



Neue Methoden der physiologischen Magnet-
Resonanz-Tomographie: Modellbasierte
 T_1 -Messungen und Darstellung von chemischem
Austausch mit positivem Kontrast

Dissertation zur Erlangung des
naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Fabian Tobias Gutjahr

aus Karlsruhe

Würzburg 2018

Eingereicht am:
bei der Fakultät für Physik und Astronomie

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Peter M. Jakob.....
 2. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Wolfgang R. Bauer....
 3. Gutachter:
- der Dissertation

Vorsitzende(r)

1. Prüfer: Prof. Dr. rer. nat. Peter M. Jakob.....
 2. Prüfer: Prof. Dr. rer. nat. Dr. med. Wolfgang R. Bauer.....
 3. Prüfer:
- im Promotionskolloquiums
Tag des Promotionskolloquiums:
- Doktorurkunde ausgehändigt am:

*To see the world for a moment as something rich and
strange is the private reward of many a discovery.*

Edward M. Purcell

Nobelvortrag am 11. Dezember 1952

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
2. Grundlagen und Materialien	12
2.1. Physikalische Grundlagen	12
2.1.1. Spin im Magnetfeld	13
2.1.2. Anregung	14
2.1.3. Relaxation	15
2.1.4. Bildgebung und k-Raum Konzept	17
2.1.5. MR-Sequenzen	20
2.2. Das Herz	24
2.2.1. Funktion und Anatomie	24
2.2.2. Orientierung der Messung	25
2.3. Materialien	26
2.3.1. Spektrometer	26
2.3.2. Aufbau Tierversuch	26
3. T₁-Quantifizierung	28
3.1. Grundlagen	29
3.1.1. Spininversion	29
3.1.2. Spinsättigung	29

3.1.3.	Flipwinkel-Variation	30
3.1.4.	Inversion Recovery Snapshot FLASH	30
3.1.5.	Synchronisation zwischen Herzperiode und MRT	32
3.2.	Retrospektive Aufnahme	34
3.2.1.	Akquisition von EKG-Daten	35
3.2.2.	Akquisition von MR-Daten	35
3.3.	Rekonstruktion	38
3.3.1.	Analyse der Herzdaten	38
3.3.2.	Sortierung der MR-Daten	38
3.3.3.	Modellbasierte Interpolation	40
3.3.4.	Erzeugung der Basisfunktionen	41
3.3.5.	Dimension des Modells	42
3.3.6.	Bildrekonstruktion und Fitten	44
3.3.7.	Erweiterte Herzdatenselektion	45
3.4.	Ergebnisse	46
3.4.1.	Messung am Phantom	46
3.4.2.	Messungen an der Maus	47
3.4.3.	Auswertungsoptimierungen	48
3.4.4.	Messung an der Ratte	50
3.5.	Diskussion	55
4.	Perfusionsmessung am Herzen	56
4.1.	Grundlagen	56
4.1.1.	Mikrozirkulation	56
4.1.2.	Messmethoden	57
4.2.	Messungen	62
4.2.1.	Auswertung und Ergebnisse	63
4.2.2.	Stabilität gegen Unterabtastung	68
4.2.3.	Schnelle Perfusionsmessung	70
4.3.	Diskussion	71
5.	Nierenperfusion	75
5.1.	Einleitung	75
5.2.	Material und Methoden	78
5.2.1.	Quantifizierung	79

5.3.	Ergebnisse	80
5.3.1.	Untersuchung des Einflusses der Schichtdicke	80
5.3.2.	Vergleich von paralleler zu senkrechter selektiver Inversionsschicht	81
5.3.3.	Stabilität	81
5.3.4.	Diskussion	82
5.4.	Zusammenfassung	85
6.	Gewebevolumina	86
6.1.	Einleitung	86
6.2.	Grundlagen	88
6.2.1.	Zwei-Kompartimente-Modell	88
6.2.2.	RBV und ECV	89
6.2.3.	Korrekturen	91
6.3.	Messungen	91
6.3.1.	RBV	92
6.3.2.	ECV	93
6.3.3.	Diskussion Messergebnisse	94
6.4.	Erweiterte ECV-Korrektur	95
6.5.	Messung zur erweiterten Korrektur und ECEVV	96
6.6.	Diskussion	97
7.	Neue Methode zur Darstellung von chemischen Austauschprozessen in der MRT	99
7.1.	Einleitung	99
7.2.	Grundlagen	101
7.2.1.	Chemische Verschiebung	101
7.2.2.	Chemischer Austausch und Zwei-Pool-Modell	101
7.2.3.	Chemical-Exchange-Saturation-Transfer	102
7.2.4.	Das stimulierte Echo	103
7.3.	Die RACETE-Methode	106
7.3.1.	Entwurf	106
7.3.2.	Beschreibung der Methode	108
7.3.3.	Erweiterungen der Methode	110
7.4.	Materialien	114

7.5. Messungen	116
7.5.1. Bildgebung	116
7.5.2. Signalakkumulation	117
7.5.3. Variation der Pulsabstände	117
7.5.4. Nutzung der Phase	119
7.5.5. Parallele RACETE- und CEST-Aufnahme	121
7.6. Diskussion	123
7.7. Zusammenfassung	125
8. Zusammenfassung	126
9. Summary	129
A. Betreute Arbeiten	131
B. Software	135
C. Zusätzliche Messdaten	138
C.1. T1-Quantifizierung	138
C.1.1. Automatisierte Suche der Diastole	138
C.2. Perfusion	142
C.2.1. Stabilität gegen Unterabstastung	142
C.3. Messung von chemischem Austausch	144
C.3.1. pH-Wert-Abhängigkeit der Austauschrate	144
C.3.2. Temperatur-Abhängigkeit der Austauschrate	145
Literaturverzeichnis	164
Eigene Veröffentlichungen	165
Abkürzungsverzeichnis	169
Danksagung	170
Lebenslauf	172

KAPITEL 1

Einleitung

In den 1970er Jahren wurden unabhängig vom Mansfield und Lauterbur Methoden vorgeschlagen, um mit Hilfe der Magnetresonanz Schnittbilder zu erzeugen. Daraufhin wurden durch eine Serie von Entwicklungen die Grundlagen für den rasanten Einzug der Magnetresonanztomographie in die medizinische Bildgebung gelegt. Entscheidende Meilensteine auf diesem Weg waren die Verwendung von räumlich veränderlichen Magnetfeldern (sogenannte Gradienten) und deren Einsatz zur Schichtselektion durch Mansfield (1) und zur zweidimensionalen Projektionsbildgebung durch Lauterbur (2). Kumar legte 1975 die Grundlagen für die Fourierbildgebung (3), bei der wieder mit Hilfe der Gradienten räumliche Information im MR-Signal kodiert werden konnten, um zwei- oder dreidimensionale Bilder aufzunehmen. Mit der Entwicklung von beschleunigten Aufnahmemethoden wurde es möglich, ganze Bilder in einem Bruchteil der zuvor benötigten Zeit aufzunehmen. Beispiele hierfür sind Multi-Echo-Sequenzen wie die Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement (RARE) oder schnelle Gradienten-Echo-Sequenzen wie die Fast Low Angle Shot (FLASH) Methode (4, 5).

Der Aufstieg der MRT zu einer der wichtigsten Bildgebungsmethoden in der Medizin liegt unter anderem darin begründet, dass die MRT ohne ionisierende Strahlung auskommt und gleichzeitig in der Lage ist, Kontraste zwischen verschiedenen Geweben

zu generieren. Hierbei bestehen keine Abschirmungseffekte durch Knochen. Auf Grund dieser Eigenschaften kommt der MRT vor allem bei Untersuchungen im zentralen Nervensystem eine wichtige Bedeutung zu (6). Aber auch für Herzuntersuchungen konnte die MRT immer mehr Anwendungen finden (7, 8). Wegen der oft ungenügenden zeitlichen und räumlichen Auflösung von Echtzeitaufnahmen wird hier die Aufnahme gewöhnlich mit Hilfe eines Elektrokardiogramms (EKG) gesteuert und die Daten werden über mehrere Herzzyklen hinweg aufgenommen (9–11).

Über die bildgebenden Verfahren hinaus, deren Kontrast meist eine gemischte Gewichtung der fundamentalen Parameter Spindichte, longitudinaler und transversaler Relaxation darstellt, wurden quantitative Messungen für diese Parameter etabliert. Quantitative Messungen sind von großem Interesse, da sie Vergleichbarkeit zwischen mehreren Versuchstagen, Laboren und gesundem und krankem Gewebe bieten können. Zusätzlich konnten auch Methoden zur quantitativen Messung physiologischer Parameter wie z.B. der Durchblutung (12, 13) entwickelt werden, die direkte Auskunft über krankhafte Veränderungen liefern sollen.

In der präklinischen Forschung ist die Maus von zentraler Bedeutung (8). Ihr Genom war nach dem des Menschen das erste vollständig sequenzierte Säugetiergenom. Sie stellt die Grundlage für sogenannte Knockout-Modelle (14). Bei den Knockout-Modellen können gezielt ein oder mehrere Gene deaktiviert werden. Diese Modelle stellen eine ideale Grundlage dar, um Krankheiten, die auf Gendefekte zurückzuführen sind, zu untersuchen. Auf Grund dessen ist es also wichtig, alle für den Menschen verfügbaren Untersuchungen auch an der Maus durchführen zu können. Wegen der geringen Größe und der sehr viel höheren Atem- und Herzfrequenz der Maus sind die Herausforderungen vor allem bezüglich der zeitlichen und räumlichen Auflösung entsprechend größer.

Im ersten Teil dieser Arbeit werden verschiedene quantitative Messungen am Maus- und Rattenherz gezeigt, die den entsprechenden anatomischen Bedingungen angepasst wurden. Hierfür wurde eine retrospektiv getriggerte Messung entwickelt. Bei retrospektiver Triggerung wird nicht die Messung durch das EKG-System gesteuert, sondern die Messdaten im Nachhinein anhand der EKG-Daten selektiert. Hierdurch kann eine gleichmäßige Abtastung und damit auch gleichmäßige Beeinflussung der Magnetisierung erreicht werden. Auf Grund der retrospektiven Messdatenselektion ist jedoch eine vollständige Abtastung des Parameterraums schwer zu gewährleisten. Deshalb wurde ein modellbasiertes Interpolationsverfahren entwickelt, das eine artefaktfreie Rekonstruktion ermöglicht.

Dieses Verfahren wurde in erster Linie für die Messung von T_1 eingesetzt. Die T_1 -Messung ist die Grundlage für eine kontrastmittelfreie Messung der Perfusion. Hierbei wird die Magnetisierung in arteriellem Blut mit Hilfe von Radiofrequenzpulsen manipuliert. Das so markierte Blut fließt in die Messschicht ein und führt dort zu einer Veränderung der apparenten T_1 -Zeit. Zusätzlich zur Perfusion wurde mit Hilfe der T_1 -Messung eine Messung für das regionale Blutvolumen und das extrazelluläre Volumen etabliert.

Ein weiteres Organ, für das Perfusionmessungen von Interesse sind, ist die Niere. Beim ruhenden Menschen benötigen die Nieren ca. 20% des vom Herzen gepumpten Blutvolumens. Herzinsuffizienz wirkt sich deshalb direkt auf die Funktion der Niere aus. Im Gegenzug führen aber auch Erkrankungen der Niere oft zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Wie das Herz ist die Niere also ein stark perfundiertes Organ. Deshalb bietet es sich an, in der Niere ähnliche Techniken wie am Herzen einzusetzen. Hierbei können jedoch auf Grund der Lage der Nieren im Körper Probleme auftreten. In dieser Arbeit ist deshalb auch ein Kapitel der Messung der Nierenperfusion gewidmet.

Die starken Hauptfelder, die mittlerweile auch zunehmend der Human-MRT zur Verfügung stehen (15), führen zu hohem Interesse an spektroskopischen Methoden, die direkt von hohen Feldstärken profitieren. Eine besonders interessante Methode ist die Messung von chemischem Austausch (16), der Aufschluss über Stoffwechselprodukte oder pH-Werte geben kann (17). Hierbei werden Protonen in niedrig konzentrierten Molekülen mittels chemischen Austauschs in das umgebende Wasser übertragen. Dieser Effekt wird ausgenutzt, indem diese niedrig konzentrierte Substanz mehrfach markiert wird und sich der Effekt im Wassersignal akkumuliert. Dadurch kann die Sensitivität stark gesteigert werden.

Im zweiten Teil dieser Arbeit wird eine neue Methode vorgestellt, die auch die Akkumulation von Signalstärke durch chemischen Austausch ausnutzt. Im Gegensatz zur etablierten Methode setzt sie jedoch nicht auf Sättigung, sondern auf Refokussierung der Magnetisierung und kann so einen positiven Kontrast erzeugen.

Beide Teile der Arbeit befassen sich mit Themen der präklinischen Forschung, die in den letzten Jahren auf sehr großes Interesse gestoßen sind.

KAPITEL 2

Grundlagen und Materialien

In diesem Kapitel wird ein Überblick über die physikalischen Grundlagen der Magnetresonanztomographie gegeben. Zunächst wird auf die Entstehung des MR-Signals eingegangen und danach die Bildgebung diskutiert. Auf eine ausführlichere Darstellung wird verzichtet, da diese in zahlreichen Lehrbüchern zu finden ist. Die hier gezeigten Betrachtungen orientieren sich an diesen Fachbüchern (18–20). Zusätzlich werden die für diese Arbeit relevanten Techniken und Materialien und grundlegenden Versuchsaufbauten beschrieben.

2.1. Physikalische Grundlagen

Die Kernspintomographie (oder Magnetresonanztomographie MRT) ist eine Methode zur bildlichen Darstellung von Strukturen und funktionellen Parametern. Hierfür wird der Effekt der Kernspinresonanz ausgenutzt. Während auch Kerne wie ^{19}F , ^{23}Na und ^{13}C einen Kernspin besitzen und für MRT geeignet sind, wurde in dieser Arbeit ausschließlich ^1H -MRT durchgeführt. Deshalb sind die Betrachtungen nur für Kerne mit Kernspin $I = 1/2$ durchgeführt.

2.1.1. Spin im Magnetfeld

Der intrinsische Drehimpuls von Atomkernen wird als Kernspin \mathbf{I} bezeichnet. Mit Hilfe des gyromagnetischen Verhältnisses γ lässt sich das mit dem Kernspin verbundene magnetische Dipolmoment $\boldsymbol{\mu}$ berechnen:

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \mathbf{I}. \quad (2.1)$$

Das gyromagnetische Verhältnis von Protonen hat den Wert $\gamma/2\pi = 42,56 \text{ MHz/T}$. Für den Betrag des Drehimpulses gilt:

$$|\mathbf{I}| = \sqrt{I(I+1)}\hbar. \quad (2.2)$$

Gleichzeitig messbar sind I^2 und eine beliebige Komponente I_Z . Für diese gilt:

$$I_Z = m_I \hbar \quad \text{mit} \quad m_I = -I, -I+1, \dots, I. \quad (2.3)$$

Somit bilden der Kernspin I und m_I einen vollständigen Satz von Quantenzahlen. Kerne mit voneinander verschiedener magnetischer Quantenzahl m_I sind energetisch entartet. Werden die Kerne jedoch in ein äußeres Magnetfeld $\mathbf{B}_0 = (0 \ 0 \ B_Z)^T$ eingebracht, wird die Entartung aufgehoben und es entstehen diskrete Energieniveaus. Bei Spin $I = 1/2$ -Kernen gilt:

$$E_{\pm} = \mp \gamma \frac{\hbar}{2} B_0, \quad (2.4)$$

wobei E_+ für eine Ausrichtung von I_Z parallel, E_- antiparallel zum Feld \mathbf{B}_0 steht. Hierbei ist $\hbar = h/2\pi$ das reduzierte Plancksche Wirkungsquantum. Auf Grund der unterschiedlichen Energieniveaus der Zustände kommt es zu einer Besetzungsdifferenz zwischen den Zuständen. Im thermischen Gleichgewicht lässt sich das Besetzungsverhältnis mit Hilfe der Boltzmannstatistik berechnen:

$$\frac{N_-}{N_+} = \exp\left(-\frac{\Delta E}{k_B T}\right) = \exp\left(-\frac{\gamma \hbar B_0}{k_B T}\right). \quad (2.5)$$

Die absolute Temperatur wird mit T und die Boltzmann-Konstante mit k_B bezeichnet. Es gilt $N_+ > N_-$, d.h. die parallele Ausrichtung der Spins hat eine größere Besetzung als die antiparallele. Damit bildet sich eine makroskopische Magnetisierung (\mathbf{M}_0) in Richtung des Hauptmagnetfeldes (z -Achse) aus. Diese ist jedoch schwach, da die

Energieaufspaltung selbst bei starken Feldern gering ist und somit auch das Besetzungsverhältnis klein bleibt. So beträgt der Überschuss an parallel ausgerichteten Spins bei Raumtemperatur und Feldern von 7 T nur ca. 50 ppm. Diese makroskopische Magnetisierung entspricht der Summierung über alle magnetischen Momente μ . Mit der Spindichte ρ_0 in der Probe ergibt sich:

$$\mathbf{M}_0 = \frac{\rho_0 \gamma^2 \hbar^2 I(I+1)}{3k_B T} \mathbf{B}_0. \quad (2.6)$$

2.1.2. Anregung

Im semiklassischen Modell präzediert die Magnetisierung der Spins um die Richtung des Hauptmagnetfeldes. Ihre Präzessionsfrequenz wird als Larmorfrequenz bezeichnet:

$$\omega_0 = \gamma \cdot B_0. \quad (2.7)$$

Mit Hilfe eines weiteren Magnetfeldes \mathbf{B}_1 , das senkrecht zu dem Hauptmagnetfeld \mathbf{B}_0 steht und mit der Kreisfrequenz ω_0 um dieses rotiert, lässt sich die Magnetisierung \mathbf{M}_0 auslenken. Der Grad der Auslenkung der Magnetisierung zur z -Achse hängt von der Dauer t und der Stärke des Feldes B_1 ab. Die Auslenkung wird als Drehwinkel oder Flipwinkel α bezeichnet:

$$\alpha = \gamma \int_t B_1(t) dt. \quad (2.8)$$

Die so ausgelenkte Magnetisierung hat einen Anteil in xy -Richtung. Diese Ebene wird als Transversalebene bezeichnet, der Anteil der Magnetisierung in dieser Ebene als Transversalmagnetisierung M_T . Die Transversalmagnetisierung präzediert mit der Larmorfrequenz ω_0 um das Hauptmagnetfeld \mathbf{B}_0 . Dadurch kann in einer umliegenden Spule eine Spannung induziert werden, die das eigentliche Messsignal darstellt.

Die Larmorfrequenzen liegen für ^1H üblicherweise im Megahertz-Bereich (für Feldstärken von einigen mT bis in den zweistelligen Tesla-Bereich). Man spricht deshalb von Hoch- oder Radiofrequenz-Pulsen (RF- oder HF-Pulsen). Die Pulse werden entsprechend ihres Drehwinkels der Magnetisierung im rotierenden Koordinatensystem bezeichnet. Ein Puls, der die Magnetisierung komplett in die Transversalebene rotiert, wird also als 90° -Puls bezeichnet.

Auf Grund der endlichen zeitlichen Ausdehnung der Pulse und ihrer Form erzeugen sie eine Frequenzantwort über einen Bereich von Frequenzen (der Bandbreite) und abseits

ihrer Grundfrequenz ω_0 (Seitenbänder). Bei den in dieser Arbeit vorgestellten Messungen kommen in erster Linie drei verschiedene Pulsformen zum Einsatz. Die Pulsform der Anregungspulse in den in-vivo-Messungen wird durch eine sinc-Funktion beschrieben. Diese Pulsform ermöglicht eine gleichmäßige Anregung innerhalb der Bandbreite (21). Die sinc-Funktion muss jedoch beschnitten werden. Der verwendete *sinc3*-Puls beschneidet die sinc-Funktion beim dritten Nulldurchgang. Die durch die Beschneidung eingeführten Seitenbänder werden durch Multiplikation der sinc-Funktion mit einer Gaussfunktion (beschnitten bei 25%) reduziert.

Als Inversionspulse kommen adiabatische Pulse mit der Form eines Sekans Hyperbolicus (sech) zum Einsatz. Diese Pulse sind als Inversionspulse besonders geeignet, da sie eine hohe Stabilität gegenüber Abweichungen in der B_1 -Feldstärke aufweisen (22–24). Dies ist z.B. von großem Interesse, wenn das Messobjekt größer als der homogene Bereich der verwendeten Sendespule ist.

Im letzten Teil der Arbeit werden vorzugsweise gaussförmige Pulsprofile verwendet. Solche Pulse erzeugen wiederum ein gaussförmiges Anregungsprofil. Die Vorteile eines solchen Pulsprofils bestehen jedoch in der hohen Frequenzselektivität: Gausspulse erzeugen keine Seitenbänder und erreichen in vergleichsweise kurzer Zeit eine geringe Bandbreite (21).

2.1.3. Relaxation

Ausgelenkte Magnetisierung strebt wieder zu ihrem thermischen Gleichgewichtszustand hin. Dieses Verhalten wird als Relaxation bezeichnet. Es wird zwischen der Relaxation der longitudinalen und transversalen Magnetisierung unterschieden. Im Folgenden wird die longitudinale Magnetisierung mit M_z und die transversale Magnetisierung mit $\mathbf{M}_T = M_x \mathbf{e}_x + M_y \mathbf{e}_y$ bezeichnet.

Longitudinale Relaxation

Bei der longitudinalen Relaxation geben Spins durch Austausch mit ihrer Umgebung Energie ab. Darum wird diese Relaxation auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Die Geschwindigkeit der Relaxation ist proportional zur Differenz der aktuellen Ma-

gnetisierung und der des Gleichgewichtszustandes. Die zur longitudinalen Relaxation gehörende Relaxationskonstante wird als T_1 bezeichnet:

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{1}{T_1} (M_z(t) - M_0). \quad (2.9)$$

Eine Lösung für diese Gleichung ist durch

$$M_z(t) = M_0 - (M_0 - M_z(0)) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) \quad (2.10)$$

gegeben. $M_z(0)$ ist der Betrag der longitudinalen Magnetisierung nach Ausspielen eines HF-Pulses. Die T_1 -Zeit ist eine Materialkonstante, die sich in verschiedenen Gewebetypen unterscheiden kann.

Transversale Relaxation

Die Relaxation der transversalen Magnetisierung lässt sich dadurch erklären, dass Spins nach der Auslenkung aus dem Gleichgewichtszustand ihre Kohärenz - das heißt ihre feste Phasenbeziehung zueinander - verlieren, da sie verschiedene Magnetfelder erfahren. Grund hierfür sind einerseits räumliche Inhomogenitäten im Magnetfeld \mathbf{B}_0 , die z.B. durch Suszeptibilitätssprünge bei Übergängen zwischen verschiedenen Materialien hervorgerufen werden können und andererseits auch zeitliche Veränderungen auf Grund von Wechselwirkungen zwischen den Spins. Dieser Dephasierungsvorgang wird mit der sogenannten T_2^* -Zeit beschrieben:

$$M_T(t) = M_T(0) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_2^*}\right) \quad (2.11)$$

Diese Gleichung beschreibt also die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung, die nach einer Anregung in einer Messspule das Signal induzieren kann. Dieses exponentiell abfallende Signal wird als freier Induktionszerfall oder FID (Free Induction Decay) bezeichnet.

Die T_2^* -Zeit lässt sich ausdrücken als Kombination der durch die Spin-Spin-Wechselwirkungen hervorgerufenen Dephasierung (T_2) und der Dephasierung, die durch räumliche Variationen im Magnetfeld hervorgerufen wird (T_2'):

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2.12)$$

Diese Unterscheidung ist wichtig, da in geeigneten Experimenten der durch T_2' beschriebene Anteil der Relaxation wiederhergestellt werden kann. Die durch die Spin-Spin-Wechselwirkungen hervorgerufene Relaxation (T_2) ist ein irreversibler Prozess.

