines Protonen-Entkopplungsschemas, welches mit der  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Auslese kompatibel ist. Durch das Kollabieren von Multipletts von Resonanzen wie PC oder PE würden sich schmalere Linien ergeben, was die spektrale Sensitivität erhöht. Da ein Breitband-Entkopplungsschema, aufgrund der Sättigung der Wasserprotonen ebenfalls zu einem NOE führt, könnte dieses verwendet werden, um die Sättigungszeit  $T_S$  bei Anwendung der NOE-Präparation zu verkürzen. Für die Realisierung eines Protonen-Entkopplungsschemas in  $^{31}\text{P}$ -EPSI würde sich anbieten, zwischen aufeinander folgenden Auslesegradienten kurze Pausen einzubauen, so dass  $^1\text{H}$ -HF-Pulse eingestrahlt werden könnten, ohne dass diese durch Gradienten beeinflusst werden.

Die vorgestellte  $^{31}\text{P}$ -EPSI-Technik lässt sich prinzipiell ohne Probleme auf MR-Messungen anderer seltener Kerne, wie z.B.  $^{13}\text{C}$ -Kerne, übertragen. In [68] ist die Durchführung einer *In-vivo*- $^{13}\text{C}$ -MRSI bei  $B_0 = 7\text{ T}$  mit der vorgestellten EPSI-Technik gezeigt. Die implementierte EPSI-Technik hat somit das Potential, bei hohen Feldstärken  $B_0$  äußerst vielseitige Einblicke in die Biochemie und Biophysik des Menschen zu erlangen, die bei niedrigen Feldstärken nicht möglich sind.

Teil V  
Anhang





# A Fourier-Analyse

Die Rekonstruktion des MR-Signals erfordert an mehreren Stellen Konzepte der Fourier-Analyse, weshalb in diesem Abschnitt einige wichtige Aspekte dieser zusammengefasst sind. Die hier vorgestellten Gleichungen und Sätze zeigen beispielhaft den Übergang von einer Funktion in der Zeitdomäne  $f(t)$  in ihre Darstellung in der Frequenzdomäne  $F(\omega)$ , können aber auch direkt auf den Übergang zwischen Darstellungen im Ortsraum  $f(\vec{r})$  und k-Raum  $F(\vec{k})$  angewendet werden. Für Beweise und weitergehende Betrachtungen bezüglich der Fourier-Analyse sei auf die einschlägige Literatur zu diesem Thema verwiesen (z.B. [69]).

Das Ziel der Fourier-Analyse ist es, eine Funktion  $f(t)$  in ihre spektralen Bestandteile  $F(\omega)$ , ihr Spektrum zu zerlegen, d.h. über harmonische Funktionen darzustellen. So stellt z.B. die Fourier-Reihenentwicklung einer kontinuierlichen Funktion  $f(t)$  mit Periode  $T$  in der Zeit, diese über harmonische Funktionen  $e^{i\omega_k t}$  dar. Wegen der Periodizität der Funktion  $f(t)$  ist die Fourierreihe auf diskrete Frequenzen  $\omega_k = \frac{2\pi k}{T}$  beschränkt.

Das diskret empfangene MR-Signal ist in der Realität eine kontinuierliche Funktion der Zeit  $s(t)$ . Allerdings ist dieses nicht zeitperiodisch, weshalb auf dieses eine Fourier-Transformation angewendet werden muss.

## Eigenschaften der kontinuierlichen Fourier-Transformation

Eine zeit-kontinuierliche Funktion ohne Periodizität lässt sich über die kontinuierliche Fourier-Transformation in ihr Spektrum zerlegen. Der Übergang von der Fourier-Reihenentwicklung zur kontinuierlichen Fourier-Transformation geschieht über Fallenlassen der Periodizität (formal:  $T \rightarrow \infty$ ), und Ersetzen der Summe in der Reihenentwicklung durch eine Integration. Die diskrete Reihe von  $\omega_k$  geht somit in eine kontinuierliche Funktion von  $\omega$  über.

Die Fourier-Transformation ist wie folgt definiert:

**Fourier-Transformation (Hintransformation):**

$$F(\omega) = \int_{-\infty}^{+\infty} f(t)e^{-i\omega t} dt \quad (\text{A.1})$$

**Inverse Fourier-Transformation (Rücktransformation):**

$$f(t) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} F(\omega)e^{+i\omega t} d\omega \quad (\text{A.2})$$

Die inverse Fourier-Transformation entspricht der Darstellung der ursprünglichen Funktion in der Zeitdomäne  $f(t)$  über harmonische Funktionen  $e^{+i\omega t}$  gewichtet mit den Fourier-Koeffizienten  $F(\omega)$ .

Aus den Gleichungen A.1 und A.2 lassen sich zwei wichtige Sätze folgern. Seien die Funktionen  $f(t)$  und  $F(\omega)$  durch Fourier-Transformation miteinander verknüpft:

$$f(t) \xleftrightarrow{FT} F(\omega) \quad (\text{A.3})$$

Dann gilt für eine Verschiebung in der Zeitdomäne (**1. Verschiebungssatz**):

$$f(t - t_0) \xleftrightarrow{FT} F(\omega)e^{-i\omega t_0} \quad (\text{A.4})$$

Die Verschiebung in der Zeitdomäne um  $t_0$  führt zu einer linearen Phasenverschiebung der Fourier-Transformierten  $F(\omega)$  entlang der Frequenzachse.

Für eine Verschiebung in der Frequenzdomäne gilt (**2. Verschiebungssatz**):

$$f(t)e^{-i\omega_0 t} \xleftrightarrow{FT} F(\omega - \omega_0) \quad (\text{A.5})$$

Eine Verschiebung der Fourier-Transformierten um  $\omega_0$  führt zu einer Oszillation des ursprünglichen Signals  $f(t)$  mit dieser Frequenz.

Um die Wirkung von eingeführten Filterfunktionen  $g(t)$  anschaulicher zu beschreiben, ist des Weiteren der **inverse Faltungssatz** hilfreich:

$$h(t) = f(t) \cdot g(t) \xleftrightarrow{FT} H(\omega) = \frac{1}{2\pi} F(\omega) \otimes G(\omega) \quad (\text{A.6})$$

Die Multiplikation des Filters  $g(t)$  an die ursprüngliche Funktion  $f(t)$  lässt sich nach Fourier-Transformation, als Faltung der beiden Fourier-Transformierten  $F(\omega)$  und  $G(\omega)$  miteinander darstellen.

## Das Nyquist-Shannon-Abtasttheorem

Die Diskretisierung des empfangenen MR-Signals kommt allein durch den Prozess des Abtastens, des sogenannten *Samplings*, zustande. Das *Sampling* lässt sich durch einen Dirac-Kamm veranschaulichen:

$$\Pi_{\Delta t}(t) = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \delta(t - k\Delta t) \quad (\text{A.7})$$

Dieser stellt eine Verteilung von Delta-Distributionen im Abstand  $\Delta t$  dar (s. Abbildung A.1). Die Fourier-Transformation eines Dirac-Kamms in der Zeitdomäne ist ein Dirac-Kamm in der Frequenzdomäne:

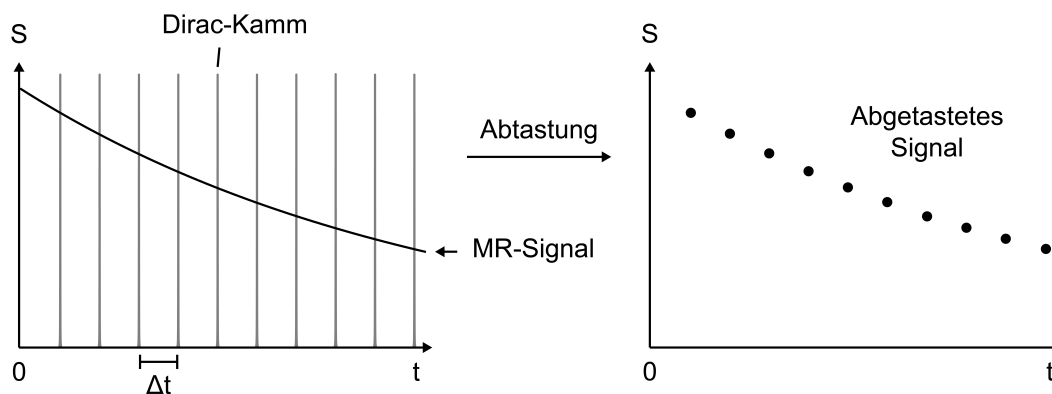


Abbildung A.1: Veranschaulichung des *Sampling*-Prozesses. Das kontinuierliche MR-Signal wird mit einem Dirac-Kamm  $\Pi_{\Delta t}(t)$  im Abstand  $\Delta t$  abgetastet. Das Resultat ist ein diskret abgetastetes MR-Signal.

$$\Pi_{\Delta t}(\omega) = \frac{\Delta t}{2\pi} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} \delta\left(\omega - \frac{2\pi k}{\Delta t}\right) \quad (\text{A.8})$$

Hier sind die Delta-Distributionen im Abstand  $\frac{2\pi}{\Delta t}$  verteilt. Je schneller die Abtastung  $\Delta t$  erfolgt, desto stärker sind die Delta-Distributionen in der Frequenzdomäne separiert. Das diskret abgetastete Signal  $s(k\Delta t)$  lässt sich als

$$s(k\Delta t) := s(t) \cdot \Pi_{\Delta t}(t) \quad (\text{A.9})$$

formulieren. Dies ist in Abbildung A.1 veranschaulicht.

Nach Anwendung des inversen Faltungssatzes Gleichung A.6 auf Gleichung A.9 folgt für die Fourier-Transformierte des abgetasteten Signals:

$$FT \{s(k\Delta t)\} = \frac{1}{2\pi} S(\omega) \otimes \Pi_{\Delta t}(\omega) \quad (\text{A.10})$$

$$= S\left(\omega - \frac{2\pi k}{\Delta t}\right) \quad (\text{A.11})$$

Die Abtastung in der Zeitdomäne erzeugt somit eine Faltung des Spektrums  $S(\omega)$  mit einem Dirac-Kamm  $\Pi_{\Delta t}(\omega)$  in der Frequenzdomäne. Dies hat die periodische Fortsetzung des Spektrums  $S(\omega)$  über die gesamte Frequenzdomäne zur Folge. Die Gleichungen A.9 und A.11 sind der Ausgangspunkt für die weiteren Betrachtungen.

Das fundamentale Nyquist-Shannon-Abtasttheorem besagt, dass ein band-limitiertes Signal  $S(\omega)$  bei adäquater Abtastung  $\Delta t$  beliebig genau aus den abgetasteten Punkten rekonstruiert werden kann. Band-limitiert bedeutet dabei, dass das Signal nur Frequenzen im

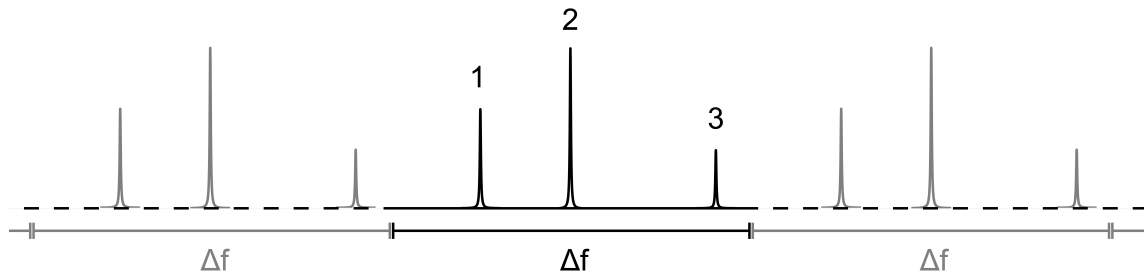


Abbildung A.2: Resultat einer adäquaten Abtastung eines Spektrums mit nur drei Resonanzen. Jedes Intervall  $\Delta f$  stellt den durch eine Delta-Distribution des Dirac-Kamms  $\Pi_{\Delta f}(\omega)$  abgebildeten Bereich des Spektrums dar. Die periodischen Fortsetzungen des eigentlichen Spektrums sind grau schattiert dargestellt.

Bereich  $[-f_{max}, +f_{max}]$  enthält ( $S(\omega) = 0$  außerhalb). Adäquat abgetastet bedeutet, dass für die Abtastrate  $f_{sample} = \frac{1}{\Delta t} \geq 2 \cdot f_{max}$  gilt. Durch die adäquate Abtastung ist garantiert, dass die periodische Fortsetzung des Spektrums A.11 keine Überlappung mit sich selbst erzeugt. Anders ausgedrückt: Der Dirac-Kamm  $\Pi_{\Delta f}(\omega)$  ist stark genug separiert. Dies ist in Abbildung A.2 veranschaulicht.

Das Spektrum  $S(\omega)$  ist in diesem Fall eindeutig durch die Fourierreihe

$$S(\omega) = \frac{\Delta t}{2\pi} \sum_{k=-\infty}^{+\infty} s(k\Delta t) e^{-ik\Delta t \omega} \quad (\text{A.12})$$

bestimmt. Man kann zeigen, dass sich dann das rekonstruierte Signal  $s(t)$  aus Gleichung A.12 als Kardinalreihe schreiben lässt:

$$s(t) = \sum_{k=-\infty}^{+\infty} s(k\Delta t) \text{sinc}\left(\frac{t}{\Delta t} - k\right) \quad (\text{A.13})$$

Zwei wichtige Eigenschaften der Kardinalreihe sind:

- Die unendliche Reihe konvergiert.
- Der Grenzwert der Reihe ist identisch mit  $s(t)$ .

Daher kann unter Voraussetzung eines band-limitierten Signals bei adäquater Abtastung, dieses beliebig genau aus den Abtastpunkten rekonstruiert werden. Bei einer begrenzten Anzahl an  $k$  stellt die Reihe nur eine Interpolation dar (wobei die Abtastpunkte  $s(k\Delta t)$  wegen  $\text{sinc}(0) = 1$  und  $\text{sinc}(k) = 0$  exakt rekonstruiert werden). Für die exakte Rekonstruktion werden theoretisch jedoch alle  $k$  benötigt.

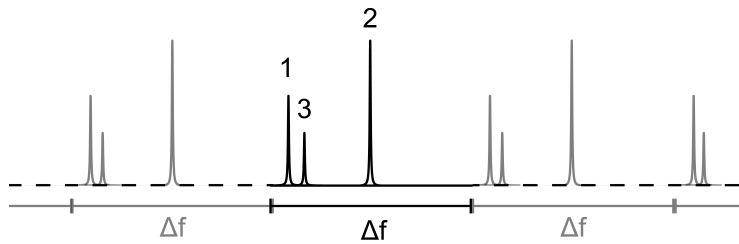


Abbildung A.3: Resultat einer nicht-adäquaten Abtastung des Spektrums aus Abbildung A.2. Der durch Fourier-Transformation abgebildete Frequenzbereich  $\Delta f$  ist in diesem Fall geringer. Der Alias von Resonanz #3 befindet sich bei einer anderen Frequenz als der tatsächlichen.