Blochgleichung

Die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung unter Berücksichtigung der T_1 - und T_2 -Effekte lässt sich zusammenfassend mit Hilfe der zentralen Gleichung der MRT, der Blochgleichung, beschreiben (25):

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B}) + \frac{1}{T_1}(M_0 - M_z)\mathbf{e}_z - \frac{1}{T_2}\mathbf{M}_T \quad (2.13)$$

2.1.4. Bildgebung und k-Raum Konzept

Die Kernspintomographie erlaubt es, Schnittbilder zu erzeugen. Das MR-Signal entsteht jedoch zunächst aus der Magnetisierung der gesamten Probe. In dieser Arbeit kommen die Methoden der Fourier-Bildgebung (3) in Kombination mit schichtselektiver Anregung zum Einsatz. Diese Techniken benötigen zusätzlich zum statischen und homogenen \mathbf{B}_0 -Feld schaltbare Felder, die ebenfalls in Richtung des Grundfeldes ausgerichtet und in ihrer Stärke ortsabhängig sind. Diese Felder werden üblicherweise als Gradientenfelder oder nur Gradienten bezeichnet. Sie werden im Allgemeinen durch einen Satz dedizierter Gradientenspulen erzeugt. Gewöhnlich werden räumlich konstante Gradienten eingesetzt, das heißt, dass sich der Betrag des erzeugten Magnetfeldes linear in jeweils einer Raumrichtung ändert. Die Stärke solcher Gradienten kann dann in Tesla pro Meter angegeben werden. Durch Schalten eines Gradientenfeldes gilt entsprechend Gleichung (2.7) für die lokale Larmorfrequenz:

$$\omega(x) = \omega_0 + \gamma G_x x \quad \text{mit} \quad G_x = \frac{\Delta B}{\Delta x} \quad (2.14)$$

Diese Veränderung in der lokalen Larmorfrequenz lässt sich für verschiedene Methoden der Ortskodierung anwenden. Zur vollständigen Zuordnung des Signals werden drei Gradientenfelder (G_x , G_y , G_z), die gewöhnlich senkrecht zueinander stehen und ihren Nullpunkt im Isozentrum des Magneten haben, genutzt.

Schichtselektion

Die Schichtselektion erfolgt, indem während der Anregung ein Gradient angelegt wird und damit die Resonanzbedingung nur innerhalb einer gewissen Breite erfüllt ist. Die Schichtdicke wird durch die Stärke des Gradienten und die Bandbreite des Pulses festgelegt, ihre Position durch die Grundfrequenz des Anregungspulses. Die Qualität des Schichtprofils hängt wieder von der Pulsform ab. Um die Dephasierung, die auf Grund des Gradientenfeldes bereits während des Ausspielens des Anregungspulses auftritt, zu kompensieren, werden üblicherweise nach dem Puls entgegengesetzt geschaltete Gradienten, sogenannte Schichtrephasierer, geschaltet.

Frequenzkodierung

Als Frequenz- oder Lesekodierung (engl. read-encoding) wird die Methode bezeichnet, bei der ein Gradient während des Auslesens geschaltet wird. Dieser wird dann als Lese- oder Read-Gradient bezeichnet. Entsprechend Gleichung (2.14) ist die Larmorfrequenz durch den Gradienten ortsabhängig. Das akquirierte MR-Signal wird zu einer Überlagerung aller Frequenzen aus der gesamten angeregten Probe. Die Lesekodierung ist schnell, da die räumlichen Informationen innerhalb einer einzelnen Signalakquisition aufgenommen werden können.

Phasenkodierung

Das dritte Gradientenfeld wird zu einem Zeitpunkt vor dem Auslesen geschaltet, an dem sich die Magnetisierung in der Transversalebene befindet. Hierdurch wird der Magnetisierung eine ortsabhängige Phase aufgeprägt. Im Unterschied zur Lesekodierung muss die Messung für jeden Phasenkodierschritt wiederholt werden.

Der \mathbf{k} -Raum-Formalismus

Der sogenannte \mathbf{k} -Raum-Formalismus kann zu einer anschaulichen Darstellung der Ortskodierung verwendet werden (26). Unter Vernachlässigung von Inhomogenitäten im Grundfeld \mathbf{B}_0 und Relaxationsprozessen lässt sich die Signalgleichung

$$S(t) = \int_V d^3r \rho(\mathbf{r}) e^{i\phi(\mathbf{r},t)}, \quad (2.15)$$

aufstellen. Hierbei beschreibt $\rho(\mathbf{r})$ die effektive Spindichtevertelung der Probe, $\phi(\mathbf{r}, t)$ entsprechend die orts- und zeitabhängige Phase. Die Phase ϕ hängt von der Phase der Anregung und den Gradientenfeldern \mathbf{G} , die zwischen Anregung und Zeitpunkt t geschaltet waren, ab. Für ortsfeste Spins ($\mathbf{r}(t) = \mathbf{r}$) lässt sich schreiben:

$$\phi(\mathbf{r}, t) = \gamma \int_0^t d\tau \mathbf{G}(\tau) \mathbf{r}(\tau). \quad (2.16)$$

Nun lässt sich ein \mathbf{k} definieren

$$\mathbf{k} = \int_0^t d\tau \mathbf{G}(\tau), \quad (2.17)$$

und damit die Signalgleichung (2.15) wie folgt schreiben:

$$S(t) = \int d^3r \rho(\mathbf{r}) e^{i\mathbf{k}\mathbf{r}}. \quad (2.18)$$

Anhand dieser Gleichung lässt sich erkennen, dass das gemessene Signal und die Spindichte ρ bis auf Vorfaktoren durch die Fouriertransformation miteinander verknüpft sind. Bei ausreichender Abtastung des sogenannten \mathbf{k} -Raums ist es also möglich, mit Hilfe der Fouriertransformation aus dem gemessenen Signal die Spindichte zu rekonstruieren.

Im Zentrum des \mathbf{k} -Raums ist die Bildintensität kodiert, in den äußeren Bereichen die Auflösungsinformation. Wenn der \mathbf{k} -Raum nicht weit genug abgetastet wird, kommt es zum sogenannten Gibbs-Phänomen oder Gibbs-Ringing (27, 28). Hierbei setzen sich Intensitätsunterschiede als Überschwinger im Bild fort, da die Fourierreihe, mit der die Intensitätsverteilung angenähert wird, zu früh beschnitten wurde. Zur Unterdrückung solcher Artefakte können Filter eingesetzt werden. Hierbei wird der \mathbf{k} -Raum mit einer sogenannten Fensterfunktion multipliziert, die die Intensität im äußeren Bereich verringert. Dadurch wird die Diskontinuität die durch den Aufnahmeprozess entsteht und damit

auch die Überschwinger vermindert. Gleichzeitig verringert sich aber auch die effektive Auflösung.

2.1.5. MR-Sequenzen

Als MR-Sequenzen werden typische zeitliche Abläufe von HF-Pulsen und Gradientenschaltungen bezeichnet. Im Folgenden soll kurz auf grundlegende MR-Sequenzen eingegangen werden. Hierbei wird die Gradienten-Echo-Sequenz und deren Erweiterung dargestellt. Desweiteren wird das Spin-Echo-Experiment erläutert.

Die Gradienten-Echo-Sequenz

Ein grundlegendes Bildgebungsexperiment, das die zuvor beschriebenen Kodierungsverfahren verwendet, ist die Gradienten-Echo-Sequenz. Das zugehörige Sequenzdiagramm ist in Abbildung 2.1 dargestellt. In der mit HF benannten Zeile werden die Hochfrequenzpulse und das Aufnahmezeitfenster dargestellt, in den Zeilen darunter die verschiedenen Gradienten (Schicht G_S , Phase G_P , Lese G_L). Der Schichtgradient wird während des Anregungspulses ausgespielt und damit nur Magnetisierung innerhalb der selektierten Schicht in die Transversalebene rotiert. Nach der Anregung wird ein entgegengesetzter Schichtgradient, der sogenannte Schichtrefokussierer geschaltet, um die Dephasierung, die unter dem Anregungspuls erzeugt wurde, wieder aufzuheben. Durch den Phasenkodiergradient wird eine Phase aufgeprägt. Zeitgleich wird in der Leserichtung die Magnetisierung dephasiert. Dann wird die Aufnahme gestartet und der Lesegradient umgekehrt. Hierdurch werden die Spins rephasiert und es kommt zum Gradienten-Echo. Der Mittelpunkt dieses Echos kommt zu dem Zeitpunkt, an dem der Lesegradient die vorherige Dephasierung komplett aufhebt. Dieser Zeitpunkt wird als Echozeit T_E bezeichnet.

Um den k -Raum zu füllen, muss die Sequenz für jeden Phasenkodierschritt wiederholt werden. Die Zeit, die für die Aufnahme eines Phasenkodierschritts benötigt wird, wird als Repetitionszeit T_R bezeichnet. In einem einfachen Gradienten-Echo-Experiment muss die Repetitionszeit so gewählt werden, dass zu jeder Anregung die Longitudinalmagnetisierung wieder voll hergestellt ist.

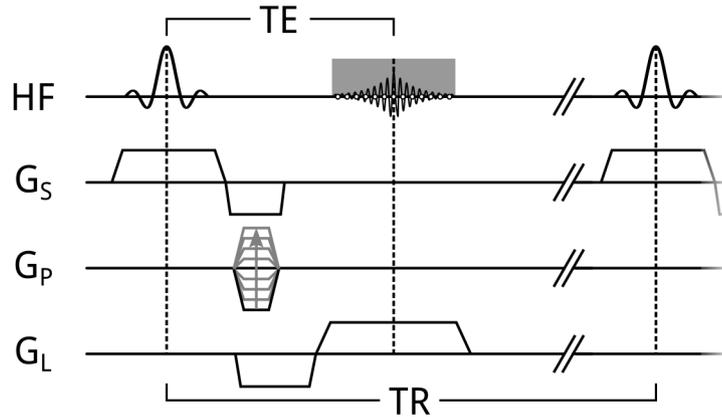


Abbildung 2.1.: Sequenzdiagramm eines Bildgebungsexperiments mit Hilfe einer Gradienten-Echo-Sequenz.

Fast Low Angle Shot (FLASH)

In den Kapiteln 3-6 wird für alle Messungen die sogenannte Fast Low Angle Shot (FLASH)-Sequenz verwendet. Die FLASH-Sequenz ist eine Gradienten-Echo-Methode, die nur in Details von der oben dargestellten Gradienten-Echo-Sequenz abweicht, welche aber weitreichende Folgen haben: Um die Messzeit deutlich zu verringern, soll eine kurze Repetitionszeit T_R verwendet werden. Das bedeutet, dass die Magnetisierung zwischen den Anregungen nicht mehr zum Ausgangszustand zurückkehren kann. Stattdessen strebt die Magnetisierung gegen einen neuen Gleichgewichtszustand, der hier als M_∞ bezeichnet wird. Dieser Zustand wird nach einigen Anregungen erreicht und hängt vom Flipwinkel α der Anregungspulse, der verwendeten Repetitionszeit T_R und der longitudinalen und transversalen Relaxationszeit T_1 ab:

$$M_\infty = M_0 \cdot \frac{1 - e^{-T_R/T_1}}{1 - e^{-T_R/T_1} \cos(\alpha)} \quad (2.19)$$

Anhand dieser Gleichung lässt sich für die Probe bei bekanntem T_1 für beliebige T_R der Anregungsflipwinkel, unter dem das Signal maximal ist, bestimmen. Für diesen sogenannten Ernstwinkel α_{Ernst} gilt (29):

$$\alpha_{\text{Ernst}} = \arccos\left(e^{-T_R/T_1}\right) \quad (2.20)$$

Für kurze T_R -Zeiten ergeben sich die namensgebenden kleinen Flipwinkel.

Wegen der starken Verkürzung der Repetitionszeit T_R ist nicht gewährleistet, dass die transversale Magnetisierung vor der nächsten Anregung vollständig relaxiert. Deshalb müssen nach dem Auslesefenster zusätzliche Gradienten, sogenannte Spoiler, geschaltet werden. Für das Signal der FLASH-Sequenz unter Berücksichtigung der Echozeit T_E und der Relaxationszeit T_2^* gilt (30):

$$S_{\text{FLASH}} = M_0 \cdot \sin(\alpha) \cdot \frac{1 - e^{-T_R/T_1}}{1 - e^{-T_R/T_1} \cos(\alpha)} \cdot e^{-T_E/T_2^*}. \quad (2.21)$$

Bis der Gleichgewichtszustand M_∞ erreicht ist, ändert sich die Signalstärke. Um Artefakte durch diese Änderung zu vermeiden, können sogenannte Dummy-Pulse ausgespielt werden. Diese Pulse dienen nur dazu, die Magnetisierung in den Gleichgewichtszustand zu treiben. Es werden keine Daten akquiriert.

Cine

Um die Bewegung der Herzwände mittels MRT sichtbar zu machen, kann die sogenannte Cine-Sequenz eingesetzt werden. Hierbei werden gewöhnlich die Aufnahmezeitpunkte einer Gradienten-Echo-Sequenz mittels EKG mit der Herzbewegung synchronisiert (31). Nach Eingang des Triggersignals wird wiederholt der gleiche Phasenschritt aufgenommen. Nach jedem Triggersignal wird zum nächsten Phasenschritt gewechselt. Hierdurch lässt sich eine Serie von Bildern erzeugen, die den gesamten Herzzyklus sichtbar macht. Diese Methode wird routinemäßig bei Herzuntersuchungen eingesetzt (32). Cine-MRT ist derzeit der Goldstandard für die Untersuchung der Herzfunktion (33, 34). In dieser Arbeit wurden Cine-Methoden jedoch in erster Linie zur Positionierung verwendet.

Spin-Echo-Sequenz

Die Spin-Echo-Methode ist eine weitere grundlegende Methode der MRT. Hierbei wird zuerst mit einem 90° -Puls die Magnetisierung in die Transversalebene gebracht. Statt den freien Induktionszerfall für die Messung zu verwenden, wird ein zweiter Puls mit 180° verwendet, um die Magnetisierung zu refokussieren. Nach dem doppelten Zeitabstand der beiden Pulse kommt es dann zu dem sogenannten Spin-Echo.

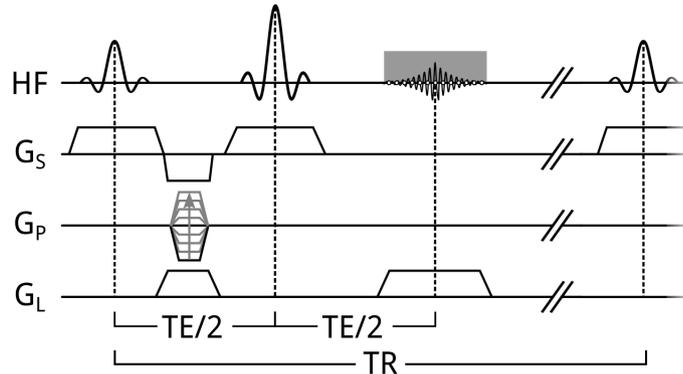


Abbildung 2.2.: Sequenzdiagramm eines Bildgebungsexperiments mit Hilfe einer Gradienten-Echo-Sequenz.

Das Sequenzdiagramm ist in Abbildung 2.2 dargestellt. Die Bildgebungs-Gradienten werden entsprechend denen der Gradienten-Echo-Methode geschaltet, mit der Ausnahme, dass Re- und Dephasierer-Paare, die sich jeweils auf der anderen Seite des 180°-Pulses befinden, ihre Polarität nicht wechseln müssen, da der Puls die Magnetisierung um 180° dreht. Dies ist sichtbar beim Schichtselektionsgradienten, der während des 180°-Pulses ausgespielt wird, sowie beim Auslesedephasiergradienten, der in die gleiche Richtung zeigt wie sein Rephasiergradient. Auf Grund des Refokussierpulses wird auch die Dephasierung, die durch lokale, aber zeitlich konstante Feldunterschiede im Grundfeld \mathbf{B}_0 hervorgerufen wird, refokussiert. Für das Signal der Spin-Echo-Methode gilt:

$$S_{SE} = M_0 \cdot (1 - e^{-TR/T_1}) \cdot e^{-TE/T_2}. \quad (2.22)$$

Das Spin-Echo kann auch mehrfach refokussiert werden. Diese zusätzlichen Echos können entweder verwendet werden, um Bilder zu mehreren Echozeiten (Multiecho) aufzunehmen oder die Aufnahme einzelner Bilder zu beschleunigen, indem mehrere k-Raum-Zeilen zu verschiedenen Echozeiten akquiriert werden (5, 35, 36)¹.

¹Für diese Technik hat sich eine Vielzahl von Namen etabliert unter anderem: **R**apid **A**cquisition with **R**elaxation **E**nhancement (RARE) und die Namen von kommerziellen Implementationen **T**urbo **S**pin **E**cho (TSE) und **F**ast **S**pin **E**cho (FSE).

2.2. Das Herz

Ein großer Teil der Arbeit konzentriert sich auf Messungen am Herzen von Mäusen und Ratten. Im Folgenden wird kurz die Funktion und das Legen der Messschichten beschrieben.

2.2.1. Funktion und Anatomie

Wie alle Säugetiere hat die Maus ein Vierkammer-Herz. Über den rechten Vorhof wird Blut angesaugt und vom rechten Ventrikel in die Lunge gepumpt. Das Blut aus der Lunge wird durch den linken Vorhof angesaugt und durch den linken Ventrikel in den Körperkreislauf gepumpt. Rückflüsse werden durch Klappen (Trikuspidal, Mitral, Aorten, Pulmonal) verhindert. Eine schematische Darstellung ist in Abbildung 2.3 zu finden. Eine Durchmischung von sauerstoffreichem und -armem Blut ist damit ausgeschlossen.

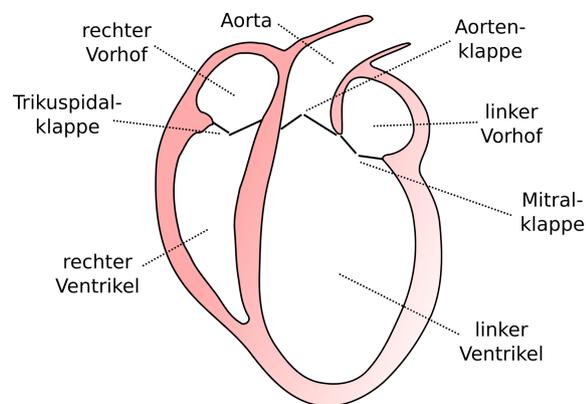


Abbildung 2.3.: Schematische Darstellung eines Schnitts durch das Herz.

Der Widerstand, den der kleine Lungenkreislauf erzeugt, ist wesentlich geringer als der des Körperkreislaufs. Dementsprechend ist die Herzwand des linken Ventrikels stärker als die des rechten. Der Herzmuskel (Myokard) wird über die Koronararterien mit Blut versorgt. Die Koronararterien zweigen kurz oberhalb der Aortenklappen von der Aorta ab.

Ein gesundes Mauserz hat typischerweise einen Durchmesser von ca. 10 mm von Herzbasis zum Apex und einen Durchmesser von 5 mm. Rattenherzen sind in Länge und

Breite jeweils doppelt so groß. Das obere Ende des Herzen wird als Basis, das untere Ende als Apex bezeichnet.

Die Herzfrequenz bei gesunden Mäusen bewegt sich zwischen 310 und 840 Schlägen pro Minute (Herzperiode \sim 70 ms bis 190 ms). Die Atemrate liegt bei 80 - 230 Atmungen pro Minute (ca. 260 ms bis 750 ms). Bei Ratten liegen diese Werte mit 330 - 480 Schlägen pro Minute und 85 Atemzügen pro Minute niedriger. Unter Isoflurannarkose reduzieren sich die Herz und Atemperiode auf ca. 130 ms bzw ca. 1000 ms (37, 38).

2.2.2. Orientierung der Messung

Herzaufnahmen werden gewöhnlich in mehreren Schnitten angefertigt. In dieser Arbeit wurden vorwiegend Kurzachsschnitte gemessen. Um einen solchen Kurzachsschnitt anzufertigen, wurde wie folgt vorgegangen. Eine erste Schicht wird anhand eines Übersichts-scans so gelegt, dass möglichst gut eine Langachse des linken Ventrikels aufgenommen wird. Danach wird anhand dieser Messung ein dazu senkrecht stehender Langachsenschnitt geplant, indem eine neue senkrechte Schicht so rotiert wird, dass sie durch die Mitralklappe und den Apex verläuft. Durch Legen einer neuen, zu dieser Messung senkrecht stehenden Schicht, die wiederum so rotiert wird, dass sie senkrecht zu der Verbindung zwischen Mitralklappe und Apex steht, ergibt sich ein Kurzachsschnitt. Die einzelnen Schritte sind in Abbildung 2.4 gezeigt.

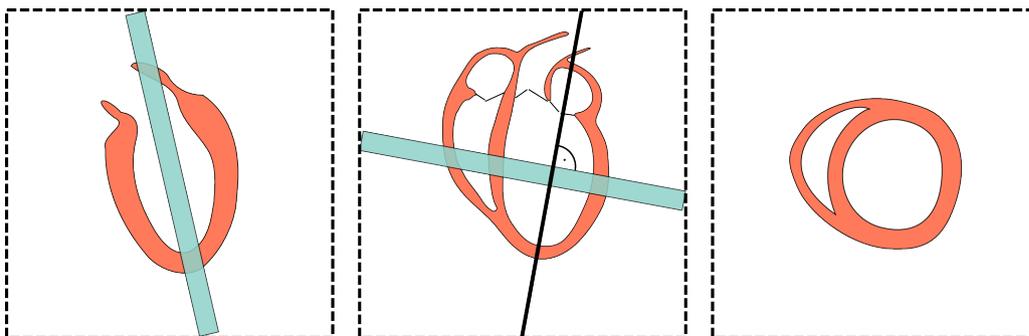


Abbildung 2.4.: Illustration, die das Vorgehen zum Auffinden eines Kurzachsschnittes im Herzen zeigt. Die grüne Markierung zeigt jeweils die Schichtposition für die nächste Aufnahme.

2.3. Materialien

In diesem Abschnitt wird die verwendete Hardware und der Versuchsaufbau für Messungen am lebenden Tier beschrieben.

2.3.1. Spektrometer

Alle MR-Messungen in dieser Arbeit wurden an den Hochfeldgeräten der Arbeitsgruppe durchgeführt (Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen, Deutschland). Die in-vivo-Messungen in den Kapiteln 3-6 wurden an einem B-C 70/30 BioSpec mit einer B_0 -Feldstärke von 7,05 T respektive 300,3 MHz und einer horizontalen Bohrung durchgeführt.

Der Magnet hat sein Isozentrum bei 755 mm. Es kommt ein Gradientensystem mit einer Stärke von 397 mT/m und einem Innendurchmesser von 120 mm zum Einsatz. Der verwendete Sendeverstärker (BLAX 500) hat eine Maximalleistung von 500 W.

Alle in-vivo-Messungen wurden mit folgenden Spulen durchgeführt: Für Ratten- und Mausmessungen wurde ein Quadratur Birdcage mit 72 mm Innendurchmesser und 10 cm Resonatorlänge (Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen, Deutschland) als Sendespule in Kombination mit einem Vierkanal-Ratten-Herz-Phased-Array (Rapid BioMed, Rimpar, Deutschland) als Empfangsspule verwendet. Für Mausmessungen kam außerdem der gleiche Sende-Birdcage in Kombination mit einer in der Arbeitsgruppe gebauten 29 mm-Vierkanal-Volumen-Empfangsspule (39) zum Einsatz oder alternativ ein ebenfalls in der Arbeitsgruppe gebauter 35 mm-Quadratur-Birdcage mit einer Resonatorlänge von 45 mm, der als Sende- und Empfangsspule dient.

Die Messungen in Kapitel 7 wurden an einem Bruker AMX 500 und einem Bruker Avance 750 WB durchgeführt. Beide Geräte haben eine vertikale Bohrung. Das AMX hat eine Grundfeldstärke von 11,7 T und eine Gradientenstärke von 660 mT/m. Das Avance 750 WB hat eine Grundfeldstärke von 17,5 T und eine Gradientenstärke von 1000 mT/m. Als Resonatoren wurden jeweils in der Arbeitsgruppe nach dem Birdcage-Prinzip gebaute Volumenresonatoren verwendet (AMX 500: 15 mm Innendurchmesser, 35 mm Länge, Avance 750: 20 mm Innendurchmesser, 27 mm Länge).

2.3.2. Aufbau Tierversuch

Die Tierversuche dieser Arbeit wurden an Ratten (Wistar) und Mäusen der Stämme C57BL/6 und NMRI (alle Charles River Laboratories, Sulzfeld Deutschland) unter Be-

achtung der europäischen und lokalen Richtlinien für die Versorgung und Verwendung von Labortieren durchgeführt (Tierversuchsanträge, AZ 55.2-2531.01-100/11; AZ 55.2-2531.01-98/13, Regierung von Unterfranken).

Die Tiere werden für die Messungen betäubt, damit sie sich während der Messung nicht bewegen und um unnötigen Stress für die Tiere zu vermeiden. Als Betäubungsmittel kam Isofluran zum Einsatz. Das Isofluran wird mit Hilfe eines Verdampfers mit Sauerstoff vermischt. Die Betäubung wird mit 4 % Isofluran eingeleitet und daraufhin bei 1-2 % aufrecht erhalten. Das gemischte Atemgas wird dem Tier über einen Nasenkonus zugeführt. Die Flussrate des Sauerstoffs wird konstant bei 1,5 l/min gehalten.

Zur Überwachung der Atmung und des Herzschlages kommen zwei Systeme zum Einsatz. Zum einen wird ein Ballon, der an einem Druckwandler angeschlossen wird, so positioniert, dass er von der Atembewegung und je nach Positionierung am Tier auch von der Herzbewegung komprimiert wird. Das Signal wird an eine Elektrokardiogramm (EKG)-Einheit weitergeleitet. Zusätzlich werden EKG-Sonden an den Vorderpfoten der Tiere fixiert und mit Hilfe der gleichen EKG-Einheit überwacht. Die EKG-Einheit bietet die Möglichkeit, Triggersignale an den Tomographen weiterzuleiten und somit die MR-Aufnahme durch die aktuelle Position im Herz- oder Atemzyklus zu steuern.

Die Temperatur im Inneren des Scanners wird mit Hilfe der Kühlung des Gradientensystems und mit einem elektrischen Heizpad oder durch Beheizung der Atemluft geregelt. Zusätzlich können bei langen Messungen die Spulen und das Tier mit Luft gekühlt werden. Hierzu wird über einen Druckminderer Luft aus dem Druckluftsystem in die Bohrung eingeleitet.

Zur Überwachung der Temperatur kommt entweder ein PT1000 oder ein Fluoroptischer Temperatursensor (FOT) (Luxtron m600, LumaSense Technologies GmbH, Kleyerstrasse 90, 60326 Frankfurt) zum Einsatz. Der Temperaturmessung mit dem PT1000 liegt eine Messung des elektrischen Widerstands zugrunde. Die benötigte Messelektronik ist in der EKG-Einheit integriert. Da dieser Sensor bei manchen Messungen stören kann, wurde im Speziellen für Mausmessungen, bei denen der Temperatursensor oft nahe der gewünschten Messschicht positioniert wird, der optische Temperatursensor verwendet. Hierbei wird die Fluoreszenzlebensdauer eines Fluorkristalls, der über eine Glasfaser mit der Messeinheit verbunden ist, gemessen. Der Sensor wird über die serielle Schnittstelle mit einem Mess-PC verbunden.

KAPITEL 3

T₁-Quantifizierung

T₁-gewichtete Messungen gehören zu den Standardmethoden der klinischen Bildgebung. Die Stärke der Gewichtung und die Abhängigkeit von anderen Gewebe-Parametern variieren jedoch mit den experimentellen Parametern. Um sich von diesem Einfluss zu befreien und Vergleichbarkeit von Messergebnissen über Messtage, Labors und Proben hinweg zu gewährleisten, werden quantitative Messungen eingesetzt (40). Die Anwendung am lebenden Organismus, insbesondere am schnell schlagenden Herzen der Maus, ist jedoch weiterhin eine Herausforderung. In diesem Kapitel wird nach einer kurzen Einführung die in dieser Arbeit entwickelte retrospektiv getriggerte T₁-Messung mit modellbasierter Interpolation vorgestellt. Die Methode wurde in (41) veröffentlicht¹, die gezeigten Messdaten wurden auf verschiedenen Konferenzen präsentiert.

¹Für die Reproduktion von Graphiken und Tabellen aus dieser Veröffentlichung wurde eine Lizenz von Wiley and Sons für diese Arbeit gewährt (Lizenznummer: 4271860311899).

3.1. Grundlagen

Kardiale MRT (CMR für engl. Cardiac Magnetic Resonance) ist von großer Bedeutung für die Untersuchung von Krankheitsmodellen an Kleintieren. Insbesondere ist die quantitative Messung der T_1 -Zeit im Myokard von Interesse, da zahlreiche Erkrankungen wie z.B. Myokardinfarkt und Amyloidose mit lokalen oder globalen Veränderungen in diesem Parameter verbunden werden (42–44).

Im Folgenden werden drei etablierte T_1 -Messmethoden eingeführt:

3.1.1. Spininversion

Eine fundamentale Methode zur T_1 -Quantifizierung ist die sogenannte Spininversion oder gebräuchlicher Inversion-Recovery-Methode. Die gesamte Magnetisierung wird zu Beginn der Messung mit Hilfe eines 180° -Pulses invertiert. Danach beginnt die Magnetisierung entsprechend Gleichung (2.10) zu relaxieren. Die Magnetisierung zu einem Zeitpunkt T_1 nach der Präparation kann dann mit Hilfe eines 90° -Pulses in die Transversalebene verkippt und damit ausgelesen werden. Zur Bestimmung von T_1 müssen mehrere Messpunkte im Verlauf abgetastet werden. Das Experiment muss also mehrmals wiederholt werden. Die so erhaltenen Messpunkte können dann an Gleichung (2.10) angepasst werden. Zwischen zwei solchen Experimenten wird eine Wartezeit von ca. $5 \cdot T_1$ empfohlen (damit sind $> 99\%$ der Gleichgewichtsmagnetisierung wiederhergestellt). Für T_1 -Zeiten von z.B. 1,7 s (\approx Blut bei 7 T) und fünf Messpunkten auf dem T_1 -Verlauf würde bereits ca. 1 min pro k-Raum Zeile benötigt. Für die Aufnahme einer ortskodierten T_1 -Karte mit 64 Bildpunkten in Phasenrichtung würde also über eine Stunde benötigt. Solche Messzeiten sind schwer mit Messungen am lebenden Organismus vereinbar.

3.1.2. Spinsättigung

Ganz ähnlich der Inversion-Recovery-Methode funktioniert die Spinsättigung oder englisch Saturation Recovery. Hierbei wird, statt die Magnetisierung zu invertieren, die gesamte Magnetisierung aus der z-Achse ausgelenkt und mit Hilfe von Gradienten dephasiert. Es steht somit zu Messbeginn keine Magnetisierung zur Verfügung. Wie bei der Inversion-Recovery-Methode kann man die sich relaxierende Magnetisierung wieder zu mehreren Punkten auslesen. Die Dynamik des Prozesses ist im Vergleich zur Inversion-

Recovery-Methode auf die Hälfte reduziert, da nur die Relaxation von 0 bis zur Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 statt von $-M_0$ bis M_0 gemessen werden kann. Als Vorteil ist jedoch anzusehen, dass vor der Wiederholung des Experiments nicht gewartet werden muss, da im ersten Schritt unabhängig vom aktuellen Zustand der Magnetisierung ein definierter Zustand mit $M_z = 0$ hergestellt wird.

3.1.3. Flipwinkel-Variation

Eine weitere Möglichkeit ergibt sich aus der T_1 -Abhängigkeit des Kontrasts vieler Bildgebungssequenzen. Wie z.B. in der Signalgleichung des Gradienten-Echos (2.21) zu sehen ist, ist das Signal eine Funktion von T_1 , T_R und des Flipwinkels α . Durch Aufnahme mehrerer Bilder mit verschiedenen Flipwinkeln lässt sich mit Hilfe der Signalgleichung T_1 errechnen. Solche Methoden werden als Flipwinkelvariationsverfahren oder Variable Flip Angle (VFA) Methoden bezeichnet (45, 46). Da bei solchen Sequenzen keine aufwändige Präparation der Magnetisierung nötig ist und die Daten in einem stationären Zustand akquiriert werden, können sie sehr schnell sein (42). Die Präparation der Magnetisierung kann jedoch über die reine T_1 -Messung hinaus nützlich sein, z.B. für Perfusionmessungen (siehe Kapitel 4). Da die T_1 -Messmethode jedoch insbesondere für die Perfusionmessung entwickelt werden sollte, wurde diese Art der Messung nicht verfolgt.

3.1.4. Inversion Recovery Snapshot FLASH

Um die T_1 -Messungen mittels Inversion-Recovery-Methode zu beschleunigen, wurde vorgeschlagen, nach der Präparation der Magnetisierung statt eines einzelnen Auslesepulses viele Auslesepulse anzuwenden und hiermit den Magnetisierungsverlauf kontinuierlich abzutasten (30, 47). Die Pulse (mit Flipwinkel α), die zum Auslesen verwendet werden, verändern jedoch den gemessenen Magnetisierungsverlauf $M_z(t)$. Dies ist in Abb. 3.1 dargestellt. Die Magnetisierung konvergiert statt gegen die thermische Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 gegen einen neuen Gleichgewichtszustand M_∞ . Formell lassen sich diese Zusammenhänge wie folgt beschreiben (48):

$$M_z(t) = M_\infty - (M_0 + M_\infty) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_1^*}\right). \quad (3.1)$$

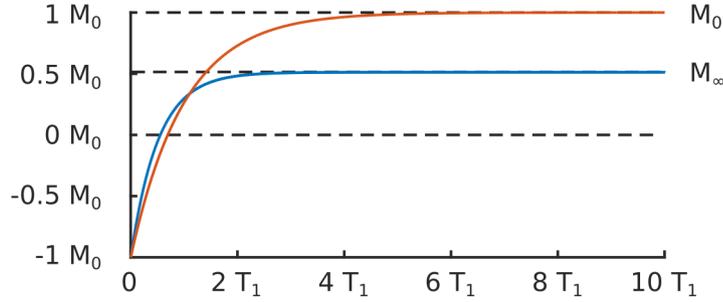


Abbildung 3.1.: Darstellung des Magnetisierungsverlaufs nach Inversion. Rot: Ungestörter Verlauf konvergiert gegen die thermische Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 . Blau: Unter regelmäßigen Pulsen wird die Relaxation beschleunigt und konvergiert gegen einen neuen Gleichgewichtszustand M_∞ .

mit

$$T_1^* = \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_R} \cdot \ln(\cos(\alpha)) \right)^{-1} \quad (3.2a)$$

$$M_\infty = M_0 \cdot \frac{1 - \exp(-T_R/T_1)}{1 - \exp(-T_R/T_1^*)} \quad (3.2b)$$

Hierbei ist α der Flipwinkel der Auslesepulse.

Durch Anpassung der Gleichung (3.1) an den gemessenen Signalverlauf erhält man nun eine zusätzlich von den Messparametern abhängende T_1^* -Zeit.

Im Jahr 1990 wurde dann auch ein entsprechendes bildgebendes Verfahren für die schnelle T_1 -Quantifizierung vorgeschlagen. Bei der Inversion Recovery Snapshot FLASH (IRSF)-Methode (4) werden nach der Präparation mit dem 180° -Puls mehrere ganze Bilder mit Hilfe eines FLASH-Readouts (siehe Kapitel 2.1.5) ausgelesen. Als Inversionszeit T_1 eines Bildes aus dem Zeitverlauf wird jeweils der Zeitpunkt der Aufnahme der mittleren k -Raum-Zeile verwendet, da die Bildintensität im k -Raum-Zentrum kodiert ist.

Mit Hilfe von (3.2) ließe sich T_1 berechnen. Da der wirkliche Flipwinkel jedoch über die Probe variieren kann, wird in der Praxis anders vorgegangen (48). Durch Anpassung der folgenden Gleichung an den Magnetisierungsverlauf wird der Flipwinkel implizit mitgefittet:

$$S(t) = A - B \exp\left(-\frac{t}{T_1^*}\right). \quad (3.3)$$

Hieraus erhält man wie folgt korrigierte T_1 -Werte (48):

$$T_1 = T_1^* \left(\frac{B}{A} - 1\right). \quad (3.4)$$

Dies ist eine Näherung, die für kleine Flipwinkel gültig ist. Die Snapshot FLASH Methodik ist auch anwendbar, um Saturation-Recovery-Sequenzen zu beschleunigen. Allerdings fehlt dann die Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 , die für die Korrektur der T_1^* -Werte benötigt wird (A in Gl. (3.3) und (3.4)). Die Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 wird gewöhnlich mit Hilfe einer zusätzlichen Messung bestimmt, um die Korrektur dennoch durchführen zu können.

Für alle in dieser Arbeit vorgestellten T_1 -Messungen wurde eine Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH-Methode verwendet. Auf Grund der technischen Ähnlichkeit zur Saturation-Recovery-Methode wurde die entwickelte Methode jedoch erweitert, um auch solche Messungen durchführen zu können. Diese Erweiterungen und Ergebnisse werden jedoch nicht in dieser Arbeit präsentiert, da sie bereits in einer im Rahmen der Dissertation betreuten Zulassungsarbeit (49) dargelegt wurden.

3.1.5. Synchronisation zwischen Herzperiode und MRT

Bei Messungen am Herzen gibt es mit der Atmung und dem Herzschlag zwei Quellen von Bewegung. Da meist Bilder zu einem definierten Zeitpunkt im Herzzyklus aufgenommen werden sollen, werden verschiedene Strategien benutzt, um die Aufnahme mit dem Herzzyklus zu synchronisieren.

Getriggerte Akquisition

Eine Möglichkeit besteht darin, die Aufnahme prospektiv zu triggern. Das heißt, die Messung beginnt, nachdem ein Triggersignal von der EKG-Einheit ausgegeben wird. Nach einem solchen Triggersignal wird entweder ein vollständiger k-Raum oder eine Anzahl von k-Raum-Zeilen aufgenommen. Dies nennt sich Segmentierung, da die k-Räume

sich dann aus Segmenten zusammensetzen, die in mehreren Messungen aufgenommen werden.

Wenn ganze Bilder am Stück aufgenommen werden sollen, entsteht auf Grund der hohen Herzfrequenzen, die beim Kleintier üblich sind, das Problem, dass das Aufnahme-fenster einen großen Teil des Herzzyklus oder sogar mehr als einen Herzzyklus überdeckt. Es wurde vorgeschlagen, je Triggersignal nur eine einzelne k-Raum Zeile zu messen, um dies zu umgehen (50). Der offensichtliche Vorteil besteht darin, dass alle Daten so exakt wie möglich an der gleichen Stelle des Herzzyklus akquiriert werden können. Allerdings führt dies zu einer langen Messzeit, da für jede k-Raum-Zeile ein eigenes Inversionsexperiment vonnöten ist. Ein Kompromiss lässt sich finden, indem mehrere, aber nicht alle k-Raum-Zeilen gemessen werden. Dies verringert die Genauigkeit der Lage der Daten zur Herzbewegung, verkürzt aber die Messzeit (51).

Ein gemeinsames Problem all dieser Messmethoden besteht darin, dass die Abtastung der Magnetisierungskurve nicht mehr regelmäßig ist, da sie nicht von einem festen Zeitintervall, sondern vom Herzschlag und der Atmung des Tieres abhängt. Damit sind aber die Zusammenhänge aus Gleichung (3.1) und (3.2) nicht mehr erfüllt. Um trotzdem die etablierten Formalismen verwenden zu können, wird bei diesen Messungen ein Flipwinkel deutlich unter dem Ernst-Winkel verwendet. Dies gewährleistet, dass der Einfluss der Pulse auf den Verlauf der Magnetisierung gering ist (50, 51). Kleinere Flipwinkel führen jedoch auch immer zu geringerer Signalstärke.

Ein weiteres Problem mit dem Ansatz der Segmentierung in Kombination mit der prospektiven Triggerung besteht darin, dass die Segmente, die zu einem k-Raum zusammengesetzt werden sollen, auch nicht zur gleichen Inversionszeit T_1 aufgenommen werden können, da auch hier die Daten nicht zu einem festen Zeitpunkt nach der Inversion, sondern in Abhängigkeit des Triggersignals akquiriert werden (52).

Messung mit Dummypulsen

Eine weitere Methode zur T_1 -Messung im Kleintierherz umgeht das Problem der unregelmäßigen Abtastung, indem zwischen den Messungen weiter regelmäßig RF-Pulse eingestrahlt werden. Diese Pulse werden Dummy-Pulse genannt, da sie nicht für die Datenakquisition verwendet werden. Diese Methode wurde an der Ratte (53) sowie an der Maus (54) angewandt. Die Nachteile dieser Methode bestehen darin, dass der Magnetisierungsverlauf stärker beeinflusst wird, da mehr RF-Pulse eingestrahlt werden, diese

jedoch nicht zur Messung verwendet werden. Außerdem ist diese Methode anspruchsvoll für die Tomographen, da diese nicht darauf ausgelegt sind, die Entscheidungen für den Mess-Start zu treffen, während bereits Dummy-Pulse ausgespielt werden. Laut Herstellerangaben ist die Implementation einer solchen Methode auf dem in unserer Arbeitsgruppe eingesetzten Tomographen nicht möglich.

Da diese Methode an unserem Lehrstuhl entwickelt und mehrere Jahre erfolgreich eingesetzt wurde, sollten die zugrundeliegenden Ansätze trotzdem als Ausgangspunkt für weitere Entwicklungen verwendet werden.

Retrospektive Triggerung

Als retrospektive Triggerung wird das Vorgehen bezeichnet, bei dem unabhängig vom EKG-Signal gemessen wird und nach der Messung die Daten für die Rekonstruktion ausgewählt werden. Diese Methode vereint die Vorteile der einfachen Implementierbarkeit der getriggerten Methode mit der regelmäßigen Abtastung der Messung mit Dummy-pulsen. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, nach der Messung zwischen der Genauigkeit der Triggerung und der Menge an verworfenen Daten abzuwägen und beliebige Punkte im Herzzyklus für die Rekonstruktion auszuwählen. Die Herausforderung besteht darin, dass auf Grund der Unabsehbarkeit, welche Daten später in der Auswertung verwendet werden können, keine vollständigen k -Räume aufgenommen werden.

Eine weitere Herausforderung, die die retrospektive Triggerung mit den vorher genannten Methoden, die keine vollständigen Bilder am Stück aufnehmen, gemein hat, besteht darin, dass beim Zusammenfügen von Messdaten aus mehreren Wiederholungen zu einem k -Raum unsystematisch verteilte T_1 auftreten können.

Da mit Hilfe des Ansatzes der retrospektiven Triggerung eine regelmäßige Abtastung gewährleistet werden kann, wurde dieser Ansatz für die weitere Entwicklung gewählt. Im Folgenden wird die entwickelte Methode beschrieben.

3.2. Retrospektive Aufnahme

In diesem Unterkapitel wird der Aufnahmeteil der retrospektiven T_1 -Messmethode vorgestellt.

3.2.1. Akquisition von EKG-Daten

Zusätzlich zur Aufnahme der MR-Daten müssen auch die EKG-Daten für die retrospektive Triggerung akquiriert werden. Die hierfür verwendete EKG-Einheit gibt die bereits gefilterten EKG- und Drucksensor-Signale als Spannung zwischen -5 V und +5 V wieder aus. Diese Spannungswerte werden mit Hilfe eines USB-Mehrkanal Analog Digital Converters (ADC) (NI USB-6009, 8 Analogeingänge mit 48 kS/s, 14 bit) digitalisiert und mit einer dafür in LabVIEW 9.3 (beide National Instruments, München) entwickelten Anwendung abgespeichert. Zusätzlich wird zum Zeitpunkt jedes Auslesepulses ein TTL- (Transistor-Transistor-Logik) Signal vom Tomographen ausgegeben, das auch mit aufgezeichnet wird. Die Signale werden mit 10 kHz abgetastet.

Bei Verwendung des optischen Temperatursensors werden alle angeschlossenen Kanäle ebenfalls aufgezeichnet. In Anhang B ist eine kurze Beschreibung und ein Bildschirmfoto der Anwendung dargestellt.

3.2.2. Akquisition von MR-Daten

Für die MR-Messungen wurde eine IRSF-Methode implementiert. Diese wurde den Bedürfnissen der retrospektiven T_1 -Messung am Herzen angepasst. Nach jedem Inversionspuls wurden eine Anzahl von Auslesepulsen abgegeben und danach eine gewisse Zeit gewartet, damit die Magnetisierung vollständig relaxieren kann. Zusätzlich wurde insbesondere darauf geachtet, dass kurze Repetitionszeiten von bis zu 2,5 ms möglich werden, die Präparation der Magnetisierung durch ein Triggersignal gestartet werden kann, bei jedem FLASH-Puls ein TTL-Signal ausgegeben wird und der k-Raum mit einer gewichtet zufälligen Verteilung abgetastet werden kann. Als Inversionspuls kommt ein adiabatischer hyperbolischer Secans-Puls zum Einsatz. Als Auslesepulse wurde der sinc3-Puls verwendet. Die Pulslänge wurde im Falle des Inversionspulses den jeweiligen Gegebenheiten angepasst. Hierbei wird darauf geachtet, den Puls kurz zu halten, um Dephasierung während des Pulses zu minimieren. Der Puls muss jedoch lang genug gewählt werden, um den gewünschten Flipwinkel zu erreichen und den Sendeverstärker nicht zu überlasten. Der Auslesepuls wurde in allen Messungen als 5° mit einer Pulsdauer von 0,4 ms gewählt. Der Inversionspuls ist trotz des retrospektiven Ansatzes triggerbar. Da vor dem Ausspielen des Pulses eine Wartezeit liegt, führt hier die Triggerung zu keiner erhöhten Anforderung an den Tomographen. Zusätzlich kann gewährleistet werden, dass die Magnetisierungspräparation immer im gleichen Herzzyklus stattfindet.

Abtaststrategien

Der k-Raum kann entweder linear, zentrisch segmentiert oder zufällig abgetastet werden. Linear bedeutet, dass die k-Raum-Zeilen von k_{min} bis k_{max} der Reihenfolge nach aufgenommen werden. Bei der zentrischen Aufnahme wird bei $k_{phase} = 0$ begonnen und dann im ersten Segment schrittweise bis k_{max} und im nächsten bis k_{min} aufgenommen. Hierbei ist also eine Unterteilung in eine geradzahlige Anzahl von Segmenten notwendig, um den k-Raum vollständig zu erfassen. Die Schrittweite entspricht jeweils der halben Anzahl an Segmenten.

Zusätzlich bietet die Sequenz die Möglichkeit, nur den ersten Teil des k-Raums geordnet und den Rest zufällig aufzunehmen. Dadurch kann ausgenutzt werden, dass der Inversionspuls getriggert ausgespielt wird. In Verbindung mit der zentrischen Kodierung kann so gewährleistet werden, dass direkt nach der Inversion das k-Raum-Zentrum aufgenommen wird und somit die Intensität von $-M_0$ gemessen wird. Die zufällige Aufnahme kann gewichtet vorgenommen werden. Als Wichtungsfunktion wurde ein Von-Hann-Fenster verwendet. Die Stärke der Wichtung ist über die Wahl der Breite N des Fensters in der Methode steuerbar. Für eine Messung mit M Phasenkodierschritten ergibt sich für jeden Phasenkodierschritt mit der Position n im k-Raum die Wahrscheinlichkeit:

$$w(n) = \frac{1}{2} \left[1 + \cos \left(\frac{2\pi n}{N-1} \right) \right], \text{ mit } n = -\frac{M}{2}, \dots, \frac{M}{2} - 1 \quad (3.5)$$

Eine resultierende Verteilung der Phasenkodierschritte ist als Histogramm in Abbildung 3.2 b gezeigt (mit $N \approx 2,8 \cdot k_{max}$). Durch diese Wichtungsfunktion ist es möglich, das k-Raum-Zentrum, in dem die Intensität kodiert ist, häufiger abzutasten.

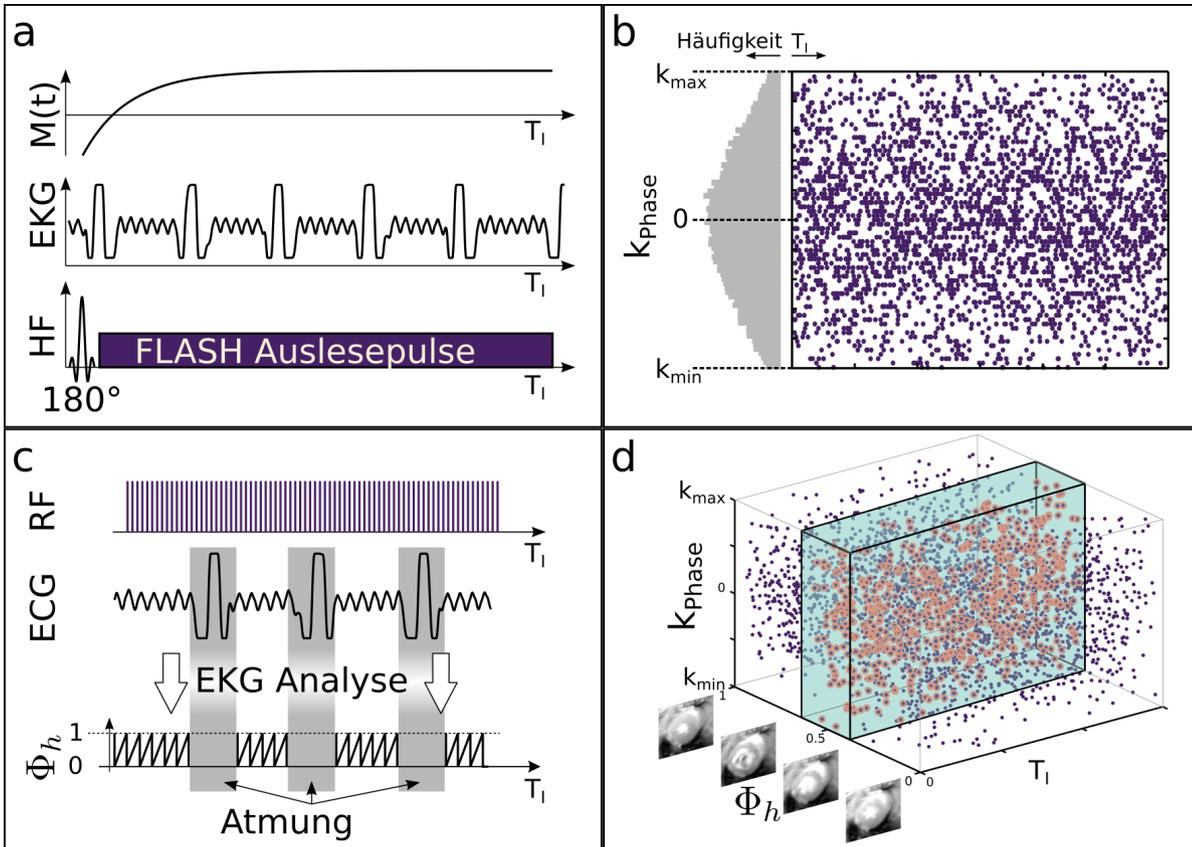


Abbildung 3.2.: Schematischer Überblick über den Akquisitions- und Datenauswahlprozess. **a:** Nach jeder Inversion wird ein Zug von FLASH-Pulsen ausgespielt und MR-Daten werden zusammen mit EKG-Daten aufgenommen. **b:** Darstellung der Position in k_{Phase} und in T_I der aufgenommenen k -Raum-Zeilen. Zusätzlich ist ein Histogramm dargestellt, das die Wichtigkeit der Aufnahmepositionen verdeutlicht. **c:** Der erste Schritt in der Datenverarbeitung besteht darin, die EKG-Daten zu analysieren. Hierbei werden Daten, die während der Atmung aufgenommen werden, verworfen und allen anderen Daten wird eine Position im Herzzyklus zugewiesen. **d:** Die Messpunkte lassen sich nun in Abhängigkeit von ihrer Position im Herzzyklus und ihrer Inversionszeit T_I sortieren. Der markierte Bereich in diesem Diagramm zeigt eine mögliche Auswahl der Daten für die Rekonstruktion.