## Der Alias-Effekt

Eine nicht-adäquate Abtastung des Signals  $s(t)$  führt dazu, dass der Dirac-Kamm  $\Pi_{\Delta t}(\omega)$  nicht ausreichend separiert ist. Aus Gleichung A.11 folgt dann, dass die periodische Fortsetzung des Spektrums  $S(\omega)$  eine Überlappung von nieder- und hochfrequenten Anteilen erzeugt, die nicht voneinander getrennt werden können.

Dies wird als Alias-Effekt bezeichnet und ist in Abbildung A.3 am Beispiel des in Abbildung A.2 dargestellten Spektrums veranschaulicht. Die zu geringe Abtastrate führt dazu, dass die eigentlich hochfrequente Resonanz #3 in den niederfrequenten Anteil des Spektrums projiziert wird. Die Resonanz #3 gibt sich demnach als eine andere Resonanz (ihren Alias) aus. Dieser Effekt ist die Grundlage der in Abschnitt 8.2 eingeführten Alias-Artefakte.

## Übergang zur diskreten Fourier-Transformation

Das MR-Signal  $s(t)$  wird im Experiment nur zu  $N$  diskreten Zeitpunkten  $t_k = k\Delta t$  abgetastet, es sind daher nur  $N$  Funktionswerte  $f(t_k) = f_k$  bestimmt. Für ihre Fourier-Analyse wird die diskrete Fourier-Transformation benötigt. Mit der Diskretisierung der kontinuierlichen Fourier-Transformation gehen bestimmte Annahmen einher:

- Da nur eine beschränkte Anzahl von  $N$  Datenpunkten für die Transformation zur Verfügung stehen, erfolgt die Integration/Summierung in beiden Domänen auch nur über ein beschränktes Intervall. Damit ist der Informationsgehalt in beiden Domänen durch das Nyquist-Theorem beschränkt.
- Um die Darstellbarkeit über harmonische Funktionen  $e^{+i\omega_j t_k}$  zu gewährleisten, wird gefordert, dass  $f(t_k)$  über den Definitionsbereich hinaus periodisch fortgesetzt wird, unabhängig davon, ob  $f(t)$  selbst periodisch ist. Dies bedeutet insbesondere, dass die Fourier-Transformierte  $F(\omega_j)$  ebenfalls über den Definitionsbereich hinaus periodisch fortgesetzt wird.

Daraus folgt, dass die Funktionswerte  $F(\omega_j) = F_j$  ebenfalls nur zu  $N$  diskreten Frequenzen  $\omega_j = j\Delta\omega = j\frac{2\pi}{N\Delta t}$  bekannt sind. Beide Annahmen haben weitere Auswirkungen

## *A Fourier-Analyse*

auf die Rekonstruktionseigenschaften und den Abbildungsbereich der diskreten Fourier-Transformation. Diese sind zusammen mit den allgemeinen Eigenschaften der diskreten Fourier-Transformation in Abschnitt 8.2 näher erläutert.

## B Orthonormierte Eigenvektoren einer hermiteschen $2 \times 2$ -Matrix

Oftmals führt die Berechnung der Eigenvektoren bei der Diagonalisierung einer Matrix zu unnötig komplizierten Ausdrücken. Im Folgenden wird die in [70] beschriebene Methode zur Diagonalisierung einer hermiteschen  $2 \times 2$ -Matrix und Berechnung ihrer orthonormierten Eigenvektoren zusammengefasst. Diese Methode erlaubt die einfache Berechnung der Eigenvektoren über Mischungswinkel von Zuständen und liefert somit eine anschauliche Darstellung der Eigenvektoren.

In der orthonormierten Basis  $\{|\phi_1\rangle, |\phi_2\rangle\}$  stelle die Matrix

$$\hat{H} = \begin{pmatrix} H_{11} & H_{12} \\ H_{21} & H_{22} \end{pmatrix} \quad (\text{B.1})$$

einen hermiteschen Operator dar, wobei die Diagonalelemente  $H_{11}$  und  $H_{22}$  reell, und die Nebendiagonalelemente  $H_{12}$  und  $H_{21}$  zueinander komplex konjugiert sind ( $H_{12} = H_{21}^*$ ). Ziel ist es, diesen Operator  $\hat{H}$  auf eine Form zu bringen, der sich über einfache Winkel-funktionen ausdrücken lässt. Dazu wird auf  $\hat{H}$  zunächst folgende Zerlegung angewendet:

$$\hat{H} = \frac{1}{2}(H_{11} + H_{22})\hat{1} + \frac{1}{2}(H_{11} - H_{22})\hat{K} \quad (\text{B.2})$$

Dabei bezeichnet  $\hat{1}$  die Einheitsmatrix und  $\hat{K}$  einen hermiteschen Operator mit der Darstellung

$$\hat{K} = \begin{pmatrix} 1 & \frac{2H_{12}}{H_{11}-H_{22}} \\ \frac{2H_{21}}{H_{11}-H_{22}} & -1 \end{pmatrix}. \quad (\text{B.3})$$

Aus Gleichung B.2 ist ersichtlich, dass  $\hat{H}$  und  $\hat{K}$  dieselben Eigenvektoren  $|\psi_{\pm}\rangle$  besitzen und folgende Eigenwertgleichungen zu lösen sind:

$$\hat{H}|\psi_{\pm}\rangle = E_{\pm}|\psi_{\pm}\rangle \quad (\text{B.4})$$

$$\hat{K}|\psi_{\pm}\rangle = \kappa_{\pm}|\psi_{\pm}\rangle \quad (\text{B.5})$$

Die Eigenwerte zu  $\hat{H}$  sind demnach

$$E_{\pm} = \frac{1}{2}(H_{11} + H_{22}) + \frac{1}{2}(H_{11} - H_{22})\kappa_{\pm}. \quad (\text{B.6})$$

## B Orthonormierte Eigenvektoren einer hermiteschen $2 \times 2$ -Matrix

Nach Durchführung der Zerlegung B.2 beschränkt sich die Lösung des Problems auf die Diagonalisierung der Matrix von  $\hat{K}$  (B.3).

Um eine anschauliche Darstellung der Eigenvektoren  $|\psi_{\pm}\rangle$  in Bezug auf die ursprünglich orthonormierte Basis  $\{|\phi_1\rangle, |\phi_2\rangle\}$  zu erhalten, werden die Matrixelemente  $H_{ij}$  über folgende Beziehungen durch die Winkel  $\theta$  und  $\varphi$  ausgedrückt:

$$\tan \theta = \frac{2|H_{21}|}{H_{11} - H_{22}} \quad \text{mit } 0 \leq \theta < \pi \quad (\text{B.7})$$

$$H_{21} = |H_{21}| e^{i\varphi} \quad (\text{B.8})$$

$$H_{12} = |H_{12}| e^{-i\varphi} \quad \text{mit } 0 \leq \varphi < 2\pi \quad (\text{B.9})$$

Der Winkel  $\varphi$  ist das Argument der komplexen Zahlen  $H_{12}$  und  $H_{21}$ . Da die Matrix von  $\hat{H}$  hermitesch ist, gilt  $|H_{12}| = |H_{21}|$ . Die in den Gleichungen B.7 bis B.9 eingeführten Winkel  $\theta$  und  $\varphi$  beschreiben die Mischung der Zustandsbasis  $\{|\phi_1\rangle, |\phi_2\rangle\}$  unter Kopplung der Zustände in eine neue Zustandsbasis (den Eigenvektoren  $|\psi_{\pm}\rangle$ ). Dementsprechend werden diese Winkel als Mischungswinkel bezeichnet.