3.3. Rekonstruktion

Zur Rekonstruktion der Daten ist einerseits eine Sortierung und Auswahl der Messdaten in Abhängigkeit ihrer Position im k-Raum und Herzzyklus und andererseits eine Methode zur Ergänzung nicht vollständig abgetasteter k-Räume notwendig. Diese werden in den folgenden Punkten beschrieben sowie in Abbildung 3.2 und 3.3 dargestellt.

3.3.1. Analyse der Herzdaten

Das EKG wird mit Hilfe eines Bandpassfilters gefiltert, um nicht zum Herzschlag gehörende Anteile zu unterdrücken. Daraufhin werden unter Anwendung eines selbstkalibrierten Schwellwertes Triggerzeitpunkte τ_n gefunden, die zu einer festen Position im Herzzyklus gehören (55). Allen Messdaten wird entsprechend zu ihrer Aufnahmezeit τ eine dazu relative Position im Herzzyklus zugeordnet:

$$\Phi_h = \frac{\tau - \tau_n}{\tau_{n+1} - \tau_n} \quad (3.6)$$

Die Atmung wird entweder aus den gleichen Daten oder den Daten des Drucksensors gesucht. Die Auswertung wird analog durchgeführt. Die Position der Atmung wird jedoch nur verwendet, um MR-Daten, die während starker Bewegung aufgenommen wurden, von der Auswertung auszuschließen. Der Prozess ist in Abbildung 3.2 c dargestellt.

3.3.2. Sortierung der MR-Daten

Alle nicht verworfenen Daten werden nun in Abhängigkeit ihrer Position im Herzzyklus Φ_h , ihrer Inversionszeit T_I und ihrer Position im k-Raum k_{Phase} sortiert. Wenn Daten mehrfach aufgenommen wurden, werden diese gemittelt und die Anzahl der Mittlungen pro Position in einem weiteren Datenfeld $n_{av}(T_I, k_{Phase})$ abgelegt. Anhand dieses sortierten Datensatzes lassen sich nun Daten für die Rekonstruktion selektieren.

Um die gewünschte Position im Herzzyklus zu finden, wird ein Cine mit 30 Bildern aus allen Daten erzeugt, die mit einem $T_I > 0,4 \cdot T_{I,max}$ akquiriert werden. Hierdurch werden zu große Bildfehler durch veränderte T_1 -Wichtung ausgeschlossen. Mit Hilfe dieser Bilder wird die gewünschte Position im Herzzyklus von Hand gewählt.

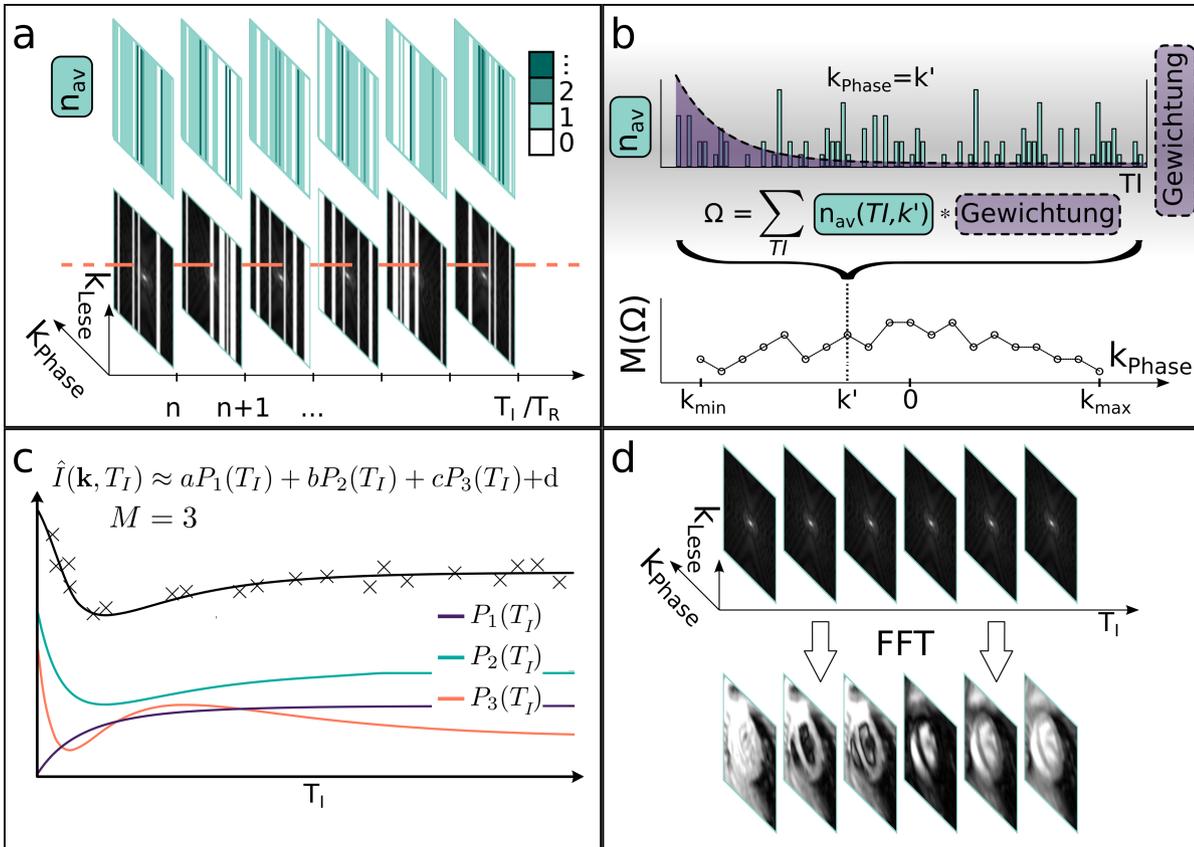


Abbildung 3.3.: Schematischer Überblick über den Rekonstruktionsprozess. **a**: Aus den vorher selektierten Datenpunkten wird für jede abgetastete Inversionszeit T_I ein k -Raum erzeugt. Die Anzahl der Mittlungen für jede Zeile in diesen k -Räumen wird in der Matrix $n_{av}(T_I, k_{Phase})$ gespeichert. **b**: Die Anzahl der zeitlichen Basisfunktionen M , die für die Rekonstruktion verwendet werden, wird in Abhängigkeit der Qualität Ω der Abtastung der jeweiligen k -Raum Phase berechnet. Die Qualität Ω wiederum wird berechnet durch die Anzahl der verwendeten Daten $n_{av}(T_I, k_{Phase})$ mit über T_I exponentiell abfallender Gewichtung. **c**: Für jede Position $\mathbf{k} = (k_{Lese}, k_{Phase})$ werden alle aufgenommenen Punkte durch eine Linearkombination der zeitlichen Basisfunktionen P_i mit $i = 1 \dots M$ angenähert. **d**: Die resultierenden Kurven liefern Datenpunkte für alle k -Räume. Aus diesen vollständigen k -Räumen lassen sich nun mit einer Fouriertransformation Bilder erzeugen.

Mit den so ausgewählten Daten lässt sich nun für jedes abgetastete T_1 ein k -Raum erzeugen. Diese k -Räume sind im Allgemeinen unterabgetastet (siehe Abbildung 3.3 a). Es wird ein modellbasiertes Interpolationsverfahren eingesetzt, um trotzdem Bilder ohne Unterabtastungsartefakte aus diesen k -Räumen erzeugen zu können. Dieses wird im Folgenden beschrieben.

3.3.3. Modellbasierte Interpolation

Die zeitabhängige Intensität $I(\mathbf{r}, T_I)$ jedes Voxels² an Position \mathbf{r} in der Bildserie kann durch

$$I(\mathbf{r}, T_I) = \sum_{m=1}^M c_m(\mathbf{r}) \cdot P_m(T_I) \quad (3.7)$$

beschrieben werden. Hierbei bilden die Funktionen $P_m(T_I)$ for $m = 1, \dots, M$ eine orthogonale Basis. Die dazugehörigen Linearkoeffizienten werden $c_m(\mathbf{r})$ benannt. Es wurde gezeigt, dass T_1 -Verläufe stark kompressibel sind (56–58), das heißt ein Satz von Basisfunktionen existiert, für den gilt $M \ll n_{T_I}$. Dies ist notwendig, um die fehlenden Werte in den k -Räumen mit Hilfe des in (59) vorgeschlagenen Algorithmus zu rekonstruieren. Entsprechend der Formulierung in (59) erhält man das Signal $\hat{I}(\mathbf{k}, T_I)$ im k -Raum durch Fouriertransformation von Gleichung (3.7):

$$\hat{I}(\mathbf{k}, T_I) = \int_{-\infty}^{\infty} I(\mathbf{r}, T_I) e^{-i2\pi\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} d\mathbf{r} \quad (3.8a)$$

$$= \sum_{m=1}^M \left(\int_{-\infty}^{\infty} c_m(\mathbf{r}) e^{-i2\pi\mathbf{k}\cdot\mathbf{r}} d\mathbf{r} \right) \cdot P_m(T_I) \quad (3.8b)$$

$$= \sum_{m=1}^M \hat{c}_m(\mathbf{k}) P_m(T_I). \quad (3.8c)$$

Dies zeigt, dass die gleichen Basisfunktionen $P_m(T_I)$ benutzt werden können, um die Daten sowohl im k -Raum als auch im Bildraum zu beschreiben.

Die fehlenden Werte lassen sich jetzt mit folgendem Algorithmus rekonstruieren: Für jede Position $\mathbf{k} = (k_{Phase}, k_{Lese})$ nehme alle akzeptierten Datenpunkte (siehe Ab-

²Voxel ist ein Kunstwort für Volumenelement. Es ist das dreidimensionale Äquivalent zum Pixel (Picture Element).

bildung 3.3 rote Linie) und beschreibe diese als Linearkombination der $P_m(T_I)$ mit $m = 1, 2, \dots, M$ und einer Verschiebung (Abbildung 3.3 c). Die beste Linearkombination wird mit Hilfe eines gewichteten linearen least-square-Fit gefunden, der die Anzahl der Mittlungen der Datenpunkte n_{av} als Gewichte verwendet. Die resultierende Funktion kann jetzt verwendet werden, um den k-Raum vollständig zu befüllen (siehe Abbildung 3.3 a und c).

3.3.4. Erzeugung der Basisfunktionen

Um die fehlenden Daten zu rekonstruieren, ist es wünschenswert, einen Satz an Basisfunktionen zu finden, der die Daten mit so wenigen Basisfunktionen wie möglich beschreibt. In (60) wurde ein solcher Satz von Basisfunktionen für T_1 -Messungen am menschlichen Hirn mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse gefunden. Hierfür wurde die Hauptkomponentenanalyse auf einen niedrig aufgelösten, aber zeitlich vollständig abgetasteten Datensatz angewandt. Dieser Ansatz ist unter freier Atmung und mit kurzen Herzperioden ungeeignet. Sogar für einen räumlich niedrig aufgelösten Datensatz ist auf Grund der notwendigen Synchronisation mit der Herzphase und dem Verwerfen von Daten bei Atmung sehr schwer zu garantieren, dass der Datensatz vollständig aufgenommen werden kann.

Stattdessen wird ein synthetischer Datensatz erzeugt, der viele mögliche T_1 -Kurven unter dem Einfluss der Auslesepulse enthält. Hierfür wird die Signalgleichung (2.21) verwendet. Die Repetitionszeit T_R wird der jeweils zu interpolierenden Messung entnommen und die Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 wird $M_0 = 1$ gesetzt. Die weiteren Parameter Relaxationszeit T_1 und der Flipwinkel α werden wie folgt variiert:

Parameter	untere Grenze	Schrittweite	obere Grenze
T_1	400 ms	20 ms	6000 ms
α	2°	$0,2^\circ$	6°
T_R	aus Messung		
M_0	1		

Die ersten m Hauptkomponenten, die durch Hauptkomponentenanalyse des so erzeugten Datensatzes erzeugt werden, kommen als Basisfunktionen $P_m(T_I)$ für die modellbasierte Interpolation zum Einsatz. In Abbildung 3.4 a und b sind die ersten sechs

Basisfunktionen aus einem solchen Trainingsdatensatz mit einer Repetitionszeit von $T_R = 3,8$ ms abgebildet.

3.3.5. Dimension des Modells

Die Anzahl der temporalen Basisfunktionen M , die für die Approximierung der Datenpunkte verwendet werden, ist essentiell für die Qualität der Rekonstruktion. Je höher die Anzahl der Basisfunktionen ist, desto genauer lassen sich die Kurven approximieren. Durch eine zu hohe Zahl an Basisfunktionen kann es jedoch zur sogenannten Überanpassung kommen. Man spricht von Überanpassung, wenn ein Modell zwar auf dem Trainingsdatensatz einen geringeren Fehler aufweist als ein alternatives Modell, aber im Bezug auf die Verteilung aller Instanzen einen größeren Fehler macht (61). In (60) wurde eine optimale Zahl von $M = 3$ für die Annäherung von T_1 im menschlichen Hirn im Bildraum gefunden.

Um die optimale Anzahl von Basisfunktionen zu ermitteln, wurde eine Reihe von Magnetisierungsverläufen unter dem Einfluss von Auslesepulsen simuliert und diese dann mit bis zu acht Basisfunktionen approximiert. Danach wurde einerseits ein T_1 -Fit durchgeführt und andererseits die Differenzkurve zwischen den simulierten und den approximierten Kurven gebildet und hiervon jeweils die maximale Abweichung gesucht. In Abbildung 3.4 c ist die maximale Abweichung normiert auf die maximale Dynamik der Kurve ($2 \cdot M_0$) in Abhängigkeit der T_1 -Zeit und der Anzahl der verwendeten Basisfunktionen und in d) die Abweichung nach T_1 -Fit dargestellt.

Im für die Messung relevanten Bereich ($T_1 > 500$ ms) ist die maximale Abweichung kleiner als 10^{-2} ms für $M \geq 5$.

Da die Menge und die zeitliche Verteilung der verfügbaren Datenpunkte in jedem Experiment und jeder Position im k -Raum variieren, wurde auch erlaubt die Anzahl der Basisfunktionen zu variieren. Hierzu wurde eine Qualität $\Omega(k_{Phase})$ der verfügbaren Daten definiert:

$$\Omega(k_{Phase}) = \sum_{T_I} n_{av}(k_{Phase}, T_I) \cdot \exp\left(-\frac{T_I}{300 \text{ ms}}\right) \quad (3.9)$$

Hierbei ist $n_{av}(k_{Phase}, T_I)$ die Anzahl der Mittlungen für jedes T_I für jeden Phasenkodierschritt k_{Phase} . Die Anzahl der Mittlungen wird exponentiell abfallend gewichtet, da die

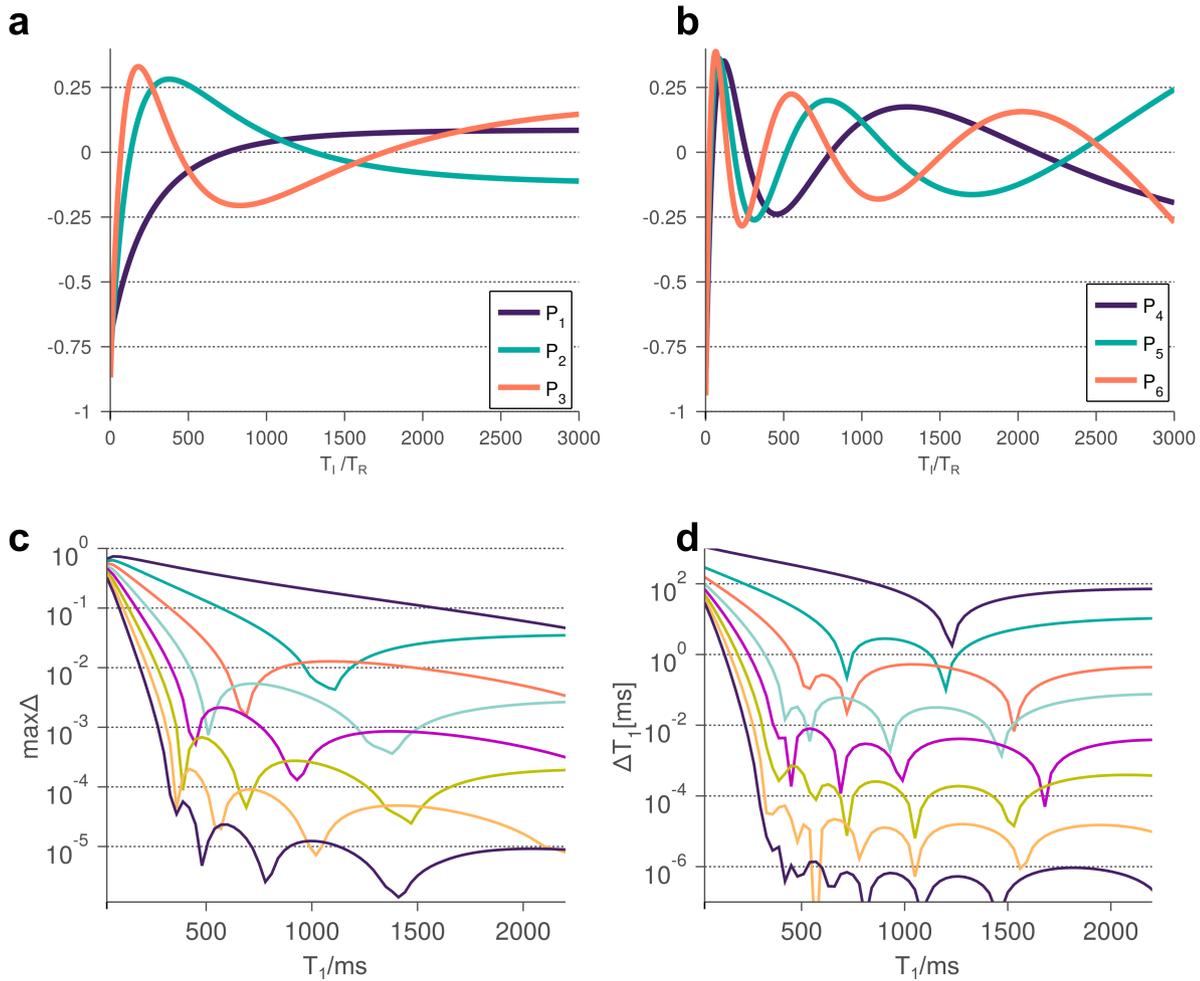


Abbildung 3.4.: **a)** und **b)** zeigen die ersten sechs Basisfunktionen $P_m(T_I)$, die aus einem Trainingsdatensatz für eine Messung mit der Repetitionszeit $T_R = 3,8$ ms resultieren. **c)** Maximaler Fehler der IRSF-Kurven ($T_R = 3,8$ ms, $\alpha = 4^\circ$, $T_I = 30$ ms bis 2200 ms) angenähert mit $M = 1$ bis 8 Basisfunktionen (von oben nach unten 1 bis 8) normiert auf die maximale Dynamik von $2 \cdot M_0$. **d)** Fehler in T_I nach Fitten der approximierten Daten.

Hauptdynamik im Magnetisierungsverlauf direkt nach der Inversion durchlaufen wird. Die Anzahl der Basisfunktionen für die Rekonstruktion der fehlenden Werte für jeden Phasenkodierschritt wird durch

$$M(k_{Phase}) = \begin{cases} n_{PC,min}, & \Omega < \Omega_{min} \\ \lceil \frac{\Omega(k_{Phase}) - \Omega_{min}}{\Omega_{max}} \cdot (M_{max} - M_{min}) \rceil + M_{min}, & \Omega_{min} \leq \Omega \leq \Omega_{max} \\ n_{PC,max}, & \Omega > \Omega_{max} \end{cases} \quad (3.10)$$

bestimmt. $\lceil x \rceil$ bezeichnet die Aufrundungsfunktion. Dieses Vorgehen ist in Abbildung 3.3 b dargestellt.

Ω_{max} und Ω_{min} werden zu $\Omega_{max} = 15$ und $\Omega_{min} = 2$ gewählt. Dies entspricht einer Messung mit einer Abtastung pro $5 \cdot T_R$ für Ω_{max} beziehungsweise der gleichen Messung, jedoch ohne die ersten 5% der Abtastungen für Ω_{min} . Bei allen im Folgenden gezeigten Messungen wurde $n_{PC,min} = 2$ und $n_{PC,max} = 6$ gewählt. Durch die Beschränkung der Anzahl der Basisfunktionen wird der Interpolationsalgorithmus vor allem daran gehindert, im Fall von fehlenden Datenpunkten zu Beginn der Messung schlecht zu extrapolieren. Außerdem wird die Gefahr von Überanpassung gemindert.

3.3.6. Bildrekonstruktion und Fitten

Die aufgefüllten k-Räume werden anschließend im Falle einer asymmetrischen Aufnahme mit einem POCS (Projection onto Convex Sets) Algorithmus (62) ergänzt, um einen symmetrischen k-Raum zu erzeugen. Danach werden aus den k-Räumen mit einer schnellen Fourier Transformation (engl. Fast Fourier Transform, FFT) Bilder erzeugt. Die daraus resultierenden Bilder werden um die Phase der Bilder des Gleichgewichtszustand korrigiert (63). Falls eine Aufnahme mit mehreren Empfangskanälen erfolgte, müssen die Daten der einzelnen Kanäle kombiniert werden. Hierfür werden aus den Daten, die im Steady State aufgenommen wurden, Spulensensitivitätskarten erzeugt (64). Die Bilder der einzelnen Spulenkanäle werden dann entsprechend der Sensitivität gewichtet aufaddiert.

Zusätzlich ist es im Schritt vor der FFT möglich, den k-Raum durch Zerofilling zu erweitern oder zu filtern, um Gibbs-Ringing-Artefakte zu verringern.

Die resultierende Bildserie kann nun mit Hilfe eines Least-Square-Fits an das Modell (3.3) angepasst und entsprechend (3.4) korrigiert werden.

3.3.7. Erweiterte Herzdatenselektion

In Abbildung 3.2 d und Kapitel 3.3.2 ist eine beispielhafte Selektion der Daten für die Rekonstruktion gezeigt. Hier werden alle Daten innerhalb eines Bereichs um eine gewünschte Position im Herzzyklus für die Rekonstruktion zugelassen. Eine solche Selektion wird im Folgenden als Fenster bezeichnet. Dies ist die einfachste Form der Selektion.

Auf Grund des Zusammenhangs zwischen der Position im k -Raum und dem Kontrast (siehe Kapitel 2.1.4) hat sich vor allem bei nicht kartesischen Trajektorien der KWIC-Filter (k-Space Weighted Image Contrast) etabliert (65). Hierbei können verschiedene Kontraste erzeugt werden, indem k -Raum-Daten in Abhängigkeit ihrer Echo- oder Inversionszeit gewählt werden.

Dieses Prinzip soll nun auch in dieser Arbeit zum Einsatz kommen. Durch die in diesem Kapitel beschriebene Interpolationsmethode werden jedoch alle Daten ihrer korrekten Inversionszeit zugeordnet. Die gefilterte Datenselektion kommt somit nicht zur Erzeugung verschiedener T_1 -Kontraste zum Einsatz. Auf Grund der retrospektiven Triggerung ist jedoch in Richtung des Herzzyklus keine vollständige Abtastung zu gewährleisten. Statt der Fensterselektion ist es hier analog zum KWIC-Filter möglich, die Daten in Abhängigkeit ihrer Position im k -Raum und im Herzzyklus zu selektieren. Hierbei werden Daten, die weiter außen im k -Raum aufgenommen werden, aus einem größerem Bereich des Herzzyklus zur Rekonstruktion zugelassen als die aus dem k -Raum-Zentrum (siehe Abbildung 3.5 Mitte).

Wie in Kapitel 3.3.3 beschrieben, werden die gemessenen Werte durch eine Linearkombination von Basisvektoren approximiert. Für diese Anpassung wurde das Feld $n_{av}(T_I, k_{Phase})$ als Wichtungsfaktor verwendet, um dem erhöhten SNR mehrfach gemittelter Daten Rechnung zu tragen. Um die Datenselektion weiter zu verbessern, lässt sich dieser Wichtungsprozess ausnutzen. Statt Daten entweder zu akzeptieren (Wichtung $\omega = 1$) oder zu verwerfen (Wichtung $\omega = 0$), können von der Position im Herzzyklus (Φ_h) und im k -Raum (k_{Phase}) abhängige Wichtungsfaktoren $\omega = [0, 1]$ vergeben werden. Die drei hier beschriebenen Strategien sind in Abbildung 3.5 skizziert.

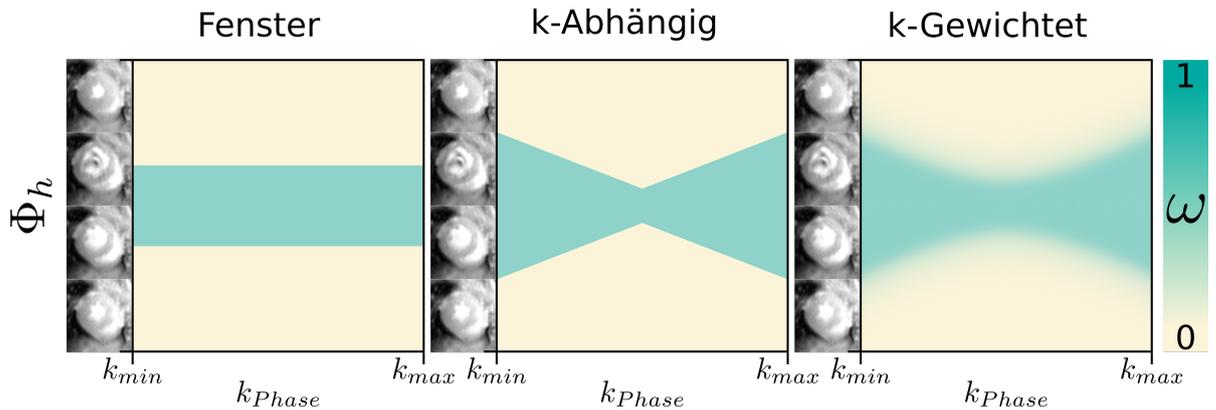


Abbildung 3.5.: Darstellung verschiedener Möglichkeiten, die Messdaten anhand ihrer Position im k-Raum und im Herzyklus zu gewichten.

3.4. Ergebnisse

Die beschriebene Methode wurde in erster Linie für die Messung am Kleintierherzen entwickelt. Im Folgenden sollen ausgewählte Messungen an Mäuse- und Rattenherzen, aber auch Phantommessungen und simulative Ergebnisse gezeigt werden, die den Nutzen der Methode belegen.

3.4.1. Messung am Phantom

Um die Stabilität der Methode zu überprüfen, wurden Messungen an einem Phantom durchgeführt. Hierzu wurden acht Röhrchen mit einem Innendurchmesser von 5 mm mit Wasser befüllt und mit Hilfe von Eisenanopartikeln und verschiedenen Konzentrationen von Gd-DTPA die Relaxivitäten eingestellt. Die so erreichten T_1 - und T_2 -Werte in den verschiedenen Proben wurden mit einer Standard-IRSF-Methode und einer Spin-Echo-Sequenz ermittelt. Die T_2 -Werte bewegten sich in einem Bereich von 40 ms bis 90 ms, die T_1 -Werte von 130 ms bis 1500 ms (siehe Abbildung 3.6 b). Diese Bereiche überdecken die in in-vivo-Messungen zu erwartenden Bereiche.

T_1 wurde einerseits mit einer vollständig abgetasteten IRSF-Methode und andererseits mit der oben beschriebenen retrospektiven Methode ermittelt. Die vollständig abgetastete Methode wurde ohne modellbasierte Interpolation ausgewertet. Für die Auswertung der gewichtet-zufällig abgetasteten Messung wurde die oben beschriebene Rekonstruktion verwendet. Hierbei wurden zehn verschiedene EKG-Datensätze aus in-vivo-Messun-

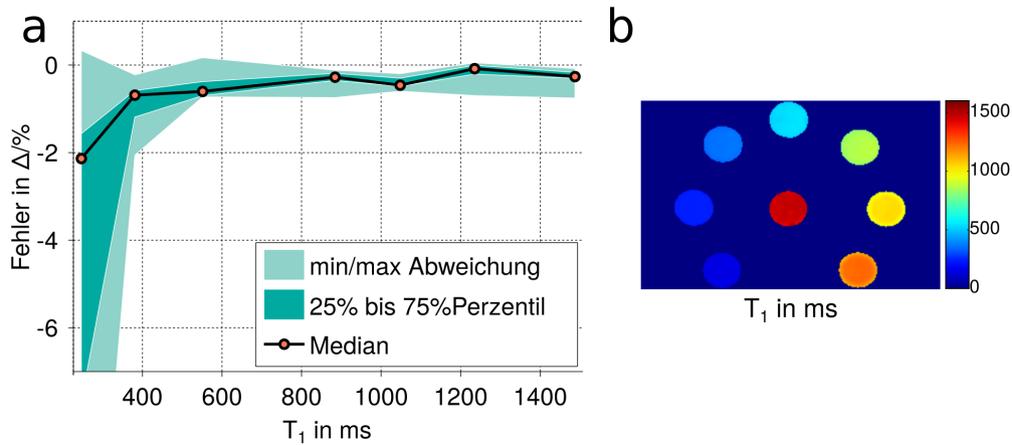


Abbildung 3.6.: **a)** Darstellung des prozentualen Fehlers in den T_1 -Werten, der durch die retrospektive Triggerung und das damit verbundene Undersampling eingeführt wird, im Vergleich zur einer voll gesampteten IRSF-Sequenz. **b)** Beispielhafte T_1 -Karte des Phantoms. Die Messwerte sind zur besseren Lesbarkeit durch Linien verbunden.

gen verwendet und die Daten damit zehn mal rekonstruiert. In Abbildung 3.6 wird der Median und die 25% bis 75%-Perzentile zusammen mit der maximalen Abweichung des relativen Fehlers im Vergleich zur voll abgetasteten IRSF-Messung gezeigt. Innerhalb des für in-vivo-Messungen interessanten Bereichs ($T_1 > 400$ ms) ist der maximale Fehler unter 2% und der Median deutlich kleiner als 1%. Dies zeigt die hohe Stabilität der beschriebenen Methode.

3.4.2. Messungen an der Maus

An dieser Stelle werden zwei Eigenschaften der Methode an Messungen demonstriert. Zuerst wird auf die Möglichkeit der freien Wahl der zu rekonstruierenden Herzphase eingegangen. An einer anderen Messung werden die Auswirkungen der oben gezeigten Auswertungsstrategien gezeigt.

Retrospektive Positionswahl

Durch die retrospektive Triggerung ist es möglich, die Position im Herzzyklus, die dargestellt werden soll, nach der Messung auszuwählen. Dies soll hier anhand einer Messung

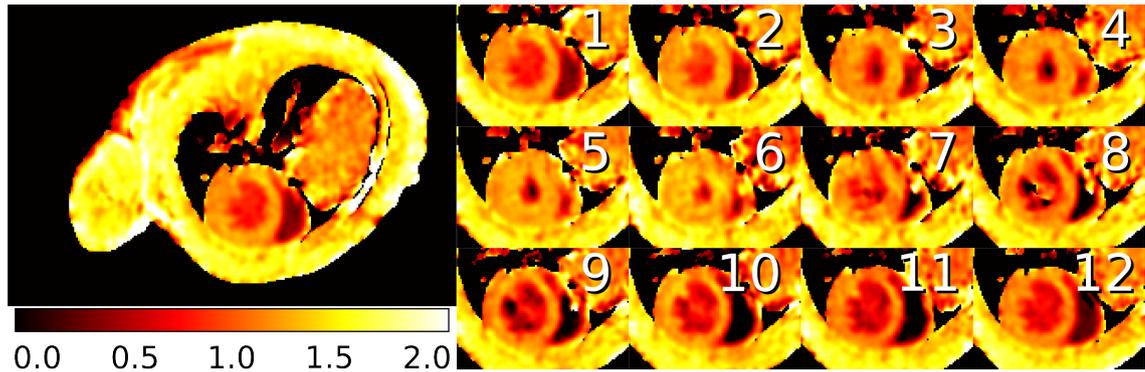


Abbildung 3.7.: Ausschnitte aus T_1 -Karten einer Messung (Messdauer 5:34 min), rekonstruiert über den gesamten Herzzyklus, beginnend am Anfang der Systole (1).

gezeigt werden. Hierzu wurde ein Kurzachsschnitt an einer gesunden Maus (CB57BL/6) gemessen. Für einen besseren Kontrast zwischen Herzwand und Ventrikel wurde eine Messung mit einer dünnen Inversionsschicht durchgeführt. Dies führt dazu, dass frisch einfließendes Blut nicht invertiert ist. Das einfließende Blut mischt sich mit dem invertierten Blut im Ventrikel und führt so zu einer effektiven Beschleunigung der Relaxation und damit einer Verringerung der gemessenen T_1 -Zeit im Ventrikel. Die Messparameter wurden wie folgt gewählt: Field of View: $30 \times 20 \text{ mm}^2$, Akquisitionsmatrixgröße 144×96 , Schichtdicke 1,5 mm, $T_E/T_R = 2,0/4,3 \text{ ms}$, 16 Inversionen (Inversionspulsdauer 2,8 ms) à 3000 Auslesepulse, Inversionsschichtdicke 6 mm, Gesamtmessdauer 5:34 min.

In Abbildung 3.7 werden zwölf T_1 -Karten über den gesamten Herzzyklus gezeigt. Die erste gezeigte Karte beginnt mit der Systole.

3.4.3. Auswertungsoptimierungen

Anhand einer Messung soll gezeigt werden, wie sich die variable Anzahl von Hauptkomponenten und die erweiterte Herzdatenselektion auf die Qualität der T_1 -Karten auswirken. Hierzu wurde eine Messung mit 16 Inversionen mehrfach ausgewertet. Die Messparameter wurden folgendermaßen gewählt: Field of View: $30 \times 20 \text{ mm}^2$, Akquisitionsmatrixgröße 128×84 Schichtdicke 1,5 mm, $T_E/T_R = 1,8/4,0 \text{ ms}$, 16 Inversionen (Inversionspulsdauer 2,8 ms) à 2500 Auslesepulsen, Inversionsschichtdicke 6 mm, Gesamtmessdauer 4:40 min.

Bei den Auswertungen der Messung mit allen 16 Inversionen ist bei Fenster-Datenselektion und fester Anzahl von Hauptkomponenten ($n_{PC,max} = n_{PC,min} = 5$) ein hoch-

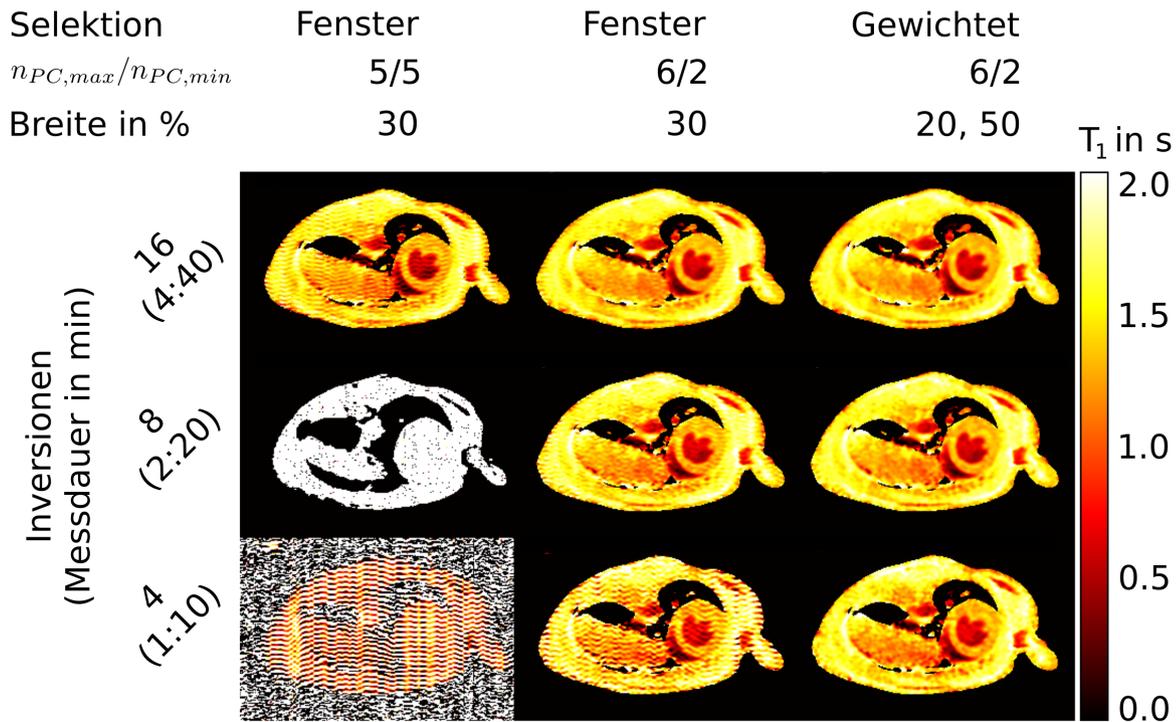


Abbildung 3.8.: Mehrere Rekonstruktionen einer T_1 -Messung mit schichtselektiver Inversion. In der oberen Reihe werden alle 16 gemessenen Inversionen für die Rekonstruktion verwendet, in den darunterliegenden Zeilen wurde jeweils die Hälfte oder ein Viertel der Inversionen zur Auswertung zugelassen. Die Spalten zeigen jeweils verschiedene Methoden der Rekonstruktion. In der ersten Spalte ist die Auswertung mit einer festen Anzahl von Hauptkomponenten für die Interpolation und der Fensterfunktion zur herzyklusabhängigen Datenselektion gezeigt. In der darauffolgenden Spalte wird wieder die Fensterfunktion angewandt, aber zusätzlich die Variation der Anzahl von Hauptkomponenten in Abhängigkeit der Datenqualität zugelassen. In der dritten Spalte werden die Daten für die Interpolation zusätzlich in Abhängigkeit ihrer Position im Herzzyklus und im k-Raum gewichtet.

frequentes Artefakt zu erkennen (siehe Abbildung 3.8). Durch Nutzung einer variablen Anzahl von Hauptkomponenten wird das Artefakt stark reduziert. Beim Übergang zur gewichteten Datenselektion wird das Artefakt eliminiert. Nach Reduktion der Anzahl der ausgewerteten Inversionen zeigt sich ein ähnliches Bild.

Da bei der gewichteten Auswertung Daten aus einem größeren Bereich des Herzzyklus für die Auswertung herangezogen werden, ist jedoch ein Verlust in der Triggerschärfe zu befürchten. Dies wurde anhand einer Simulation überprüft. Hierfür wurde ein numerisches Phantom mit einer scharfen Kante zwischen zwei Materialien, die mit verschiedenen Geschwindigkeiten verschoben wird, erstellt. Dieses numerische Phantom ist in Abbildung 3.9 dargestellt. Der Messprozess wurde mit den gleichen Parametern wie die zuvor beschriebene Messung simuliert. Für die beiden Materialien wurde $T_1 = 1,6\text{ s}$ und $T_1 = 0,6\text{ s}$ gewählt, für die Verschiebungsgeschwindigkeit wurden Werte für die Wandbewegung des linken Ventrikels zwischen $0,4\text{ cm/s}$ bis $3,0\text{ cm/s}$ aus der Literatur entnommen (66, 67). Aus dem so erzeugten Datensatz wurden jeweils eine T_1 -Karte mit der Fenster- und mit der gewichteten Datenselektion erzeugt. In Abbildung 3.9 ist jeweils ein Profil über die Kante hinweg für beide simulierten Geschwindigkeiten und Auswertemethoden gezeigt. Es ist zu erkennen, dass für die niedrige Geschwindigkeit die Linien für die gewichtete Auswertung und die für die Fenster-Auswertung nahezu aufeinander liegen, während bei höheren Geschwindigkeiten das Profil der Fenster-Auswertung sich weiter von der Referenz entfernt. Für alle acht simulierten Geschwindigkeiten wurde die Gesamtabweichung von der Referenz berechnet. Im rechten Graphen in Abbildung 3.9 wurde jeweils die Differenz zwischen der Gesamtabweichung aus der Auswertung der gewichteten und Fenster-Datenselektion dargestellt. Es ist hier ein geringer Vorteil für die Fenster-Datenselektion bei niedrigen Geschwindigkeiten, aber ein deutlicher Vorteil für die gewichtete Auswertung bei höheren Geschwindigkeiten festzustellen. Tatsächlich konnte insgesamt für die hier verwendete Datenselektion eine Erhöhung der Triggergenauigkeit erreicht werden (68, 69).

3.4.4. Messung an der Ratte

Die vorgestellte Methode erlaubt nicht nur die retrospektive Selektion der zu rekonstruierenden Herzphase, sondern ermöglicht auch die Rekonstruktion von T_1 -Karten mit variabler Zeitauflösung nach der Messung. Diese Eigenschaft macht die Methode op-

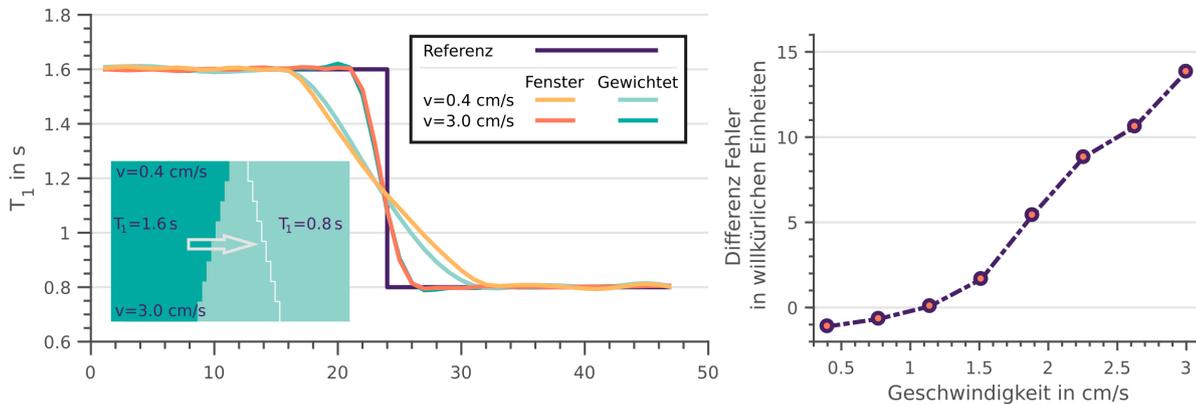


Abbildung 3.9.: Simulation einer bewegten Kante zwischen zwei Materialien mit verschiedenen T_1 -Zeiten. Im linken Graphen ist eine Linie für die langsamste und schnellste simulierte Geschwindigkeit für eine Auswertung mit gewichteter und mit Fenster-Datenselektion dargestellt. Im rechten Graphen ist der Unterschied der Integration über die Abweichung des simulierten Profils von der Referenz zwischen der Auswertung mit gewichteter und Fenster-Datenselektion für verschiedene Verschiebungsgeschwindigkeiten aufgetragen. Ein negativer Wert steht also für einen geringeren Fehler in der Fensterselektion, ein positiver für einen geringeren Fehler in der gewichteten Datenselektion.

timal für eine dynamische Messung von T_1 . Zur Demonstration wird eine einstündige T_1 -Messung mit Gabe von Mangan(II)-Chlorid gezeigt.

MRT mit Mangan

Mangan war das erste Kontrastmittel, das für die MRT vorgeschlagen wurde. So wurde bereits 1978 von Lauterbur (70) gezeigt, dass T_1 durch Gabe von Mangansalzen besonders in der Leber, den Nieren und dem Herzen verkürzt werden kann. Allerdings hat Mangan in der MRT unter anderem auf Grund seiner Kardiotoxizität nicht die Bedeutung von gadoliniumbasierten Kontrastmitteln erlangt (71, 72). Allerdings bieten Mangan-basierte Kontrastmittel auch Vorteile gegenüber Gd-basierten. Mangan-Ionen (Mn^{2+}) können in biologischen Prozessen als Analogon zu Kalzium-Ionen (Ca^{2+}) dienen und werden so zum Beispiel durch die Kalziumkanäle aktiv in Zellen eingebracht. Auch die Verweildauer in den Zellen ist deutlich länger, was eine Gabe des Kontrastmittels außerhalb des Tomographen vereinfacht. Diese Eigenschaften können ausgenutzt werden, um die Kalziumaufnahme in Zellen im Herzmuskel nach Gabe von geringen Mengen von

Mn^{2+} zu messen (73). In neueren Studien wurde auch das Potential von Mn^{2+} zur Infarktgrößenbestimmung und Unterscheidung von lebensfähigem und nicht lebensfähigem Myokard demonstriert (74–76). Auf Grund dieser und weiterer ermutigender Ergebnisse hat die manganunterstützte MRT (auch MEMRI, Manganese Enhanced MRI) wieder an Interesse und Bedeutung gewonnen.

Verschiebung im Triggersignal

Wie in 3.3.1 dargestellt, wird jedem Punkt im Herzzyklus eine Zahl $\Phi_h \in [0 | 1)$ zugewiesen. Allerdings wurde festgestellt, dass sich im Verlauf einer langen Messung die Zuordnung von Φ zum entsprechenden Punkt im Herzzyklus leicht verschieben kann. Wenn ein ROI im Herzen gezogen werden soll, erschwert dies die Auswertung, da dann auch bei leicht verschobener Rekonstruktion leicht veränderte ROI nötig werden. Die Ursache des Problems liegt wohl in erster Linie an Veränderungen, die schwer kontrollierbar sind, wie dem Austrocknen des Kontaktgels der EKG-Sonden oder einer Änderung des Drucks im Drucksensorsystem durch Temperaturveränderungen oder Undichtigkeiten. Auch hier erweist sich die retrospektive Messung als vorteilhaft, da die Rekonstruktionsposition im Nachhinein korrigiert werden kann. Hierfür wurde eine automatisierte Korrektur entwickelt, bei der nach einer langen Messungen Cines aus Teilen der Messung rekonstruiert werden (77). In jedem dieser Cines wird dann automatisiert die Systole gefunden. Danach können die T_1 -Karten um die gefundenen Verschiebungen korrigiert rekonstruiert werden. Eine genauere Beschreibung der automatischen Suche nach der Systole ist in Anhang C.1 zu finden.

Messparameter

Die Messung wurde an gesunden weiblichen Wistar Ratten (Charles River Laboratories) durchgeführt. Die 72 mm-Quadraturspule und das Vierkanal-Ratten-Herz-Array wurden als Sende- und Empfangsspule verwendet. Die Messparameter waren: FOV: $3,5 \text{ cm} \times 3 \text{ cm}$, Auflösung $(469 \mu\text{m})^2$, Schichtdicke 2 mm, Bandbreite 40 kHz, Repetitionszeit $T_R = 3,4 \text{ ms}$, Echozeit $T_E = 1,5 \text{ ms}$, 2500 Auslesepulse pro Inversion, Wartezeit von 8 s zwischen den Inversionen. Zehn Minuten nach Messbeginn wurde mit Hilfe einer Perfusorpumpe über 30 min $3,3 \text{ nmol/min}/(\text{g Körpergewicht})$ Mangan verabreicht. Nach Ende der Injektion wurde noch 20 min lang der Auswaschvorgang gemessen.

Messungen

Die Verschiebung im Trigger wurde automatisiert ausgewertet. Hierfür wurde aus jeweils acht Inversionen ein Cine erzeugt. Die gefundenen Verschiebungen sind in Abbildung 3.10 und zusätzlich im Anhang gemeinsam mit den dafür erzeugten Cines in Abbildung C.2 dargestellt. Im Anschluss wurden T_1 -Karten um die erzeugten Verschiebungen korrigiert

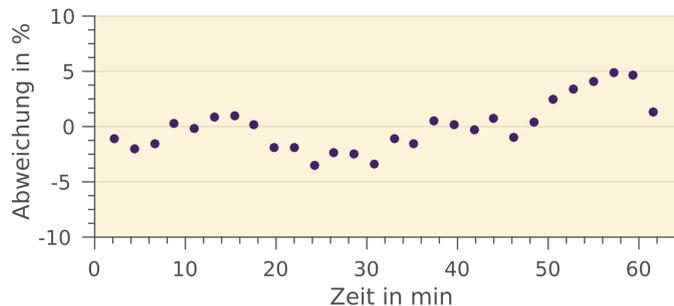


Abbildung 3.10.: Automatisiert aufgefundene Verschiebung der Triggerpunkte in % eines vollen Herzzyklus.

und mit zwei verschiedenen zeitlichen Auflösungen (66s und 132s) ausgewertet. Für die höher aufgelöste Auswertung, bei der aus jeweils vier Inversionen eine T_1 -Karte erzeugt wurde, wurden die Verschiebungsdaten, die nur für alle acht Inversionen vorlagen, mit Hilfe einer Spline-Interpolation berechnet. Sechs T_1 -Karten aus dem Zeitverlauf sind in Abbildung 3.11 dargestellt.