Durch Umformung mithilfe der Gleichungen B.7 bis B.9 lässt sich die Matrix von  $\hat{K}$  schreiben als

$$\hat{K} = \begin{pmatrix} 1 & \tan \theta e^{-i\varphi} \\ \tan \theta e^{i\varphi} & -1 \end{pmatrix}. \quad (\text{B.10})$$

Die Eigenwerte von  $\hat{K}$  in dieser Darstellung sind

$$\kappa_{\pm} = \pm \frac{1}{\cos \theta} \quad (\text{B.11})$$

und lassen sich folgendermaßen wieder über die Matrixelemente  $H_{ij}$  ausdrücken:

$$\frac{1}{\cos \theta} = \frac{\sqrt{(H_{11} - H_{22})^2 + 4|H_{12}|^2}}{H_{11} - H_{22}} \quad (\text{B.12})$$

Damit folgt für die Eigenwerte des Operators  $\hat{H}$  unter Verwendung der Eigenwerte von  $\hat{K}$ :

$$E_{\pm} = \frac{1}{2}(H_{11} + H_{22}) \pm \frac{1}{2}\sqrt{(H_{11} - H_{22})^2 + 4|H_{12}|^2} \quad (\text{B.13})$$

Seien  $a_{\pm}$  und  $b_{\pm}$  die Projektionen der Eigenvektoren  $|\psi_{\pm}\rangle$  auf die orthonormierte Basis  $\{|\phi_1\rangle, |\phi_2\rangle\}$ .



Dann gilt:

$$|\psi_+\rangle = a_+ |\phi_1\rangle + b_+ |\phi_2\rangle \quad (\text{B.14})$$

$$|\psi_-\rangle = a_- |\phi_1\rangle + b_- |\phi_2\rangle \quad (\text{B.15})$$

Mit den Gleichungen B.10, B.11, B.14 und B.15 sind die Eigenvektoren  $|\psi_\pm\rangle$  durch Lösen der folgenden Eigenwertgleichung bestimmt:

$$\begin{pmatrix} 1 & \tan \theta e^{-i\varphi} \\ \tan \theta e^{i\varphi} & -1 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_\pm \\ b_\pm \end{pmatrix} = \frac{1}{\cos \theta} \begin{pmatrix} a_\pm \\ b_\pm \end{pmatrix} \quad (\text{B.16})$$

Die Lösung liefert die orthonormierten Eigenvektoren

$$|\psi_+\rangle = \cos \frac{\theta}{2} e^{-i\varphi/2} |\phi_1\rangle + \sin \frac{\theta}{2} e^{i\varphi/2} |\phi_2\rangle \quad \text{und} \quad (\text{B.17})$$

$$|\psi_-\rangle = -\sin \frac{\theta}{2} e^{-i\varphi/2} |\phi_1\rangle + \cos \frac{\theta}{2} e^{i\varphi/2} |\phi_2\rangle. \quad (\text{B.18})$$

Die Transformation der Ursprungsbasis  $\{|\phi_1\rangle, |\phi_2\rangle\}$  in die Basis der Eigenvektoren  $\{|\psi_+\rangle, |\psi_-\rangle\}$  erfolgt nun anschaulich über Verwendung der Mischungswinkel  $\theta$  und  $\varphi$ , die sich leicht aus den Matrixelementen  $H_{ij}$  berechnen lassen.



## C Relaxationsraten der Referenzlösung

Zur Bestimmung der Relaxationsraten der Referenzlösung wurde eine TOE-Messreihe (s. Kapitel 10.2.1) unter Verwendung einer FID-Sequenz<sup>38</sup> durchgeführt. Neben der Messreihe mit Einstrahlung auf die Frequenz der Wasserprotonen wurde noch eine Messreihe bei *off-resonanter* <sup>1</sup>H-Einstrahlung durchgeführt, um mögliche Sättigungseffekte der HF-Vorverstärker zu berücksichtigen.

Die Bestimmung der Verstärkung  $\eta$  des TOE in Abhängigkeit der Sättigungszeit  $T_S$  erfolgt mittels

$$\eta(T_S) = \frac{I_{NOE}(T_S) - I_{OFF}(T_S)}{I_0}. \quad (C.1)$$

$I_{NOE}$  ist die Signalintensität der <sup>31</sup>P-Resonanz bei *on-resonanter* Einstrahlung auf die Frequenz der Wasserprotonen,  $I_{OFF}$  die Signalintensität bei *off-resonanter* <sup>1</sup>H-Einstrahlung und  $I_0$  die Signalintensität ohne <sup>1</sup>H-Einstrahlung. Auf den gemessenen Verlauf der Verstärkung (s. Abbildung C.1) wird folgender *Fit* angewendet:

$$f(T_S) = a \cdot \left(1 - e^{-b \cdot T_S}\right) \quad (C.2)$$

mit

$$a = \eta_{max} = \frac{\gamma_S \sigma_{IS}}{\gamma_I \rho_I}, \quad (C.3)$$

$$b = \rho_I. \quad (C.4)$$

Das Ergebnis des *Fits* liefert:

$$a = 0,6957 \pm 0,0344 \quad (C.5)$$

$$b = 0,09052 \pm 0,0069 \quad (C.6)$$

$$R^2 = 0,9998 \quad (C.7)$$

Wie aus Abbildung C.1 hervorgeht, liefert der *Fit* eine hervorragende Übereinstimmung

<sup>38</sup>Sequenzparameter FID für die TOE-Messreihe:  $T_R = (40 \text{ s} + T_S)$ ,  $\alpha = 90^\circ$ ,  $\Delta f = 1000 \text{ Hz}$ , 256 spektrale Datenpunkte, 4 Mittelungen. Die NOE-Präparation wurde in Blöcken von 23 ms Pulsdauer / 2 ms Pulspause bei konstant  $U_{Puls} = 20 \text{ V}$  für  $T_S = [0, 1; 1; 2; 3; 5; 7; 10; 12, 5] \text{ s}$  appliziert. Die *Off-resonante* <sup>1</sup>H-Einstrahlung wurde +10 kHz von der Wasserresonanz entfernt ausgeführt.