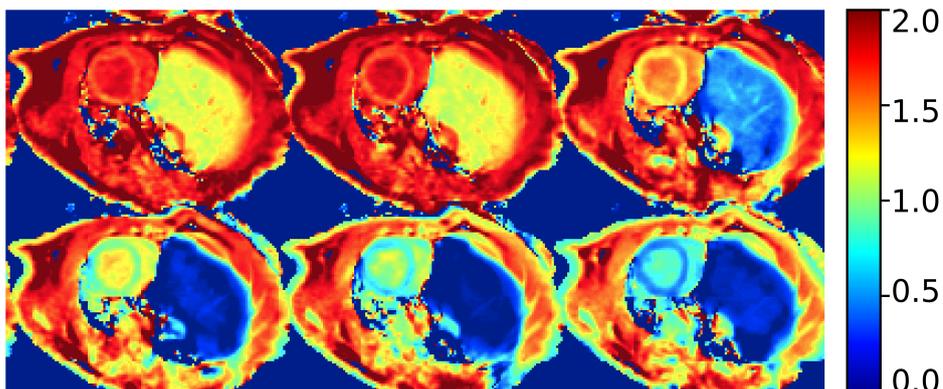


Abbildung 3.11.: T_1 -Karten in s zu verschiedenen Zeitpunkten des MEMRI-Experiments (1, 10, 20, 30, 40, 50 min). Jede Karte wurde aus vier Inversionen (66s) erzeugt.

3. T_1 -Quantifizierung

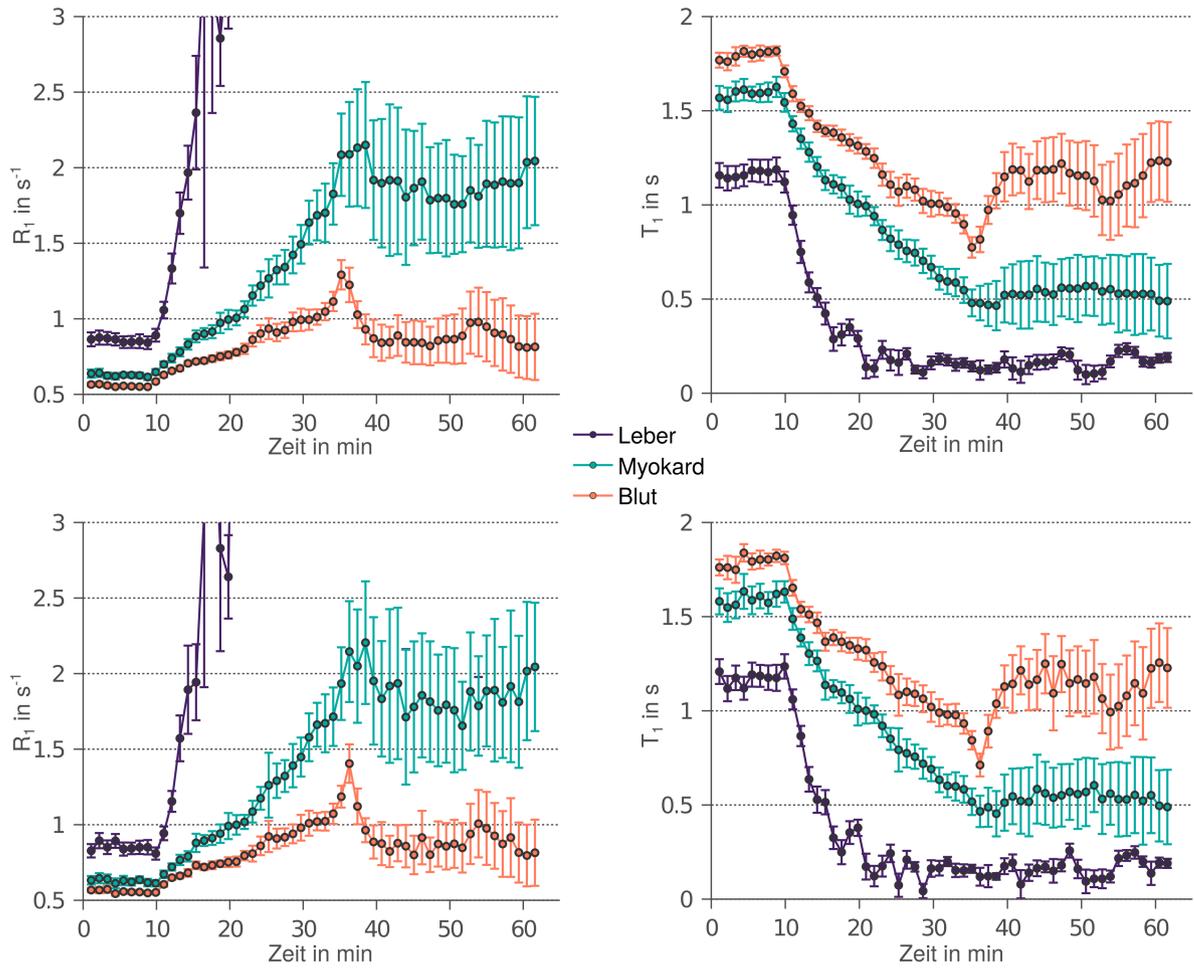


Abbildung 3.12.: Darstellung der T_1 - und R_1 -Kurven der MEMRI-Messung auf einem Raster von 66s. In der oberen Reihe wurde jede T_1 -Karte aus jeweils acht Inversionen (132s Messzeit), in der unteren aus jeweils vier Inversionen (66s Messzeit) erzeugt. Die Fehlerbalken für $R_1 > 3 \frac{1}{s}$ werden nicht dargestellt.

Die T_1 - und R_1 -Kurven für ROIs im Myokard, Blut und in der Leber sind in Abbildung 3.12 dargestellt. Der schnelle Anstieg im R_1 der Leber ist in der zeitlich höher aufgelösten Auswertung erkennbar. Die glatteren Kurven in der niedriger aufgelösten Auswertung zeigen hingegen das bessere SNR, das durch die zusätzliche Mittlung erreicht wird.

3.5. Diskussion

In diesem Kapitel wurde eine retrospektiv getriggerte T_1 -Messmethode mit einer modellbasierten Auswertung vorgestellt. Das Modell wurde eingesetzt, um mit den auf Grund der retrospektiven Triggerung fehlenden Daten umgehen zu können. Es wurde numerisch gezeigt, dass das Modell ohne fehlende Daten T_1 -Kurven mit hoher Präzision annähern kann. Die Auswirkung, die fehlende Daten auf das Ergebnis haben, wurde mit Hilfe von Phantommessungen und EKG-Datensätzen aus in-vivo-Messungen an gesunden Mäusen untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass der durch die retrospektive Triggerung eingeführte Fehler bei den gewählten Messeinstellungen unter 1 % liegt. Durch effiziente Nutzung der akquirierten Daten ist es möglich, T_1 -Karten mit einer nativen Auflösung von $\sim (240 \mu\text{m})^2$ innerhalb von 70 s aufzunehmen. Eine solche hohe zeitliche Auflösung ist für Messungen dynamischer Änderungen von T_1 von großem Interesse. In (78) wurde eine Saturation-Recovery-basierte schnelle dynamische T_1 -Messung gezeigt, bei der eine zeitliche Auflösung von 3 min bei einer nativen Auflösung von $195 \mu\text{m} \times 390 \mu\text{m}$ erreicht wurde. In (79) konnte die gleiche Messung mit Hilfe eines modellbasierten Compressed Sensing Algorithmus (80) weiter beschleunigt werden auf eine räumliche und zeitliche Auflösung von $195 \mu\text{m} \times 390 \mu\text{m} \times 80 \text{s}$. Diese zeitlich ähnlich aufgelöste Messung benötigt jedoch zur Bestimmung von T_1 -Zeiten zusätzlich eine Messung der Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 , die bei der hier vorgestellten IRSF-basierten Methode kontinuierlich mitgemessen wird.

Um die Messung weiter zu beschleunigen, wäre der Einsatz von parallelen Bildgebungsmethoden denkbar (81). Allerdings werden dazu Mehrkanalspulen und Empfangssysteme benötigt, die bislang an Hochfeld-Kleintier-MR-Tomographen meist auf vier Kanäle beschränkt sind und deren Spulenelemente oft nicht günstig für die parallele Bildgebung angeordnet sind. Darüber hinaus ist die Benutzung nicht kartesischer Trajektorien von Interesse. In (82) konnte zum Beispiel eine retrospektive T_1 -Messmethode gezeigt werden, bei der keine externe Aufzeichnung der EKG-Daten mehr benötigt wurde, sondern die benötigten Informationen aus dem mit hoher Frequenz aufgenommenen k-Raum-Zentrum entnommen wurden.

KAPITEL 4

Perfusionsmessung am Herzen

Perfusion bezeichnet die Versorgung von Organen mit Blut. In diesem Kapitel wird die vorher beschriebene T_1 -Messung erweitert, um eine robuste, kontrastmittelfreie und quantitative Messung der Perfusion am Kleintierherz zu ermöglichen. Es werden Perfusionsmessungen an gesunden Herzen und an Herzen nach Myokardinfarkt gezeigt. Die präsentierten Ergebnisse wurden in (41) und auf zahlreichen Fachtagungen veröffentlicht (68, 69, 83–85).

4.1. Grundlagen

In diesem Unterkapitel werden die Grundlagen der Perfusionsmessung, das ihr zugrundeliegende Modell und die dafür verwendete Quantifizierungsmethode dargelegt.

4.1.1. Mikrozirkulation

Als Mikrozirkulation wird der Fluss in den kleinsten Blutgefäßen, den Enden der Arteriolen und den Kapillargefäßen bezeichnet. Diese sind direkt im Organgewebe eingebettet

und für dessen Versorgung verantwortlich. Während Arteriolen beim Menschen Durchmesser von 10 μm bis 200 μm und KapillargefäÙe von 5 μm bis 8 μm aufweisen, wurden bei der Maus Arterioldurchmesser von ca. 7 μm gemessen (86). Für Kapillardurchmesser sind entsprechend kleinere Werte zu erwarten. Im Skelettmuskel wurden Kapillardurchmesser von 5,6 μm (87) und in anderen Geweben von 2,9 μm bis 10 μm berichtet (88, 89). Die meisten an der Mikrozirkulation beteiligten GefäÙe sind mit einer Lage von Endothelzellen ausgekleidet. Das Endothel reguliert unter anderem die Fließfähigkeit des Blutes und den Stoffaustausch zwischen Gewebe und Blut. Die Durchblutung der KapillargefäÙe wird als Perfusion bezeichnet. Eine gestörte Perfusion führt zu Unterversorgung mit Nährstoffen und Sauerstoff.

4.1.2. Messmethoden

Auf Grund der geringen Größe der KapillargefäÙe ist deren direkte Darstellung mit Hilfe von MRT nicht möglich. Damit können auch keine direkten Flussmessungen durchgeführt werden. Trotzdem kann mit Hilfe von MRT die Perfusion gemessen werden:

First-Pass Messung

Bei First-Pass-Messungen wird der erste Durchfluß eines Kontrastmittelbolus durch die Messschicht beobachtet. Dieser Ansatz ist im Humanbereich etabliert und wird an verschiedenen Organen eingesetzt. Auf Grund der hohen Herzfrequenz, der geringen Größe des Herzens und der kurzen Blutzirkulationszeit von nur 4 s bis 5 s sind die Anforderungen an die Geschwindigkeit der Messequenz für Messungen an Mäusen sehr hoch (90). Um First-Pass-Messungen zu wiederholen, muss auch erneut Kontrastmittel gegeben werden. Es ist daher schwer, mit Hilfe von Mittlungen ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis zu erreichen.

Arterial Spin Labeling

Eine nichtinvasive Technik zur Messung der Perfusion ist das Arterial Spin Labeling (ASL). Hierbei werden die Spins im Blut außerhalb der Messschicht mit Hilfe von RF-Pulsen markiert. Das so markierte Blut fließt in die Messschicht ein und beeinflusst dort die Intensität im Bild. Die Stärke der Auswirkung korreliert mit der Stärke der Perfusion. Seit Detre im Jahr 1992 ASL vorgeschlagen hat (13), wurden zahlreiche verschiedene

ASL-Präparationsschemata veröffentlicht. Alle ASL-Messungen in dieser Arbeit verwenden das Flow sensitive Alternating Inversion Recovery-ASL (FAIR-ASL) Schema von Kim und Kwong (91, 92), das im Folgenden vorgestellt werden soll.

FAIR-ASL und Quantifizierung Beim FAIR-ASL wird abwechselnd die gesamte Magnetisierung oder eine Schicht, die in der Ebene der Messschicht liegt und diese überdeckt, invertiert (siehe Abbildung 4.1). Im Folgenden wird die Messung, bei der die gesamte Magnetisierung invertiert wird, als globales Experiment und das Vergleichsexperiment als schichtselektives Experiment bezeichnet. Im Idealfall werden im schichtselektiven Experiment nur die Spins, die sich in der Bildgebungsschicht befinden, invertiert. Die Inversionsschichtdicke wird jedoch gewöhnlich um einen Faktor 1,5-5 größer als die Bildgebungsschicht gewählt, um einerseits eine vollständige Inversion der Magnetisierung innerhalb der Bildgebungsschicht zu gewährleisten, aber gleichzeitig nicht unnötig viele Spins außerhalb der Messschicht zu invertieren.

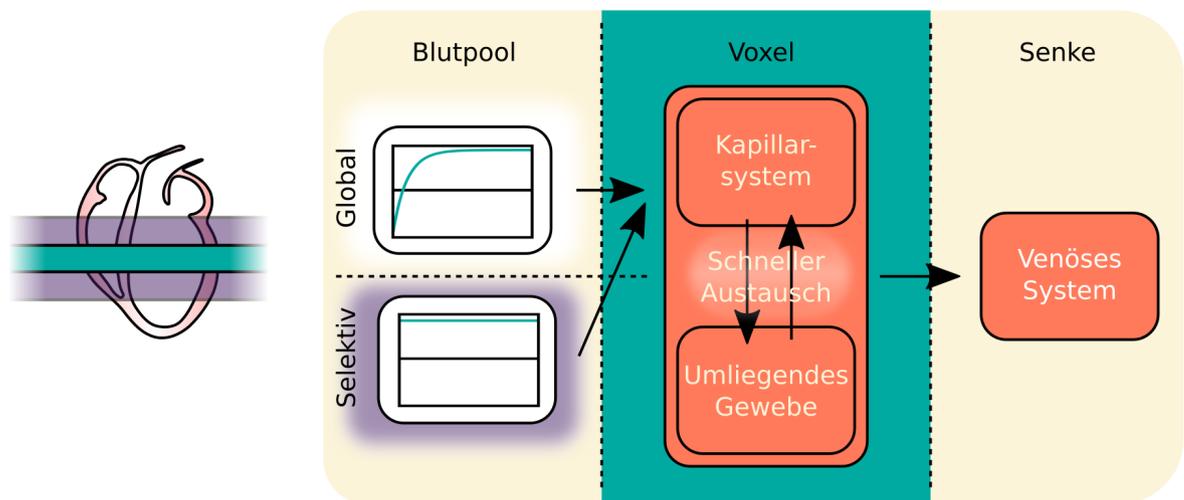


Abbildung 4.1.: Links: Illustration, die die Position einer Bildgebungsschicht für eine Kurzachsenaufnahme des linken Ventrikels (grün) zeigt zusammen mit der selektiven Inversionsschicht (lila). Rechts: Darstellung der idealen zeitlichen Magnetisierungsverläufe der einfließenden Spins nach globaler und selektiver Inversion.

Im globalen Experiment fließen invertierte Spins in die ebenso invertierte Messschicht, im schichtselektiven Experiment fließen Spins, die bereits im thermodynamischen Gleichgewicht sind, in die invertierte Messschicht ein (siehe Abbildung 4.1). Dies führt zu einer

Beschleunigung der effektiven Relaxation. Durch Fit der Magnetisierungsverläufe erhält man also für beide Experimente eine T_1 -Zeit. Die T_1 -Zeit im schichtselektiven Experiment $T_{1,ss}$ wird also durch Perfusion gegenüber der T_1 -Zeit im globalen Experiment $T_{1,gl}$ verkürzt.

Anhand der Stärke der Veränderung zwischen der globalen und selektiven T_1 -Zeit lassen sich also Aussagen über die Stärke der Perfusion treffen. Für die Quantifizierung der Perfusion wurde in dieser Arbeit das Modell aus (93) verwendet. Das Modell wird im Folgenden kurz beschrieben, für eine detaillierte Betrachtung sei auf die Originalveröffentlichung (93) und weitere verwiesen (53, 92–95).

Wie in Abbildung 4.1 dargestellt wird, bilden in einem Voxel das Kapillarsystem und das umliegende Gewebe jeweils ein Kompartiment. Auf Grund des geringen Anteils von größeren Gefäßen im Herzmuskel werden das arterielle und das venöse System nicht betrachtet (96). Darüber hinaus tauschen das Kapillarsystem und das umliegende Gewebe Protonen so schnell aus, dass für die Modellierung der Perfusion von einem Einkompartimentsystem ausgegangen werden kann (97). Die Magnetisierung in diesem Kompartiment wird durch mehrere Beiträge beeinflusst. Ohne Perfusion gilt für die Änderung der Magnetisierung auf Grund von Relaxation in einem Kompartiment:

$$\frac{dM(t)}{dt}_{Relax} = \frac{1}{T_c} \cdot M_0 - \frac{1}{T_c} \cdot M(t) \quad (4.1)$$

Zur Berücksichtigung der Perfusion muss die Gleichung um die Beiträge durch den Ein- und Ausfluss von Blut erweitert werden:

$$\frac{dM(t)}{dt}_{art \rightarrow cap} = P \cdot M_{in}(t) \quad (4.2)$$

$$\frac{dM(t)}{dt}_{cap \rightarrow ven} = -P \cdot M(t) \quad (4.3)$$

Hiermit ergibt sich die Bilanzgleichung:

$$\frac{d}{dt}M(t) = -\left(P + \frac{1}{T_c}\right) \cdot M(t) + P \cdot M_{in}(t) + \frac{1}{T_c} \cdot M_0. \quad (4.4)$$

Im Folgenden wird zur Vereinfachung die Differenz zur Gleichgewichtsmagnetisierung betrachtet:

$$\begin{aligned}\Delta m(t) &= M(t) - M_0 \\ \frac{d}{dt}\Delta m(t) &= -\left(P + \frac{1}{T_c}\right) \cdot \Delta m(t) + P \cdot \Delta m_{in}(t)\end{aligned}\quad (4.5)$$

für die folgende Lösung gefunden werden kann:

$$\begin{aligned}\Delta m(t) &= \Delta m(0) \cdot \exp\left(-\left(P + \frac{1}{T_1}\right) \cdot t\right) \\ &\quad + P \cdot \int_0^t \Delta m_{in}(\tau) \cdot \exp\left(-\left(P + \frac{1}{T_1}\right) \cdot (t - \tau)\right) d\tau\end{aligned}\quad (4.6)$$

Diese Lösung kann jetzt für das schichtselektive und das globale Experiment getrennt geschrieben werden. Im schichtselektiven Fall gilt für die einfließende Magnetisierungsdifferenz $\Delta m_{in}(\tau) = 0$, da das einfließende Blut nicht invertiert wurde. Damit wird der Magnetisierungsverlauf monoexponentiell:

$$\begin{aligned}\Delta m(t)_{ss} &= \Delta m(0) \cdot \exp\left(-\left(P + \frac{1}{T_1}\right) \cdot t\right) \\ &= 2 M_0 \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_{1,ss}}\right).\end{aligned}\quad (4.7)$$

Hierbei wurde $\Delta m(0) = 2 M_0$ für die vollständige Inversion und die effektive Relaxationskonstante $T_{1,ss}^{-1} = \left(P + \frac{1}{T_1}\right)$ eingesetzt.

Beim globalen Experiment verschwindet $\Delta m_{in}(\tau)$ nicht, da das einfließende Blut auch invertiert wurde und somit auch einem exponentiellen Zerfall folgt:

$$\Delta m_{in}(\tau) = 2 M_{0,BI} \cdot \exp\left(-\frac{\tau}{T_{1,BI}}\right).$$

Durch Einsetzen von Gleichung (4.7) in Gleichung (4.6) ergibt sich für den Verlauf der Differenzmagnetisierung im globalen Experiment:

$$\begin{aligned}\Delta m(t)_{gl} &= \Delta m(t)_{ss} + P \cdot \int_0^t \Delta m_{in}(\tau) \cdot \exp\left(\left(P + \frac{1}{T_1}\right) \cdot (\tau - t)\right) d\tau \\ &= 2 M_0 \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_{1,ss}}\right) + 2 M_{0,BI} \cdot P \cdot \int_0^t \exp\left(-\frac{t}{T_{1,ss}} - \left(\frac{1}{T_{1,BI}} - \frac{1}{T_{1,ss}}\right) \cdot \tau\right) d\tau.\end{aligned}\quad (4.8)$$

An dieser Stelle wird die sogenannte Mean-Relaxation-Approximation angewandt (93). Hierbei wird eine effektive Relaxationskonstante bestimmt, indem über die Gleichung integriert wird, wie es bei einem monoexponentiellen Verlauf gültig wäre:

$$T_1 = \int_0^\infty \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right) dt. \quad (4.9)$$

Um diese Näherung einsetzen zu können, muss die Gleichung (4.8) normiert werden. Dabei wird der Blut-Gewebe-Koeffizient λ eingeführt:

$$\lambda = \frac{M_0}{M_{0,BI}}. \quad (4.10)$$

Damit ergibt sich für die Relaxationszeit des globalen Experiments:

$$\begin{aligned}T_{1,gl} &= \int_0^\infty \frac{\Delta m(t)_{gl}}{\Delta m(0)_{gl}} dt \\ &= T_{1,ss} + \lambda \cdot P \cdot \left(\frac{1}{T_{1,BI}} - \frac{1}{T_{1,ss}}\right)^{-1} \cdot (T_{1,ss} - T_{1,gl})\end{aligned}\quad (4.11)$$

Durch Umordnen nach P erhält man nun die für die Quantifizierung genutzte Gleichung:

$$P = \frac{\lambda}{T_{1,BI}} \cdot \left(\frac{T_{1,gl}}{T_{1,ss}} - 1\right) \quad (4.12)$$

Zusätzlich zur T_1 -Zeit des Gewebes nach globaler ($T_{1,gl}$) und schichtselektiver Inversion ($T_{1,ss}$) wird also auch die Relaxationszeit $T_{1,BI}$ benötigt, die die Relaxation des Bluts

innerhalb der Gefäße beschreibt. Für Messungen an Skelettmuskeln muss diese in einem weiteren Experiment bestimmt werden. Bei Perfusionsmessungen am Herzen kann diese Relaxationszeit gut durch die T_1 -Zeit im linken Ventrikel angenähert werden (53). Der Blut-Gewebe-Koeffizient, der die Menge an Wasser im Gewebe im Verhältnis zum Wasser im Blut beschreibt, wird als $\lambda = 0,95$ angenommen (50).

Die Quantifizierungsmethode wurde bereits im Jahr 1997 am exzidierten Herzen (98) und im Jahr 2000 an Ratten mit Hilfe von Mikrosphären validiert (99). Hierbei werden Kugeln mit einem Durchmesser im Bereich von wenigen μm in den Blutkreislauf eingebracht und anschließend ihre Anzahl in Schnitten der zu untersuchenden Organe ausgewertet. Die Quantifizierungsmethode hat sich seit dem zum De-Facto-Standard in der Herzperfusionsmessung am Kleintier entwickelt, siehe (50–54) und weitere.

4.2. Messungen

Es wurde eine Studie an gesunden Tieren und Tieren mit Myokardinfarkt durchgeführt (41). Im Rahmen dieser Studie wird gezeigt, dass die beschriebene Methode in der Lage ist, Infarktgewebe zu identifizieren. Außerdem werden Perfusionskarten zu verschiedenen Positionen im Herzzyklus rekonstruiert. Zusätzlich wird eine Untersuchung über die Qualität der Ergebnisse in Abhängigkeit der Datenmenge gemacht. Im Folgenden werden diese Ergebnisse gezeigt und diskutiert. Vier gesunde (H1♀-H4♀) und drei Tiere mit Myokardinfarkt (MI1♀, MI2♂, MI3♂) wurden gemessen. Der Myokardinfarkt wurde durch permanentes Abbinden der Ramus interventricularis anterior (Abzweigung der linken Koronararterie, die vorne zwischen rechtem und linkem Ventrikel zur Herzspitze läuft) herbeigeführt. Die Messungen an den Tieren mit Myokardinfarkt wurden am Tag zwei (MI1♀), Tag drei (MI3♂) und Tag vier (MI2♂) nach der Operation durchgeführt. Im Experiment wurde die in 3.2.2 beschriebene Methode mit folgender Hardware und Parametern verwendet:

Als Sendespule diente der Quadratur-Birdcage mit 72 mm Durchmesser und einer Birdcagelänge von 10 cm (Bruker BioSpin, Ettlingen). Durch die große Größe kann sichergestellt werden, dass beim globalen Experiment die Magnetisierung im gesamten Tier invertiert wird. Für den Empfang wurde das Vier-Kanal-Oberflächen-Array (Rapid Biomed, Rimpar) verwendet. Nach jedem Inversionspuls wurde ein Zug von 3000 Auslesepulsen ausgespielt und dann 10 s vor der nächsten Inversion gewartet. Globale und schichtselektive Inversionen wechseln sich hierbei ab. Die Inversionspulse hatten eine

Länge von 6 ms und wurden auf die Enddiastole getriggert. Es wurde eine Repetitionszeit von $T_R = 3,8$ ms und eine Echozeit von $T_E = 1,28$ ms verwendet. Die Schichtdicke der selektiven Inversionsschicht betrug 6 mm, die der Bildgebungsschicht 2 mm. Die Bildgebungsmatrix war mit 68×68 dimensioniert. In der Frequenzkodierichtung wurde die Echoposition auf 25 % gesetzt. Damit können die Echozeit und Repetitionszeit verringert werden und die effektive Auflösung erhöht sich um den Faktor 1,5. Es wurde ein FOV von 3×2 cm² (Auslese \times Phasenkodierung) gewählt. Hiermit ergibt sich eine isotrope Auflösung von $(0,29$ mm)². Die Akquisitionszeit betrug 11 min für eine Messung mit jeweils 16 globalen und schichtselektiven Inversionen.

4.2.1. Auswertung und Ergebnisse

In diesem Absatz werden die Ergebnisse präsentiert. Die Rekonstruktion der Messungen erfolgte entsprechend der Beschreibung in 3.3. Hierbei wurden 30 % des Herzzyklus für die Rekonstruktion zugelassen. Nach der Erzeugung von Perfusionskarten wurde bei den gesunden Tieren das Herz manuell in vier Segmente (septal, lateral, anterior, inferior) und bei den Tieren mit Myokardinfarkt in zwei Segmente (gesund und infarziert) unterteilt. Die ROI für die gesunden Tiere wurden manuell anhand eines anatomischen Bildes, das aus dem Gleichgewichtszustandsteil der Messung rekonstruiert wurde, gezogen. Danach wurden manuell Pixel aus dem Randbereich ausgeschlossen, die offensichtliche Teilvolumeneffekte zeigen. Bei den infarzierten Tieren wurde der gesunde vom ungesunden Teil unterschieden, indem im Cine die Herzwand mit deutlich verringertem Kontraktionsverhalten selektiert wurde. Im Übergangsbereich wurde ein kleiner Abschnitt freigelassen (siehe Abb. 4.4). Die infarzierten Tiere wurden nach Abschluss der Studie geopfert und es wurden histologische Schnitte mit Piko-Siriusrot-Färbung hergestellt. Die Piko-Siriusrot-Färbung färbt Kollagen rot und stellt Muskelfasern, Zytoplasma und den Hintergrund gelb dar (100).

Auswertung in Abhängigkeit der Position im Herzzyklus

Für die gesunden Tiere wurde jeweils eine Perfusionskarte in der Enddiastole und der Endsystole rekonstruiert. Auf Grund der starken Infarkte ist der Bewegungsumfang der infarzierten Tiere stark verringert. Hier wurde auf die Auswertung in der Endsystole verzichtet. Die Perfusionskarten zusammen mit den vier ROI für die gesunden Tiere sind in Abb. 4.2 zu finden. Die Perfusionskarten für die Tiere nach Myokardinfarkt

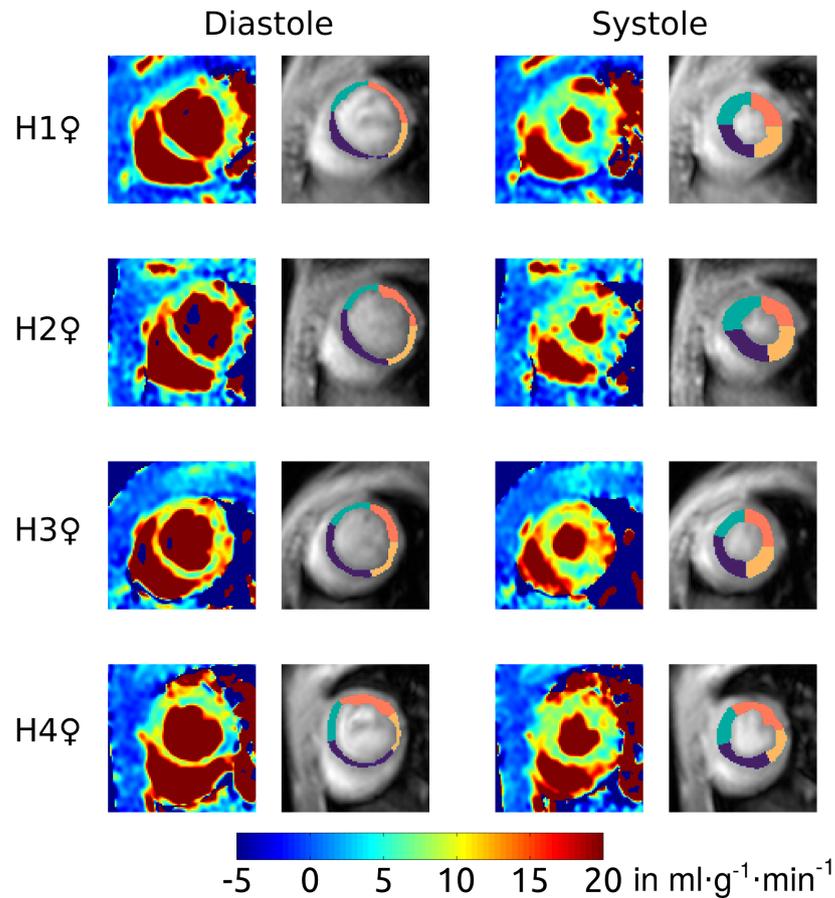


Abbildung 4.2.: Perfusionsskizzen rekonstruiert zum Zeitpunkt der Enddiastole und Endsystole für alle gesunden Tiere. Zusätzlich wird ein zum gleichen Zustand rekonstruiertes Anatomiebild überlagert durch die ROI dargestellt (Septal: Lila, anterior: Grün, lateral: Rot, inferior: Orange)

zusammen mit den ROI für gesundes und umgebendes Gewebe sind in Abb. 4.3 zu finden. Die mittleren Perfusionswerte und die zugehörige Standardabweichung in den verschiedenen ROI für alle Tiere werden in Tabelle 4.1 angegeben. Ein Vergleich mit einem histologischen Schnitt ist in Abb. 4.4 zu finden.

In Abbildung 4.4 ist klar zu sehen, dass sich die Verringerung der Perfusion im infarzierten Gewebe im schichtselektiven T_1 niederschlägt. In den anatomischen Bildern aus dem Inversionsverlauf ist eine klare Abtrennung zwischen gesundem und krankem Gewebe sichtbar. Die Inversionszeit T_1 des dritten und vierten Bildes sind hierfür jeweils so

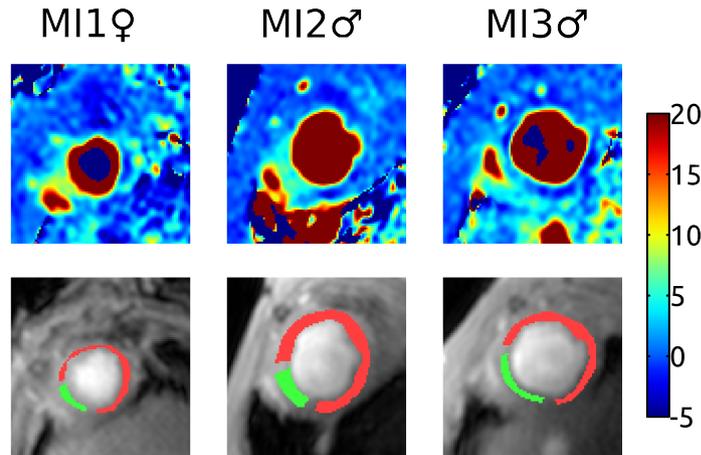


Abbildung 4.3.: Perfusionsskizzen in $\text{mL} \cdot (\text{g} \cdot \text{min})^{-1}$, rekonstruiert zum Zeitpunkt der Enddiastole für alle Tiere nach Myokardinfarkt. Unter den Karten ist jeweils das zugehörige ROI über einem im gleichen Zustand rekonstruierten Anatomiebild überlagert dargestellt (grün gesundes, rot infarziertes Gewebe).

gewählt, dass der Nulldurchgang des gesunden Gewebes (bei $T_1 = 751 \text{ ms}$) beziehungsweise des infarzierten Gewebes (bei $T_1 = 903 \text{ ms}$) dargestellt ist. Zusätzlich korrespondieren die Ergebnisse der Perfusionsskizzen gut mit dem histologischen Ergebnis.

Die in Tabelle 4.1 gezeigten Ergebnisse stimmen gut mit früher publizierten Ergebnissen überein (50–52, 54, 99), insbesondere unter Berücksichtigung der hohen Variation, die zwischen Tieren auftreten kann (51).

In bisherigen Publikationen wurden Perfusionsskizzen jeweils in der Enddiastole erzeugt, da sich hier das Herz gewöhnlich am wenigsten bewegt. Die in dieser Arbeit verwendete retrospektive Herangehensweise erlaubt das Auswerten zu verschiedenen Zeiten im Herzzyklus, ohne eine neue Messung durchführen zu müssen. Deshalb wurde jeweils auch eine Karte zum Zeitpunkt der Endsystole rekonstruiert, da hier mit dem anderen Umkehrpunkt der Herzbewegung eine weitere Phase mit verringerter Bewegung auftritt. Zusätzlich ist zu diesem Zeitpunkt der Herzmuskel maximal kontrahiert, was zu einer dickeren Herzwand führt.

In der T_1 -basierten ASL-Messung wird die Perfusion über den gesamten Herzzyklus kodiert. Da der T_1 -Verlauf deutlich länger ist als eine Herzperiode, ist durch Rekonstruktion zu verschiedenen Zeitpunkten im Herzzyklus keine Änderung der erhaltenen Perfusionswerte zu erwarten. Die in Tabelle 4.1 gezeigten Werte für die Enddiastole und

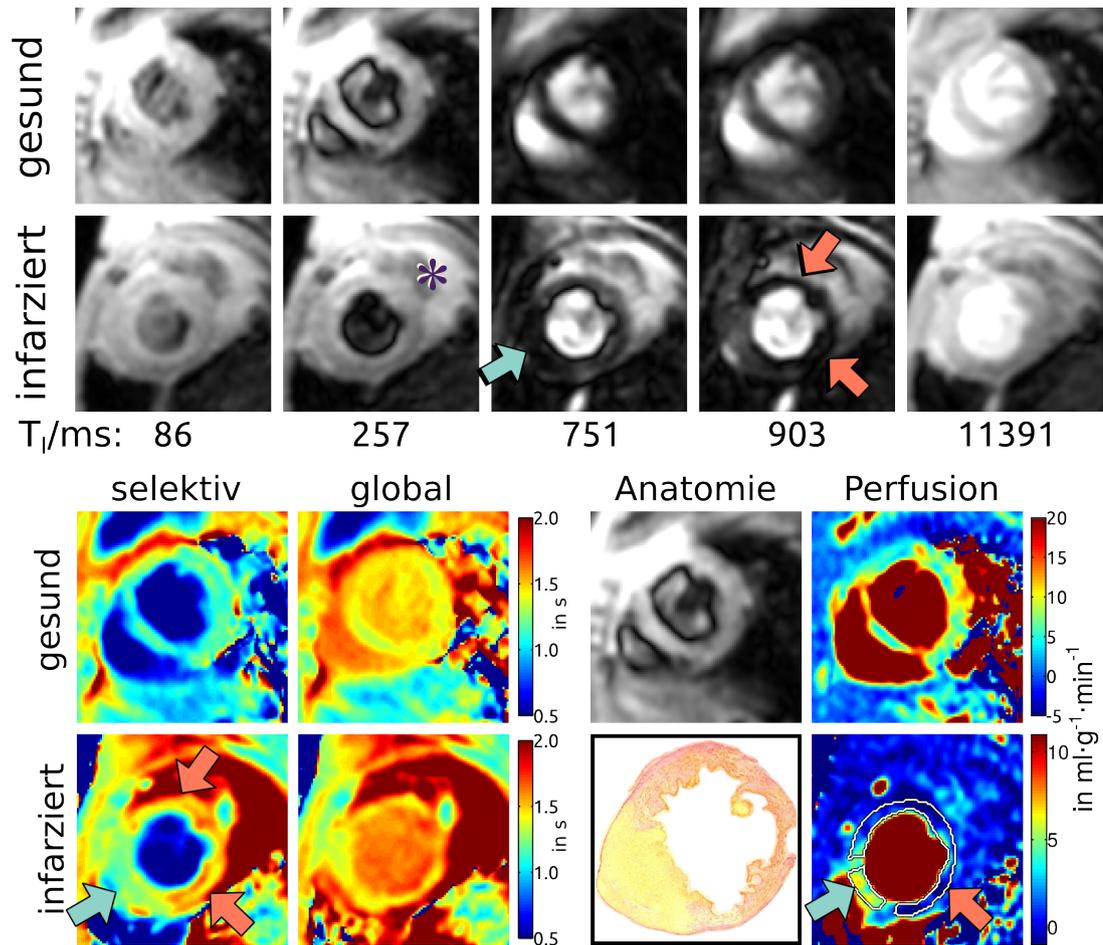


Abbildung 4.4.: Oben: Anatomische Bilder aus dem Inversionsverlauf des schichtselektiven Experiments zu verschiedenen Inversionszeiten T_1 eines gesunden Tieres (H1♀) und eines Tieres nach Myokardinfarkt (MI2♂). Im Tier mit Myokardinfarkt ist der Unterschied in der T_1 -Zeit zwischen dem gesunden Areal (grüne Pfeile) und dem kranken Areal (rote Pfeile) ersichtbar. Die transversale Magnetisierung des gesunden Bereichs hat einen früheren Nulldurchgang auf Grund des schnelleren Austauschs des invertierten Blutes durch einfließendes nicht invertiertes Blut. Der mit * markierte Bereich zeigt einen Herzbeutelerguss. Die zu den anatomischen Bildern gehörenden T_1 -Karten und ihre entsprechende Karte aus der globalen Messung sind unten links dargestellt. Die daraus resultierenden Perfusionsskizzen sind unten rechts dargestellt. Die blauen und roten Pfeile zeigen wieder die gesunden und infarzierten Areale. Zusätzlich ist für das infarzierte Tier ein histologischer Schnitt mit Pikro-Siriusrot-Färbung dargestellt. In dieser Färbung stellt sich infarziertes Gewebe rot und intaktes Gewebe gelb dar.

Tier	Perfusion in mL · (g · min) ⁻¹				Physiologie		Isofl. in %
	Septal	Anterior	Lateral	Inferior	Herz in ms	Atmung in s	
H1♀	10,8 ± 4,8	6,9 ± 3,1	7,9 ± 2,5	8,5 ± 1,5	161 ± 3	1,4 ± 0,7	2
	6,5 ± 1,6	6,8 ± 1,3	5,6 ± 1,7	5,5 ± 1,9			
H2♀	9,1 ± 3,8	7,6 ± 1,6	9,6 ± 3,5	5,8 ± 2,7	142 ± 8	1,4 ± 1,3	2
	8,2 ± 2,1	7,4 ± 2,3	8,5 ± 2,5	5,9 ± 3,1			
H3♀	11,7 ± 3,6	9,8 ± 1,2	10,0 ± 2,1	9,3 ± 2,1	147 ± 6	2,3 ± 0,2	1,6
	10,2 ± 2,8	8,8 ± 1,6	10,5 ± 1,5	8,2 ± 2,5			
H4♀	10,6 ± 2,6	8,0 ± 1,8	7,8 ± 1,8	7,6 ± 2,7	157 ± 5	1,2 ± 0,2	1,7
	9,4 ± 2,5	8,4 ± 0,8	8,6 ± 1,5	6,9 ± 1,4			
		Infarkt		Umgebend			
MI1♀		2,7 ± 2,6		8,7 ± 1,5	152 ± 6	1,4 ± 0,1	2
MI2♂		1,2 ± 2,2		5,7 ± 1,0	123 ± 16	1,3 ± 0,8	2
MI3♂		0,8 ± 2,4		*2,3 ± 1,7	183 ± 4	1,7 ± 0,2	1,5

Tabelle 4.1.: Mittlere myokardiale Perfusion und Standardabweichung in vier gesunden (H1-H4) und drei Tieren nach Myokardinfarkt (MI1-MI3). Für die gesunden Tiere wurden die Werte in einen Septal-, Anterior-, Lateral- and Inferior-Bereich unterteilt und jeweils zum Zeitpunkt der Enddiastole (jeweils obere Zeile) und der Endsystole (untere Zeile) rekonstruiert. Für die Tiere nach Myokardinfarkt wird das Gewebe jeweils in einen infarzierten und einen umgebenden Bereich unterteilt. Zusätzlich werden die mittlere Herz- und Atemfrequenz und der Isoflurananteil am Atemgas für die jeweilige Messung aufgeführt. Bei Tier MI3♂ war in der Histologie in der Messschicht kein nicht infarziertes Gewebe zu finden, der entsprechend mit (*) markierte Wert ist in diesem Zusammenhang zu verstehen.

Endsystole liegen auch in allen Fällen innerhalb der Fehlergrenzen. Allerdings ist eine klare Tendenz zu niedrigeren Perfusionswerten für die Enddiastole zu erkennen. Dies ist durch einen geringeren Einfluss von Teilvolumeneffekten zu erklären. Durch die Kontraktion wird die Gesamtausdehnung des Herzmuskels verringert, aber gleichzeitig die Herzwand dicker. Hierdurch wird das Verhältnis von Grenzflächen (zu Blut und anderem Gewebe) zur Fläche des Herzmuskels geringer. Die Teilvolumeneffekte werden so verringert. Dies kann als eine effektive Auflösungserhöhung betrachtet werden. Dieser Effekt ist auch sichtbar, wenn man die um offensichtliche Teilvolumeneffekte bereinigten ROI-Größen untersucht (siehe Tab. 4.2). Die ROI der Karten in der Endsystole umfassen zwischen 10 % bis 100 % mehr Voxel als die der Karten der Enddiastole.

Tier	ROI Größe in Voxeln			
	Septal	Lateral	Anterior	Inferior
H1♀	189	110	109	81
	212	208	232	211
H2♀	217	138	100	118
	266	206	285	233
H3♀	203	144	101	104
	230	195	144	202
H4♀	152	196	116	71
	216	211	171	126
		Infarkt		Entfernt
MI1♀		191		61
MI2♂		603		148
MI3♂		377		115

Tabelle 4.2.: Größe der ROI angegeben als Anzahl der Pixel. Für die gesunden Tiere sind jeweils die Größen bei Rekonstruktion der Enddiastole (jeweils obere Zeile) und Endsystole (jeweils untere Zeile) dargestellt.

4.2.2. Stabilität gegen Unterabtastung

Um die Stabilität der Perfusionswerte gegen Unterabtastung zu untersuchen, wurden alle oben gezeigten Messungen jeweils zweimal direkt hintereinander ausgeführt und zusammengefasst. Diese zusammengefassten Messungen wurden mehrmals ausgewertet. Bei jeder Auswertung wurden jeweils zwei Inversionen weggelassen. So wurden Perfusionskarten erzeugt, die aus maximal 32 Inversionen bis minimal zwei Inversionen je Magnetisierungspräparation ausgewertet wurden. Innerhalb der bereits oben gezeigten ROI wurde jeweils der mittlere Perfusionswert und die zugehörige Standardabweichung ermittelt. Diese Werte wurden in Abbildung 4.5 jeweils über der verwendeten Inversionszahl pro Präparationsart aufgetragen.

Die gleiche Untersuchung wurde auch mit den restlichen gesunden Tieren durchgeführt, die entsprechenden Graphen sind im Anhang unter C.3 bis C.5 zu finden. Es ist zu erkennen, dass die Standardabweichung sehr konstant bleibt bis ca. sechs Inversionen, darunter führen von der Methode nicht mehr rekonstruierbare Unterabtastungsartefakte zu einer starken Erhöhung der Abweichung. Der Mittelwert bleibt jedoch bis ca. vier In-

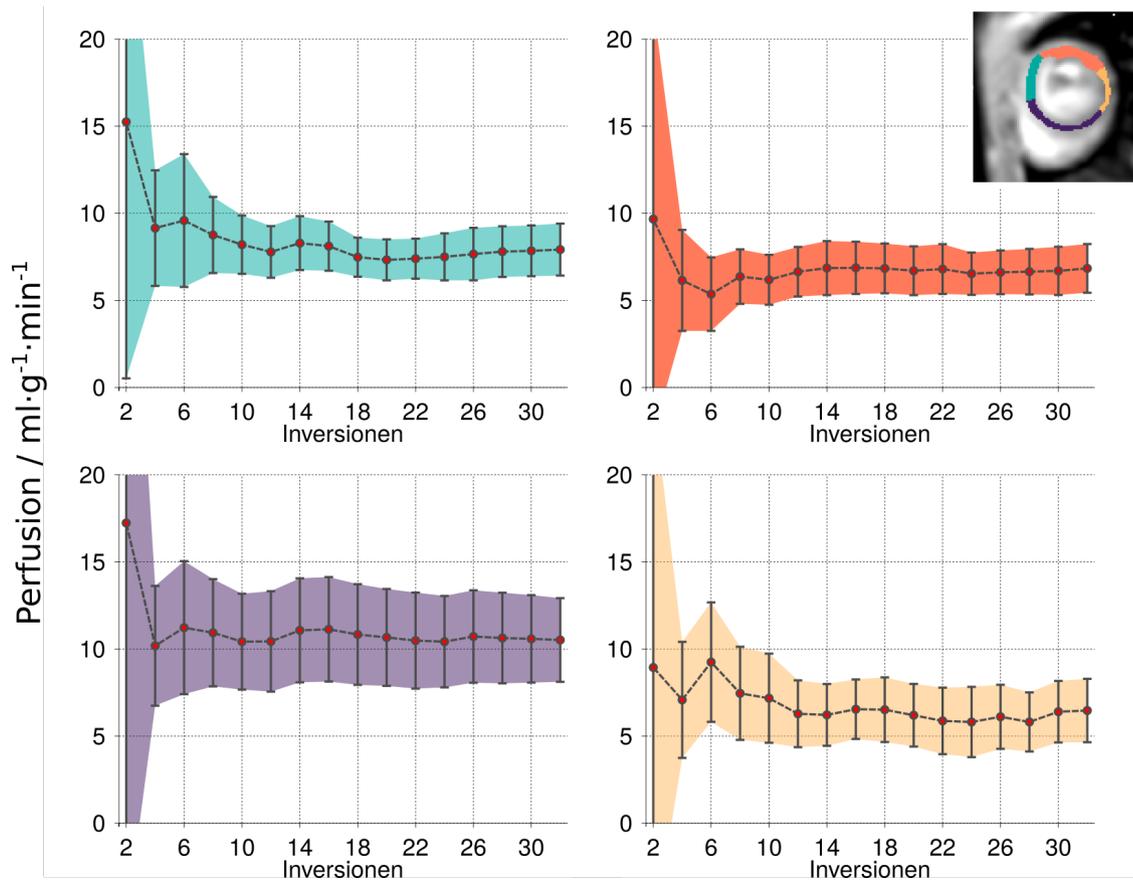


Abbildung 4.5.: Zur Betrachtung der Stabilität ist die Perfusion über der verwendeten Menge von Daten aufgetragen. Die Datenmenge wird angegeben als Anzahl der Inversionen, die je Magnetisierungspräparation für die Rekonstruktion der Perfusionskarte verwendet wurden. Hier dargestellt für Tier H4ϕ. Die Farben der Graphen korrespondieren mit dem entsprechenden ROI, das im Einsatz oben rechts dargestellt ist.

versionen sehr konstant. Dies ist dadurch zu erklären, dass der innere k-Raum gleichzeitig am häufigsten abgetastet wird und das stärkste Signal liefert, dadurch ist ein niedrig aufgelöster Anteil der Messung weiter gut zu rekonstruieren, während die Interpolation in den hohen Frequenzen fehlschlägt. Wenn die Wellenlänge der Artefakte allerdings deutlich kleiner ist als die Größe der ROI, verschwindet der Effekt der Artefakte im Mittel trotz abnehmender Qualität der Karte. Ein Beispiel für so ein hochfrequenten Artefakt ist bereits im Kapitel 3.4.3 in Abbildung 3.8 in einer T₁-Karte dargestellt.