## C Relaxationsraten der Referenzlösung

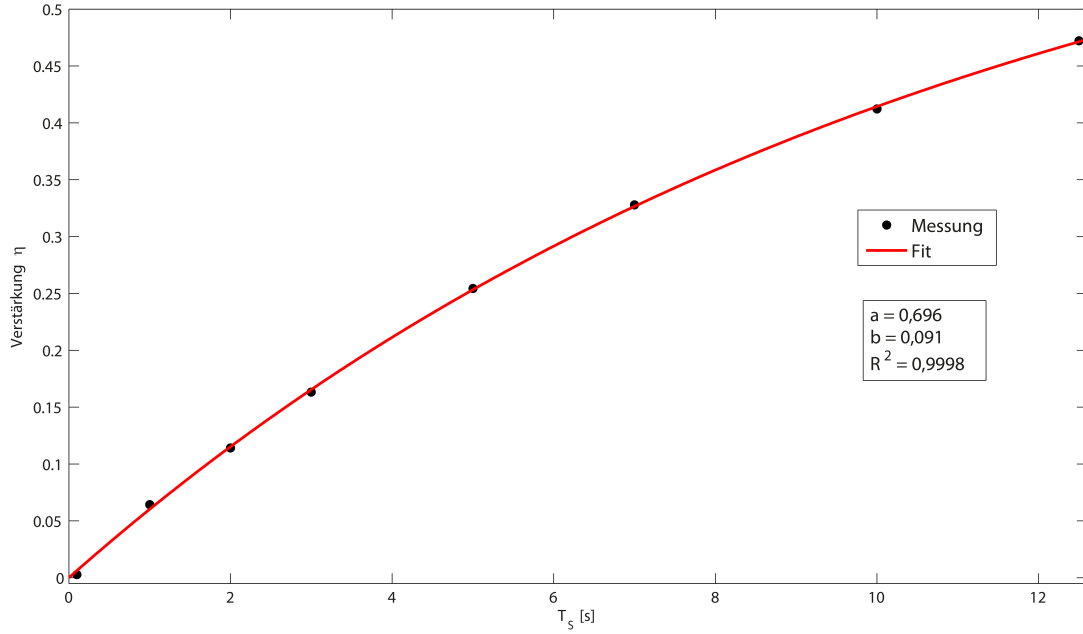


Abbildung C.1: Bestimmung der Relaxationsraten der Referenzlösung anhand einer TOE-Messreihe<sup>38</sup>. Dargestellt ist die gemessene Verstärkung  $\eta$  in Abhängigkeit von der Sättigungszeit  $T_S$  (schwarze Punkte) sowie der *Fit* nach Gleichung C.2 durch die Messpunkte (rote Linie).

mit der Messung. Mithilfe einer *Saturation Recovery*-FLASH-Sequenz wurde zusätzlich die  $T_1$ -Relaxationszeit des Wassers der Referenzlösung zu  $T_1 \approx 3$  s bestimmt.

Die maximale NOE-Verstärkung und die Relaxationsraten der Referenzlösung sind damit:

$$\eta_{max} \approx 0,696 \quad (C.8)$$

$$\rho_I \approx 0,0905 \text{ s}^{-1} \quad (C.9)$$

$$\sigma_{IS} \approx 0,0255 \text{ s}^{-1} \quad (C.10)$$

$$\rho_S \approx 0,3333 \text{ s}^{-1} \quad (C.11)$$

Die aus dem *Fit* resultierende  $T_1$ -Relaxationszeit der  $^{31}\text{P}$ -Spins beträgt ungefähr 11 s. Durch die in der Messreihe gewählte Repetitionszeit  $T_R$  von mindestens 40 s kann es sein, dass die  $^{31}\text{P}$ -Spins vor einer erneuten NOE-Präparation/Anregung nicht das thermische Gleichgewicht erreicht haben. Daher könnten die ermittelten Relaxationsraten mit einem leichten systematischen Fehler behaftet sein.

## D Publikationen

Teile dieser Arbeit wurden als folgende Konferenzbeiträge publiziert:

- Andreas Korzowski, Tanja Platt, Peter Bachert  
**Echo-Planar Spectroscopic  $^{13}\text{C}$  and  $^{31}\text{P}$  NMR Imaging of Human Calf Muscle In Vivo on a Whole-Body 7-T MR Tomograph**  
In: Proc., Joint Annual Meeting ISMRM-(International Society for Magnetic Resonance in Medicine) ESMRMB (European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology), Milan, Italy, 22:1434 (2014)
- Andreas Korzowski, Peter Bachert  
**Echo-Planar  $^{31}\text{P}$  Spectroscopic Imaging of Human Calf Muscle and Brain In Vivo on a 7-T MR Tomograph**  
In: Proc., GDCh (Gesellschaft Deutscher Chemiker), 36th FGMR (Fachgruppe Magnetische Resonanzspektroskopie) Discussion Meeting, Berlin, Germany, 36:P85 (2014)
- Andreas Korzowski, Peter Bachert  
**Functional  $^{31}\text{P}$  Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging of the Human Calf Muscle at 7 T by means of Echo-Planar Acquisition Techniques**  
In: Proc., ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine), 23rd Annual Meeting, Toronto, Ontario, Canada, 23:3163 (2015)



# Abbildungsverzeichnis

4.1	$^{31}\text{P}$ -Spektrum der Wadenmuskulatur des Menschen . . . . .	21
4.2	Energieniveaus eines gekoppelten 2-Spin-Systems . . . . .	22
5.1	Strukturformeln phosphorhaltiger Metaboliten . . . . .	28
6.1	Hochfrequenzspulen . . . . .	34
6.2	Phantome und Modelllösungen . . . . .	35
6.3	Mechanisches Fußpedal . . . . .	37
7.1	k-Raum-Trajektorien in EPI und EPSI . . . . .	40
7.2	Schematische Darstellung eines EPSI-Gradientenechozuges . . . . .	41
7.3	Darstellung der räumlichen und spektralen Information in EPSI . . . . .	42
7.4	Veranschaulichung eines spektralen Geister-Artefakts . . . . .	45
7.5	Prinzip des <i>Echo Train Shifting</i> . . . . .	48
7.6	Veranschaulichung eines CHESS-Elements . . . . .	49
7.7	Schematische Darstellung der Aufnahmegewichtung . . . . .	51
7.8	Sequenzdiagramm $^{31}\text{P}$ -EPSI . . . . .	53
8.1	Anordnung der EPSI-Rohdaten nach Import in Matlab . . . . .	58
8.2	Dreidimensionale Rohdatenmatrix nach Sortierung der EPSI-Rohdaten . . . . .	59
8.3	Veranschaulichung des <i>Wrap-Arounds</i> . . . . .	61
8.4	Veranschaulichung eines Alias-Artefakts . . . . .	62
8.5	Veranschaulichung des <i>Zerofillings</i> . . . . .	66
8.6	Veranschaulichung der Aufnahmeverzögerung . . . . .	67
9.1	Sequenzdiagramm $^{31}\text{P}$ -FID . . . . .	78
9.2	Sequenzdiagramm $^{31}\text{P}$ -CSI . . . . .	79
9.3	Sequenzdiagramm zur Messung der Gradiententrajektorie . . . . .	81
10.1	Prinzipieller Ablauf eines TOE-Experiments . . . . .	99
10.2	Berechnung der Gleichgewichtsmagnetisierung . . . . .	100
10.3	Berechnung der Gleichgewichtsmagnetisierung mit NOE . . . . .	102
11.1	$^{31}\text{P}$ -SNR-Messung der Kopfspule . . . . .	110
11.2	$^{31}\text{P}$ -SNR-Messung der Oberflächenspule . . . . .	110
11.3	Exemplarische Messung einer $^{31}\text{P}$ -EPSI-Gradientenschaltung . . . . .	112
11.4	Schwankungen in den Plateaus der Auslesegradienten . . . . .	113
11.5	Exemplarische Messung der Gradientenlinearität . . . . .	114
11.6	Validierungsmessung der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz und -Rekonstruktion . . . . .	117

11.7	$^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektrum mit Geister-Artefakt . . . . .	119
11.8	$^{31}\text{P}$ -FID-Spektrum der Muskel-Modelllösung . . . . .	120
11.9	$^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektrum der Muskel-Modelllösung . . . . .	122
11.10	$^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektrum der Muskel-Modelllösung mit Anwendung von ETS . . . . .	124
11.11	$^{31}\text{P}$ -FID-Spektrum der Muskel-Modelllösung mit CHESS-Präparation . . . . .	125
11.12	$^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektrum der Muskel-Modelllösung mit CHESS-Präparation . . . . .	126
11.13	$^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektrum der Muskel-Modelllösung zur Berechnung von metabolischen Karten . . . . .	127
11.14	Metabolische Karten der Muskel-Modelllösung . . . . .	128
12.1	Sensitivität unter Anwendung von <i>Echo Train Shifting</i> . . . . .	130
12.2	Sensitivitätsvergleich von $^{31}\text{P}$ -EPSI zu $^{31}\text{P}$ -CSI . . . . .	131
12.3	Einfluss der NOE-Präparation auf den Ernst-Winkel . . . . .	134
12.4	Vergleich von simulierter, modellierter und gemessener Sensitivität unter Anwendung der NOE-Präparation und im transienten Fall . . . . .	136
13.1	Unlokalisiertes $^{31}\text{P}$ -Spektrum der Wadenmuskulatur . . . . .	142
13.2	Sensitivitätsverlauf für die Messung von PCr, $\text{P}_i$ und $\gamma$ -ATP an der Wadenmuskulatur . . . . .	143
13.3	Vergleich lokalisierter $^{31}\text{P}$ -Spektren der Wadenmuskulatur gemessen mit der $^{31}\text{P}$ -CSI- und $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz . . . . .	145
13.4	Vergleich lokalisierter $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren der Wadenmuskulatur gemessen mit der Kopf- und der Oberflächenspule . . . . .	147
13.5	Lokalisiertes $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektrum der Wadenmuskulatur gemessen mit der Oberflächenspule in 56 Sekunden Messdauer . . . . .	148
13.6	Definition der ROI für die $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messreihe der ersten Belastungsphase . . . . .	149
13.7	Exemplarischer Zeitverlauf der $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektren der ersten Belastungsphase . . . . .	150
13.8	Zeitverlauf der $^{31}\text{P}$ -Signalintensitäten und des pH-Wertes der ersten Belastungsphase . . . . .	151
13.9	Definition der ROI und Zeitverlauf der PCr-Signalintensität für die $^{31}\text{P}$ -EPSI-Messreihe der zweiten Belastungsphase . . . . .	153
14.1	Unlokalisiertes $^{31}\text{P}$ -Spektrum des Kopfes . . . . .	156
14.2	Lokalisiertes $^{31}\text{P}$ -CSI-Spektrum aus der weißen Substanz . . . . .	158
14.3	Sensitivitätsverlauf für die Messung von PCr, $\text{P}_i$ und $\gamma$ -ATP im Gehirn . . . . .	159
14.4	Vergleich lokalisierter $^{31}\text{P}$ -Spektren des Gehirns gemessen mit der $^{31}\text{P}$ -CSI- und $^{31}\text{P}$ -EPSI-Sequenz . . . . .	160
14.5	Lokalisiertes $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektrum aus dem Gehirn mit 3 Minuten 58 Sekunden Messdauer . . . . .	162
14.6	Lokalisiertes $^{31}\text{P}$ -EPSI-Spektrum aus dem Gehirn mit 2 Minuten 37 Sekunden Messdauer . . . . .	163
A.1	Veranschaulichung des <i>Sampling</i> -Prozesses . . . . .	V
A.2	Spektrum bei adäquater Abtastung . . . . .	VI



A.3 Spektrum bei nicht-adäquater Abtastung . . . . . VII  
C.1 Bestimmung der Relaxationsraten der Referenzlösung . . . . . XIV



# Tabellenverzeichnis

4.1	Chemische Verschiebungen von $^{31}\text{P}$ -Metaboliten <i>in vivo</i> . . . . .	20
4.2	Relaxationsraten der $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -NOE-Kinetik <i>in vivo</i> bei $B_0 = 7\text{ T}$ . . . . .	25
4.3	Verstärkungsfaktoren der $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -NOE-Kinetik <i>in vivo</i> bei $B_0 = 7\text{ T}$ . . . . .	25
11.1	$^{31}\text{P}$ -SNR-Vergleich der verwendeten Hochfrequenzspulen . . . . .	109
13.1	Verwendete Relaxationsraten der Wadenmuskulatur bei $B_0 = 7\text{ T}$ . . . . .	141
14.1	Verwendete Relaxationsraten des Hirngewebes bei $B_0 = 7\text{ T}$ . . . . .	155



# Literaturverzeichnis

- [1] F. Bloch, W. W. Hansen, and Martin Packard. Nuclear induction. *Phys. Rev.*, 69:127–127, Feb 1946.
- [2] E. M. Purcell, H. C. Torrey, and R. V. Pound. Resonance absorption by nuclear magnetic moments in a solid. *Phys. Rev.*, 69:37–38, Jan 1946.
- [3] W. G. Proctor and F. C. Yu. The dependence of a nuclear magnetic resonance frequency upon chemical compound. *Phys. Rev.*, 77:717–717, Mar 1950.
- [4] P.C. Lauterbur. Image formation by induced local interactions: examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242:190–191, 1973.
- [5] Miriam W. Lagemaat, Marnix C. Maas, Eline K. Vos, Andreas K. Bitz, Stephan Orzada, Elisabeth Weiland, Mark J. van Uden, Thiele Kobus, Arend Heerschap, and Tom W.J. Scheenen. 31P MR spectroscopic imaging of the human prostate at 7 T: T1 relaxation times, nuclear overhauser effect, and spectral characterization. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(3):909–920, 2015.
- [6] Jannie P. Wijnen, Wybe J. M. van der Kemp, Mariska P. Luttje, Mies A. Korteweg, Peter R. Luijten, and Dennis W. J. Klomp. Quantitative 31P magnetic resonance spectroscopy of the human breast at 7 T. *Magnetic Resonance in Medicine*, 68(2):339–348, 2012.
- [7] T. R. Brown, B. M. Kincaid, and K. Ugurbil. NMR chemical shift imaging in three dimensions. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 79(11):3523–3526, 1982.
- [8] A. A. Maudsley, S. K. Hilal, W. H. Perman, and H. E. Simon. Spatially resolved high resolution spectroscopy by four-dimensional NMR. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 51(1):147 – 152, 1983.
- [9] S. Posse, C. DeCarli, and D. Le Bihan. Three-dimensional echo-planar MR spectroscopic imaging at short echo times in the human brain. *Radiology*, 192(3):733–738, 1994. PMID: 8058941.
- [10] Stefan Posse, Ricardo Otazo, Shang-Yueh Tsai, Akio Ernesto Yoshimoto, and Fa-Hsuan Lin. Single-shot magnetic resonance spectroscopic imaging with partial parallel imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 61(3):541–547, 2009.

- [11] Shang-Yueh Tsai, Ricardo Otazo, Stefan Posse, Yi-Ru Lin, Hsiao-Wen Chung, Lawrence L. Wald, Graham C. Wiggins, and Fa-Hsuan Lin. Accelerated proton echo planar spectroscopic imaging (PEPSI) using GRAPPA with a 32-channel phased-array coil. *Magnetic Resonance in Medicine*, 59(5):989–998, 2008.
- [12] Fa-Hsuan Lin, Shang-Yueh Tsai, Ricardo Otazo, Arvind Caprihan, Lawrence L. Wald, John W. Belliveau, and Stefan Posse. Sensitivity-encoded (SENSE) proton echo-planar spectroscopic imaging (PEPSI) in the human brain. *Magnetic Resonance in Medicine*, 57(2):249–257, 2007.
- [13] Thomas Wilhelm and Peter Bachert. In vivo  $^{31}\text{P}$  echo-planar spectroscopic imaging of human calf muscle. *Journal of Magnetic Resonance*, 149(1):126 – 130, 2001.
- [14] M. Ulrich, T. Wokrina, G. Ende, M. Lang, and P. Bachert.  $^{31}\text{P}$ - $\{^1\text{H}\}$  echo-planar spectroscopic imaging of the human brain in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine*, 57(4):784–790, 2007.
- [15] Marco Ulrich. *Echo-planare Phosphor-31-NMR-spektroskopische Bildgebung des Gehirns des Menschen in vivo*. PhD thesis, Heidelberg, Univ., Diss., 2007. Zsfassung in engl. Sprache.
- [16] Anatole Abragam. *The principles of nuclear magnetism*. Number 32 in International series of monographs on physics ; 32 ; International series of monographs on physics. Oxford Univ. Pr., Oxford [u.a.], repr. edition, 2011.
- [17] Charles P. Slichter. *Principles of magnetic resonance*. Number 1 in Springer series in solid state sciences ; 1 ; Springer series in solid-state sciences. Springer, Berlin ; Heidelberg [u.a.], 3., enlarged and updated ed., corr. 3. pr. edition, 1996.
- [18] Robin A. de Graaf. *In vivo NMR spectroscopy*. Wiley, Chichester [u.a.], 2nd ed. edition, 2007. Includes bibliographical references and index.
- [19] Richard B. Moon and John H. Richards. Determination of intracellular pH by  $^{31}\text{P}$  magnetic resonance. *Journal of Biological Chemistry*, 248(20):7276–7278, 1973.
- [20] W. Bogner, M. Chmelik, A.I. Schmid, E. Moser, S. Trattnig, and S. Gruber. Assessment of  $^{31}\text{P}$  relaxation times in the human calf muscle: A comparison between 3 T and 7 T in vivo. *Magnetic Resonance in Medicine*, 62(3):574–582, 2009.
- [21] David Neuhaus and Mike Williamson. *The nuclear Overhauser effect in structural and conformational analysis*. VCH, New York, NY ; Weinheim [u.a.], 1989.
- [22] Loreen Ruhm. Untersuchung der in vivo NOE-Kinetik der  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$ -Kernspinresonanz-Spektroskopie bei 7 T an Hirn und Muskelgewebe des Menschen. Master's thesis, Heidelberg, Univ., Bachelorarbeit, 2014.

- [23] Peter Bachert and Matthias E. Bellemann. Kinetics of the in vivo  $^{31}\text{P}$ - $^1\text{H}$  nuclear overhauser effect of the human-calf-muscle phosphocreatine resonance. *Journal of Magnetic Resonance* (1969), 100(1):146 – 156, 1992.
- [24] Gabriele Ende. *Doppelresonanz in der in vivo  $^{31}\text{P}$ -und  $^{13}\text{C}$ -Magnetresonanz-Spektroskopie: dynamische Kernpolarisation und Entkopplung*. PhD thesis, Heidelberg, Univ., Diss., 1993.
- [25] Bruce Alberts. *Molekularbiologie der Zelle*. Wiley-VCH, Weinheim, 5. aufl. edition, 2011. DVD-ROM u.d.T.: Molecular biology of the cell media DVD-ROM.
- [26] Lubert Stryer, Jeremy M. Berg, and John L. Tymoczko. *Biochemie*. Springer-Spektrum-Lehrbuch. Springer Spektrum, Berlin ; Heidelberg, 7. aufl. edition, 2013.
- [27] Robert F. Schmidt, Florian Lang, and Gerhard Thews. *Physiologie des Menschen*. Springer-Lehrbuch. Springer, Berlin ; Heidelberg [u.a.], 29., vollst. neu bearb. u. aktualisierte aufl. edition, 2005.
- [28] Andreas Korzowski. Aufbau der Phosphor-31-Kernspinresonanzspektroskopie an einem experimentellen 7-T Ganzkörper-NMR-Tomographen. Master's thesis, Heidelberg, Univ., Diplomarbeit, 2011, 2011.
- [29] Graham J. Kemp, Martin Meyerspeer, and Ewald Moser. Absolute quantification of phosphorus metabolite concentrations in human muscle in vivo by  $^{31}\text{P}$  MRS: a quantitative review. *NMR in Biomedicine*, 20(6):555–565, 2007.
- [30] L. Hilaire, F. W. Wehrli, and H. K. Song. High-speed spectroscopic imaging for cancellous bone marrow  $R2^*$ — mapping and lipid quantification. *Magnetic Resonance Imaging*, 18(7):777 – 786, 2000.
- [31] A. Haase, J. Frahm, W. Hanicke, and D. Matthaei.  $^1\text{H}$  NMR chemical shift selective (CHESS) imaging. *Physics in Medicine and Biology*, 30(4):341, 1985.
- [32] Thomas H. Mareci and H. Ralph Brooker. High-resolution magnetic resonance spectra from a sensitive region defined with pulsed field gradients. *Journal of Magnetic Resonance*, 57(1):157 – 163, 1984.
- [33] A. G. Webb, T. H. Mareci, and R. W. Briggs. Relative efficiencies of weighting methods for phase-encoded localized NMR. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 103(3):274 – 277, 1994.
- [34] James W. Cooley and John W. Tukey. An algorithm for the machine calculation of complex fourier series. *Mathematics of computation*, 19(90):297–301, 1965.
- [35] Andreas Ebel, Brian J. Soher, and Andrew A. Maudsley. Assessment of 3D proton MR echo-planar spectroscopic imaging using automated spectral analysis. *Magnetic Resonance in Medicine*, 46(6):1072–1078, 2001.

- [36] Jeff H. Duyn, Yihong Yang, Joseph A. Frank, and Jan Willem van der Veen. Simple correction method for k-space trajectory deviations in MRI. *Journal of Magnetic Resonance*, 132(1):150 – 153, 1998.
- [37] A. Naressi, C. Couturier, J. M. Devos, M. Janssen, C. Mangeat, R. de Beer, and D. Graveron-Demilly. Java-based graphical user interface for the MRUI quantitation package. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 12(2-3):141–152, 2001.
- [38] Leentje Vanhamme, Aad van den Boogaart, and Sabine Van Huffel. Improved method for accurate and efficient quantification of MRS data with use of prior knowledge. *Journal of Magnetic Resonance*, 129(1):35 – 43, 1997.
- [39] R. Pohmann, M. von Kienlin, and A. Haase. Theoretical evaluation and comparison of fast chemical shift imaging methods. *Journal of Magnetic Resonance*, 129(2):145 – 160, 1997.
- [40] A. M. Marschar, Mathies Breithaupt, M. C. Berger, and A. M. Nagel. T1 and T2 relaxation times of the human calf at 7 tesla. In *Proc., Joint Annual Meeting ISMRM / ESMRMB, Milan, Italy, 22:1433*, 2014.
- [41] A. Korzowski and P. Bachert. Functional 31P magnetic resonance spectroscopic imaging of the human calf muscle at 7 T by means of echo-planar acquisition techniques. In *Proc., ISMRM (International Society for Magnetic Resonance in Medicine), 23rd Annual Meeting, Toronto, Ontario, Canada, 23:3163*, 2015.
- [42] Martin Meyerspeer, Simon Robinson, Christine I. Nabuurs, Tom Scheenen, Adrian Schoisengeier, Ewald Unger, Graham J. Kemp, and Ewald Moser. Comparing localized and nonlocalized dynamic 31P magnetic resonance spectroscopy in exercising muscle at 7T. *Magnetic Resonance in Medicine*, 68(6):1713–1723, 2012.
- [43] C. J. Houtman, A. Heerschap, M. J. Zwarts, and D. F. Stegeman. pH heterogeneity in tibial anterior muscle during isometric activity studied by 31P-NMR spectroscopy. *Journal of Applied Physiology*, 91(1):191–200, 2001.
- [44] H. Bruder, H. Fischer, H.-E. Reinfelder, and F. Schmitt. Image reconstruction for echo planar imaging with nonequidistant k-space sampling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 23(2):311–323, 1992.
- [45] J. I. Jackson, C. H. Meyer, D. G. Nishimura, and A. Macovski. Selection of a convolution function for fourier inversion using gridding. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 10(3):473–478, Sep 1991.
- [46] David A. Feinberg, Robert Turner, Peter D. Jakab, and Markus von Kienlin. Echo-planar imaging with asymmetric gradient modulation and inner-volume excitation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 13(1):162–169, 1990.



- [47] Charles H. Cunningham, Daniel B. Vigneron, Albert P. Chen, Duan Xu, Sarah J. Nelson, Ralph E. Hurd, Douglas A. Kelley, and John M. Pauly. Design of flyback echo-planar readout gradients for magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 54(5):1286–1289, 2005.
- [48] James G. Pipe and Jeffrey L. Duerk. Analytical resolution and noise characteristics of linearly reconstructed magnetic resonance data with arbitrary k-space sampling. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(2):170–178, 1995.
- [49] Gregory Metzger and Xiaoping Hu. Application of interlaced fourier transform to echo-planar spectroscopic imaging. *Journal of Magnetic Resonance*, 125(1):166 – 170, 1997.
- [50] Weiliang Du, Yiping P. Du, Xiaobing Fan, Marta A. Zamora, and Gregory S. Karczmar. Reduction of spectral ghost artifacts in high-resolution echo-planar spectroscopic imaging of water and fat resonances. *Magnetic Resonance in Medicine*, 49(6):1113–1120, 2003.
- [51] Gordon E. Sarty, Raoqiong Bennett, and Robert W. Cox. Direct reconstruction of non-cartesian k-space data using a nonuniform fast fourier transform. *Magnetic Resonance in Medicine*, 45(5):908–915, 2001.
- [52] Jimin Ren, Baolian Yang, A. Dean Sherry, and Craig R. Malloy. Exchange kinetics by inversion transfer: Integrated analysis of the phosphorus metabolite kinetic exchanges in resting human skeletal muscle at 7 T. *Magnetic Resonance in Medicine*, 73(4):1359–1369, 2015.
- [53] Paul A. Bottomley, Thomas B. Foster, and Robert D. Darrow. Depth-resolved surface-coil spectroscopy (DRESS) for in vivo <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P, and <sup>13</sup>C NMR. *Journal of Magnetic Resonance*, 59(2):338 – 342, 1984.
- [54] Ladislav Valkovic, Marek Chmelik, Ivica Just Kukurova, Michaela Jakubova, Monika Christina Kipfelsberger, Patrik Krumpolec, Marjeta Tusek Jelenc, Wolfgang Bogner, Martin Meyerspeer, Jozef Ukropec, Ivan Frollo, Barbara Ukropcova, Siegfried Trattng, and Martin Krssak. Depth-resolved surface coil MRS (DRESS)-localized dynamic <sup>31</sup>P-MRS of the exercising human gastrocnemius muscle at 7 T. *NMR in Biomedicine*, 27(11):1346–1352, 2014.
- [55] Craig H. Meyer, John M. Pauly, Albert Macovskiand, and Dwight G. Nishimura. Simultaneous spatial and spectral selective excitation. *Magnetic Resonance in Medicine*, 15(2):287–304, 1990.
- [56] Hao Lei, Xiao-Hong Zhu, Xiao-Liang Zhang, Kamil Ugurbil, and Wei Chen. In vivo <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy of human brain at 7 T: An initial experience. *Magnetic Resonance in Medicine*, 49(2):199–205, 2003.

- [57] Jimin Ren, A. Dean Sherry, and Craig R. Malloy. Amplification of the effects of magnetization exchange by  $^{31}\text{P}$  band inversion for measuring adenosine triphosphate synthesis rates in human skeletal muscle. *Magnetic Resonance in Medicine*, pages n/a–n/a, 2014.
- [58] David Bendahan, Graham J. Kemp, Magali Roussel, Yann Le Fur, and Patrick J. Cozzone. ATP synthesis and proton handling in muscle during short periods of exercise and subsequent recovery. *Journal of Applied Physiology*, 94(6):2391–2397, 2003.
- [59] Sean C. Forbes, Anthony T. Paganini, Jill M. Slade, Theodore F. Towse, and Ronald A. Meyer. Phosphocreatine recovery kinetics following low- and high-intensity exercise in human triceps surae and rat posterior hindlimb muscles. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296(1):R161–R170, 2008.
- [60] Sean C. Forbes, Jill M. Slade, Ryan M. Francis, and Ronald A. Meyer. Comparison of oxidative capacity among leg muscles in humans using gated  $^{31}\text{P}$  2-D chemical shift imaging. *NMR in Biomedicine*, 22(10):1063–1071, 2009.
- [61] Martin Meyerspeer, Tom Scheenen, Albrecht Ingo Schmid, Thomas Mandl, Ewald Unger, and Ewald Moser. Semi-LASER localized dynamic  $^{31}\text{P}$  magnetic resonance spectroscopy in exercising muscle at ultra-high magnetic field. *Magnetic Resonance in Medicine*, 65(5):1207–1215, 2011.
- [62] Robert A. Robergs, Farzenah Ghasvand, and Daryl Parker. Biochemistry of exercise-induced metabolic acidosis. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 287(3):R502–R516, 2004.
- [63] K. D. Merboldt, D. Chien, W. Hänicke, M. L. Gyngell, H. Bruhn, and J. Frahm. Localized  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy of the adult human brain in vivo using stimulated-echo (STEAM) sequences. *Journal of Magnetic Resonance*, 89(2):343 – 361, 1990.
- [64] M. Chmelik, I. Just Kukurova, S. Gruber, M. Krssak, L. Valkovic, S. Trattnig, and W. Bogner. Fully adiabatic  $^{31}\text{P}$  2D-CSI with reduced chemical shift displacement error at 7 T GOIA-1D-ISIS/2D-CSI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 69(5):1233–1244, 2013.
- [65] Marek Chmelik, Michal Povazan, Martin Krssak, Stephan Gruber, Martin Tkacov, Siegfried Trattnig, and Wolfgang Bogner. In vivo  $^{31}\text{P}$  magnetic resonance spectroscopy of the human liver at 7T: an initial experience. *NMR in Biomedicine*, 27(4):478–485, 2014.
- [66] W. J. M. van der Kemp, V. O. Boer, P. R. Luijten, B. L. Stehouwer, W. B. Veldhuis, and D. W. J. Klomp. Adiabatic multi-echo  $^{31}\text{P}$  spectroscopic imaging (AMESING) at 7T for the measurement of transverse relaxation times and regaining of sensitivity in tissues with short  $T_2^*$  values. *NMR in Biomedicine*, 26(10):1299–1307, 2013.

- [67] W. J. M. van der Kemp, V. O. Boer, P. R. Luijten, and D. W. J. Klomp. Increased sensitivity of 31P MRSI using direct detection integrated with multi-echo polarization transfer (DIMEPT). *NMR in Biomedicine*, 27(10):1248–1255, 2014.
- [68] A. Korzowski, T. Platt, and P. Bachert. Echo-planar spectroscopic 13C and 31P NMR imaging of human calf muscle in vivo on a whole-body 7-T MR tomograph. In *Proc., Joint Annual Meeting ISMRM / ESMRMB, Milan, Italy*, 22:1434, 2014.
- [69] Elbert Oran Brigham. *FFT. Einführung in die Nachrichtentechnik*. Oldenbourg, München [u.a.], 2. aufl. edition, 1985.
- [70] Claude Cohen-Tannoudji, Bernard Diu, and Franck Laloe. *Quantenmechanik / 1*. de Gruyter, Berlin [u.a.], 4., durchges. und verb. aufl. edition, 2009.



# Erklärung

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

Heidelberg, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Andreas Korzowski