Da für Messungen an lebenden Tieren eine hohe Robustheit der Messmethode wünschenswert ist, wurden in der gezeigten Studie 16 Inversionen verwendet. Wenn die Perfusionsmessung allerdings in ein zeitintensives Protokoll integriert werden sollte, ist eine Verringerung bis auf acht Inversionen gut möglich. Wenn eine weitere Verringerung der Kartenqualität in Kauf genommen werden kann und hauptsächlich der Mittelwert in größeren ROI interessiert, ist auch eine weitere Beschleunigung der Messung vertretbar. Eine Anzahl größer als 16 Inversionen ist an dieser Stelle nicht sinnvoll, da die Kartenqualität bereits sehr gut ist. Da die Perfusion sowohl von Narkosegasen (50, 101) als auch von der Umgebungstemperatur stark abhängig ist, ist es auch von Vorteil, die Messdauer kurz zu halten, um unter gleichbleibenden Bedingungen messen zu können (52, 102).

Weitere Beschleunigung lässt sich beispielsweise mit effektiverer Nutzung der aufgenommenen Daten erreichen. Dies ist bereits in 3.3.7 besprochen, fand aber, da diese Methode erst später entwickelt wurde, in dieser Studie keine Anwendung.

4.2.3. Schnelle Perfusionsmessung

Zur Vollständigkeit soll an dieser Stelle jedoch eine Auswertung unter Einsatz der in 3.3.7 gezeigten effizienteren Datenauswertung für Perfusionskarten gezeigt werden (68, 69). Hierfür wurden, wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, Daten einer Messung sukzessive verworfen, um die Auswirkung auf die Bildqualität darstellen zu können. An dieser Stelle wird eine höher aufgelöste Messung verwendet und es werden zuerst alle Daten (16 Inversionen pro Magnetisierungspräparation) für die Auswertung herangezogen. Danach werden sukzessive jeweils zwei Inversionen entfernt und neu ausgewertet. Die resultierenden Karten sind in 4.6 dargestellt.

Es ist zwar eine Abnahme in der Qualität der Karten festzustellen, aber auch die Karte, die mit nur sechs Inversionen pro Magnetisierungspräparation auskommt, ist der ursprünglichen sehr ähnlich. Eine solche Messung kann in unter vier Minuten aufgenommen werden.

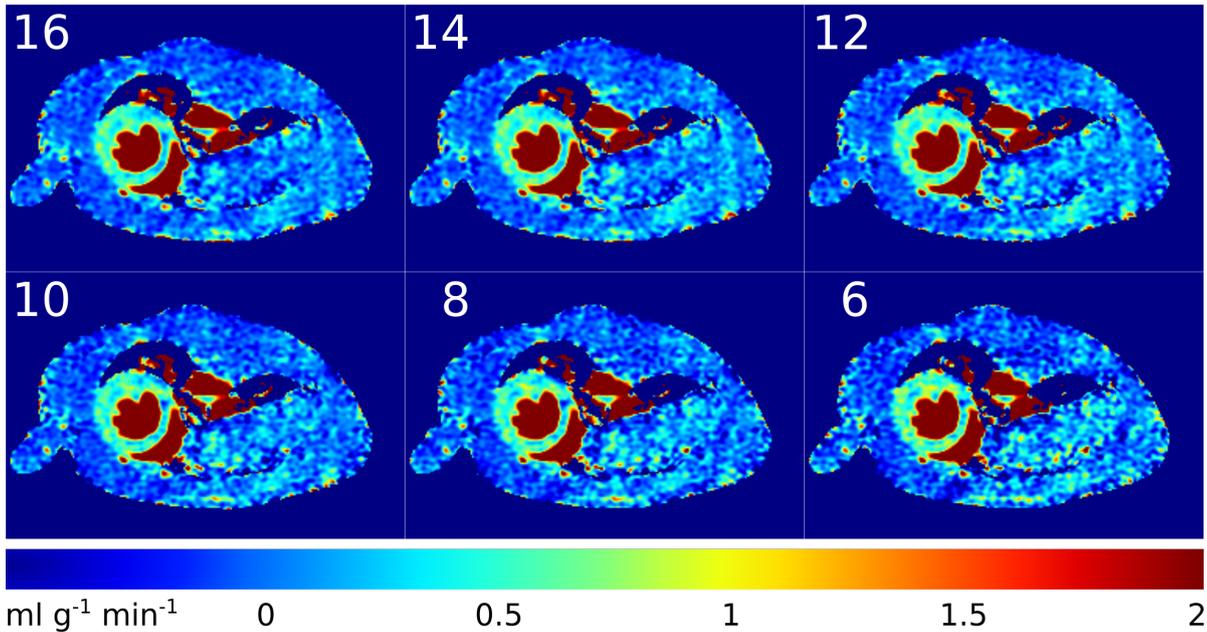


Abbildung 4.6.: Perfusionsskizzen in Abhängigkeit der zur Rekonstruktion verwendeten Datenmenge. Von einer vollen Messung mit 16 Inversionen wurden schrittweise jeweils zwei Inversionen verworfen. Die Inversionszahl ist in der jeweiligen Karte vermerkt.

4.3. Diskussion

FAIR-ASL ist mittlerweile eine etablierte Methode zur Perfusionssmessung an Kleintierherzen. Dies ist mit den langen T_1 -Zeiten, die aus den an Kleintier-Scannern üblichen hohen Feldstärken ($\geq 4,7\text{T}$ und mehr) resultieren, und der starken Perfusion im Herzmuskel zu begründen, die zu günstigen Bedingungen für FAIR-ASL-Messungen führt (103).

In diesem Kapitel wurden Perfusionssmessungen am gesunden und infarzierten Herzen der Maus gezeigt. Die beschriebene Methode ist in der Lage, infarziertes und gesundes Gewebe klar zu unterscheiden. Die erhaltenen Werte stimmen sehr gut mit Werten aus der Literatur überein (33, 50–52, 54). Mit Hilfe einer Stabilitätsuntersuchung in Abhängigkeit der Menge von Messdaten konnte die Auswirkung der Unterabtastung untersucht und die hohe Robustheit der Methode in Kombination mit den gewählten Parametern gezeigt werden.

Dank der retrospektiven Messmethode konnte auch die Auswirkung des rekonstruierten Zeitpunktes im Herzzyklus auf die Perfusionsswerte innerhalb einzelner Messungen

untersucht werden. Die Perfusionswerte in endsystolischen Auswertungen lagen dabei jeweils etwas unter denen der enddiastolischen Auswertungen. Dies wurde mit der Verringerung von Teilvolumeneffekten erklärt.

Die Parameter für die Messungen dieser Studie wurden so gewählt, dass sie ähnlich den Parametern waren, die in der ursprünglich an diesem Lehrstuhl entwickelten prospektiv getriggerten Methode verwendet wurden (54). Jedoch wurde schon im Rahmen der Studie die Auflösung in der Messebene um 40 % erhöht, während die Messdauer um über 60 % gesenkt werden konnte.

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe von effizienterer Nutzung der gemessenen Daten Perfusionskarten mit einer nativen Auflösung von $234\ \mu\text{m} \times 234\ \mu\text{m}$ in unter 4 min aufgenommen werden können. Dies entspricht einer Verdopplung der Auflösung gegenüber (54) bei einer gleichzeitigen Verringerung der Messzeit auf fast ein Zehntel. Durch die kurze Messzeit bietet es sich an, die in dieser Arbeit gezeigte Methode bei der Charakterisierung von Kleintierherzen immer mit durchzuführen. Die schnellste T_1 -basierte FAIR-ASL-Perfusionsmessung, die bislang veröffentlicht wurde, benötigt bei vergleichbarer Auflösung ca. 15 min (51). In dieser prospektiv getriggerten Methode werden je Trigger vier k-Raum-Zeilen aufgenommen. Die Problematik der unregelmäßigen Abtastung der Messung sollte durch ein Gerät verringert werden. In einer im Rahmen dieser Arbeit betreuten Zulassungsarbeit (siehe A) wurde diese Methode untersucht. Es konnte festgestellt werden, dass ein solches Gerät nicht zur Verbesserung der Datenqualität führt. Auf Grund der langen Wartezeiten ohne Messung zwischen den Triggerzeitpunkten war auch das effektive SNR schlechter als in der hier entwickelten Methode. Die Daten dazu sind in (49) gezeigt.

Zwischenzeitlich wurde auch die Machbarkeit von semi-quantitativen und quantitativen Firstpass-Messungen an der Maus gezeigt (90, 104, 105). Auf Grund der Benutzung von Kontrastmitteln ist eine solche Messung jedoch invasiver und nicht beliebig wiederholbar. Hierdurch wird es erschwert, Mittelungen durchzuführen, was wiederum für höhere Auflösungen benötigt wird. Es konnten jedoch Messzeiten von unter einer Minute für First-Pass-Messungen erreicht werden.

Die Möglichkeit, Perfusionskarten für verschiedene Positionen im Herzzyklus darzustellen, wurde mittlerweile auch in (106–108) demonstriert. In dieser Methode wurde eine pseudo-kontinuierliche ASL-Methode (pCASL) eingesetzt. Hierbei wird eine Cine-FLASH-Messung eingesetzt, bei der bei jedem Herzschlag zusätzlich zu den Auslesepulsen auch eine Schicht an der Aortenwurzel invertiert wird. Hiermit wird das Blut,

bevor es in die Koronararterien einfließt, markiert. Die Perfusion wird dann aus der Differenz zu einer Vergleichsmessung ohne diese Markierung des Blutes gewonnen. Die Autoren betonen vor allem die besonders schnellen Messungen (8 min) und eine höhere Sensitivität durch den Einsatz von pCASL.

Trotz dieser interessanten Ansätze bleibt FAIR-ASL weiterhin eine wichtige Technik zur Quantifizierung von myokardialer Perfusion. In einer Vergleichstudie zwischen First-Pass- und FAIR-ASL-Messungen (109) werden folgende Punkte betont: Im allgemeinen kann mit FAIR-ASL eine höhere räumliche Auflösung erreicht werden als in First-Pass-Messungen. Darüber hinaus wird vermutet, dass die festgestellte systematische Abweichung zwischen Firstpass- und ASL-Messungen durch die kompliziertere Auswertung der Firstpass-Messungen zu erklären ist, bei der mehr Annahmen getroffen werden müssen und mehr Fehlerquellen bestehen. Eine systematische Untersuchung von Annahmen und Fehlerquellen, die in die FAIR-ASL-Methode eingehen, wurde in (110) durchgeführt.

Durch die nichtinvasive Natur der FAIR-ASL-Messung ist sie auch besser für longitudinale Studien geeignet, da wiederholtes Legen von intravenösen Zugängen bei Mäusen problematisch sein kann. First-Pass-Messungen hingegen sind besonders gut für Gewebe mit schwacher Perfusion geeignet und dann, wenn die Messdauer von großer Bedeutung ist.

In (116) wurden verschiedene ASL-Methoden gegenüber gestellt. Die Tabelle 4.3 zeigt die Ergebnisse dieses Vergleichs. Die Methoden werden in vier Kategorien eingeteilt. Hierbei steht *LLFAIR* jeweils für Look-Locker-FAIR-ASL, die Erweiterung *snap* für snapshot-FLASH und *Seg* für Segmentierte Aufnahme. Die snapshot-FLASH-Variante verzichtet auf Segmentierung. *FAIR-1TI* steht für eine Methode, die pro Magnetisierungspräparation jeweils nur ein Bild zu einem festen T_1 akquiriert. Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode ist in die Kategorie *Seg*. *LLFAIRGE* einzuordnen (Look-Locker-FAIR-ASL-Gradienten-Echo). Allerdings ist in der hier vorgestellten Methode die Aufnahmezeit eher vergleichbar mit den Aufnahmezeiten der Methoden der Kategorien *FAIR-1TI* und *cine-ASL*. Zusätzlich ist der Cine-Aspekt insofern, als Perfusionskarten für jeden Zeitpunkt im Herzzyklus aus einer Aufnahme rekonstruierbar sind, auch gegeben.

Methode	Verarbeitung	Vorteile	Nachteile	Quellen
LLFAIR-snap	Fit $T_{1,gl}/T_{1,ss}$	Aufnahmezeit Genauigkeit T ₁ -Karte	Auflösung SNR	(53, 111, 112) (99)
Segmentierte LLFAIR(GE)	Fit $T_{1,gl}/T_{1,ss}$	Auflösung Genauigkeit T ₁ -Karte	Aufnahmezeit	(50, 51, 54) (37, 52, 113, 114)
FAIR-1TI	Differenzbild	Aufnahmezeit	keine T ₁ -Karte	(115)
cine-ASL	Differenzbild	Aufnahmezeit Auflösung Cine	keine T ₁ -Karte Labelingeffizienz unbekannt	(107, 108)

Tabelle 4.3.: Vergleich von verschiedenen ASL-Perfusionsmethoden. Die in dieser Arbeit vorgestellte Methode ist in der Kategorie Seg. LLFAIR(GE) einzuordnen. Reproduktion der Tabelle 3 aus (116).

KAPITEL 5

Nierenperfusion

Wie Herzerkrankungen sind auch Nierenerkrankungen in Industrieländern sehr häufig und nehmen weiter zu. In Deutschland leiden rund zehn Prozent der Bevölkerung an einer Nierenerkrankung und rund 80 000 Menschen benötigen eine regelmäßige Blutreinigung (Dialyse)¹. Methoden für die Untersuchung und Überwachung von Nierenerkrankungen und Therapien sind also von großem Interesse. Dieses Kapitel befasst sich mit einer Verbesserung der Sensitivität und Stabilität von FAIR-ASL-basierten Perfusionsmessungen in koronaler Ansicht am Kleintier und ist an die Veröffentlichung (117) angelehnt².

5.1. Einleitung

Eine der Hauptfunktionen der Niere ist die Filtration, die entscheidend von der Perfusion abhängt (118). Es konnte gezeigt werden, dass die Perfusion bei Akuter Niereninsuffi-

¹Quelle: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, www.dgfn.eu, Daten und Fakten, <http://www.dgfn.eu/presse/downloadbereich/dialyse.html>, Abruf 11.2016

²Für die nicht-kommerzielle Reproduktion von Teilen dieser Veröffentlichung durch den Autor ist laut Elsevier keine gesonderte Lizenz nötig.

zienz messbar reduziert ist (119) und auch der Heilungsprozess mit MRT dargestellt werden kann (120). Darüber hinaus konnte auch gezeigt werden, dass mit MRT im Allgemeinen und Perfusionsmessungen im Speziellen frühzeitig Transplantatabstoßung diagnostiziert werden können (121, 122). In Individuen mit stark eingeschränkter Nierenfunktion kann die Anwendung von gadoliniumbasierten Kontrastmitteln kontraindiziert sein (123), da sie in Verdacht stehen, nephrogene systemische Fibrose zu verursachen (124). Auf Grund dessen sind kontrastmittelbasierte Perfusionsmessungen im Kontext von Nierenerkrankungen nicht optimal. Perfusionsmessungen, die ohne den Einsatz von Kontrastmitteln auskommen, sind von großem Interesse. In den letzten Jahren wurden verschiedene Studien mit FAIR-ASL-Methoden, wie sie im Kapitel 4 beschrieben sind, durchgeführt (120, 125, 126). In diesen Veröffentlichungen wurden Perfusionskarten von Nieren in der koronalen Ansicht erzeugt. Die koronale Ansicht ist von Interesse, da in einer einzigen Messung beide Nieren in ihrer Langachse dargestellt werden können. In

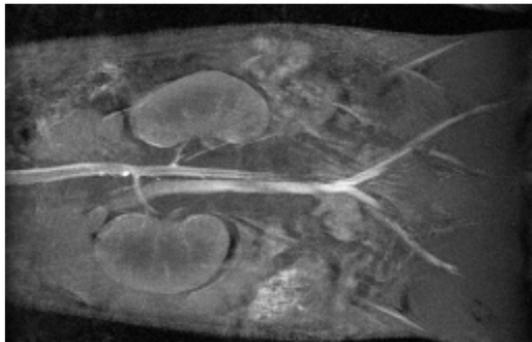


Abbildung 5.1.: Maximale-Intensitäts-Projektion von drei Schichten (jeweils 0,75 mm, kein Abstand zwischen den Schichten). Alle abgebildeten Gefäße sind Teil der selektiven Inversionsschicht.

Abbildung 5.1 ist eine Maximale-Intensitäts-Projektion (MIP) einer solchen koronalen Ansicht dargestellt. Die FAIR-ASL-Methode, in der die selektive Inversionsschicht parallel zur Bildgebungsschicht orientiert ist, ist für diese Anwendung nicht optimal, da die selektive Inversionsschicht sehr viel vom einfließenden Blut abdeckt. Die selektiven Inversionsschichten haben typischerweise in etwa die dreifache Dicke der Bildgebungsschicht, also ca. 4 mm bis 6 mm. In Abbildung 5.1 ist eine nur 2,25 mm dicke Schicht dargestellt und trotzdem sind bereits große Teile der Aorta, die wiederum einen bedeutenden Anteil des einfließenden Blutes enthält, gut zu erkennen. Die invertierten einfließenden Spins im schichtselektiven Experiment reduzieren den Unterschied zwischen dem globalen und dem schichtselektiven Experiment, was wiederum zu einer Unterschätzung der Perfusion führt. Das Problem ist nochmals in Abbildung 5.2 a) zu erkennen. In einer sagittalen Schicht, die so gelegt wurde, dass das Herz und die Niere in ihrer Langachse in

der Schicht liegen, ist die selektive Inversionsschicht markiert. Innerhalb des markierten Bereichs sind große Gefäße und Teile der Lunge zu erkennen, die jeweils viel Blut enthalten. Die hier dargestellte Problematik wurde bereits in früheren Veröffentlichungen angesprochen (118, 125, 127). Es wurde jedoch nur vorgeschlagen, beim Positionieren der Bildgebungsschicht bereits darauf zu achten, dass die Aorta außerhalb der Inversionsschicht liegt (118). Diese Lösung beschränkt die Positionierung der Bildgebungsschicht und ist an der Maus nicht praktikabel.

In diesem Kapitel wird eine veränderte ASL-Messung dargestellt, bei der die schichtselektive Inversionsschicht senkrecht auf die Bildgebungsschicht gestellt wird. Hierfür wird die Dicke der Inversionsschicht der Ausdehnung der Niere angepasst (siehe Abbildung 5.2 b und c).

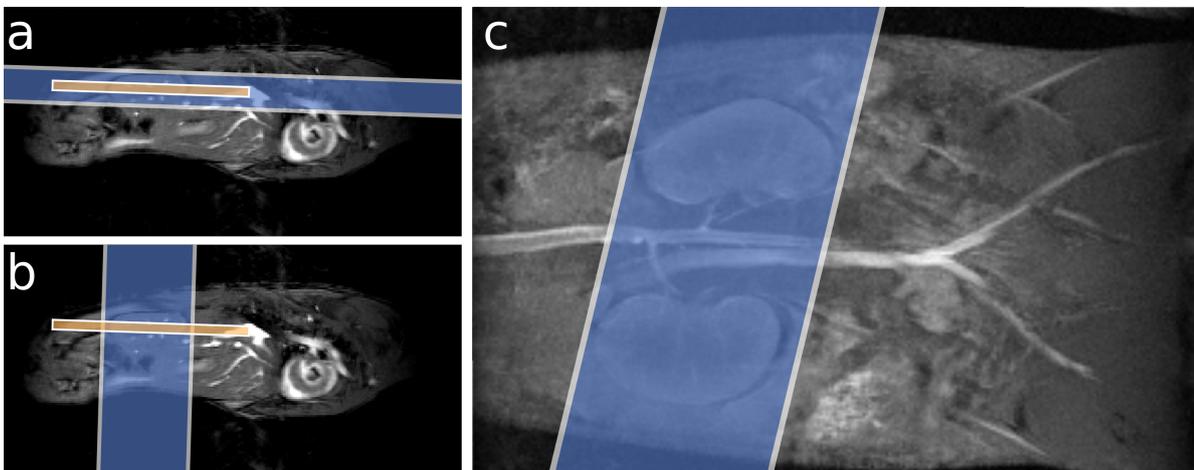


Abbildung 5.2.: Eine saggitale Schicht durch Niere und das Herz, in der jeweils die Lage der Bildgebungsschicht (orange) und der selektiven Inversionsschicht (blau) dargestellt ist, für das konventionelle FAIR-Experiment (a) und die hier vorgeschlagene Positionierung (b). In c) ist wiederum die MIP von drei Schichten dargestellt zusammen mit der selektiven Inversionsschicht

5.2. Material und Methoden

Die in Kapitel 4 und (41) dargestellte Methode wurde so angepasst, dass die Inversionsschicht frei positionierbar ist. Die Messungen wurden mit der 35 mm-Quadratur-Birdcage-Spule durchgeführt. Es wurden Messungen an vier gesunden Tieren (C57BL/6, Charles River Laboratories, Sulzfeld) durchgeführt. Die Tiere wurden in Bauchlage auf der Schiene fixiert und mit Hilfe des EKG und Drucksensors wurden ihr Herzschlag und die Atmung überwacht. Die Tiere wurden mit dem Gradientenkühlsystems, einer Atemgasheizung und einer variablen Luftkühlung auf physiologischer Temperatur gehalten. Da Vergleichsmessungen zwischen mehreren Perfusionsmessungen durchgeführt werden sollten, wurde besonders Wert auf gleichbleibende Temperatur während der Messungen gelegt. Hierfür wurde die Temperatur mit Hilfe zweier fluoroptischer Temperatursensoren (Luxtron FOT) überwacht. Hierbei wurden ein Sensor an der Außenseite der Spule und ein Sensor beim Tier angebracht. Die Luftkühlung wurde kontinuierlich manuell geregelt. Die Messparameter waren: 16 Inversionen pro Magnetisierungspräparation, gefolgt von 2500 Auslesepulsen, Repetitions- und Echozeit $T_R/T_E = 4,0/1,9$ ms, Inversionspulsdauer 2,8 ms, Auslesebandbreite 59 kHz, Akquisitionsmatrixgröße 96×96 , FOV $2,6 \times 2,6$ cm², 1,5 mm Schichtdicke, 8 s Wartezeit zwischen Inversionen. Aus diesen Messparametern resultieren eine native Auflösung $(0,271 \text{ mm})^2$ und eine Messdauer von knapp 10 min.

Die Messschicht wurde so gewählt, dass sie beide Nieren in ihrer Langachse zeigt. Für jedes Tier wurde eine Perfusionsmessung mit der Standard-FAIR-Methode und der neu vorgeschlagenen Messung mit senkrechter Orientierung der selektiven Inversionsschicht durchgeführt. Die selektive Inversionsschichtdicke in der parallelen Orientierung betrug 4,5 mm. Für die Messung mit senkrechter selektiver Inversionsschicht wurde die Inversionsschicht so rotiert, dass sie beide Nieren überdeckt (siehe z.B. Abbildung 5.2 c). Hierfür muss die Inversionsschicht deutlich dicker gemacht werden als in der parallelen Orientierung. An einem Tier wurde die Auswirkung der selektiven Inversionsschichtdicke überprüft. Hierfür wurden Messungen mit unterschiedlichen Schichtdicken von 6 mm, 8 mm, 10 mm und 12 mm durchgeführt.

In allen anderen Tieren war die Schichtdicke 12 mm, hierbei war die Inversionsschicht in beiden Richtungen jeweils 1 mm breiter als die Niere. Um die Stabilität der Messung zu überprüfen, wurden die Messschichten von einem zweiten Experimentator neu gelegt. Hierbei ergab sich eine Drehung von 5° für Tier 1, 3° in Tier 2, 1,4° und eine 0,2 mm

Verschiebung für Tier 3. Die selektive Inversionsschicht wurde jeweils so mitrotiert, dass sie weiter senkrecht auf der Bildgebungsschicht lag.

5.2.1. Quantifizierung

Die Auswertung der Daten wurde entsprechend der Beschreibung in den vorangegangenen Kapiteln 3 und 4 vorgenommen, allerdings wurden die Daten unabhängig von ihrer Position im Herzzyklus für die Rekonstruktion zugelassen und nur die während starker Bewegungsphasen in der Atmung aufgenommenen Daten verworfen. Für die Quantifizierung der Perfusionswerte wurde in Kapitel 4 die Formel (4.12) verwendet. Diese Formel benötigt korrigierte T_1 -Werte. Die dafür notwendige Korrektur (siehe Gleichung (3.4) und Referenz (48)) setzt voraus, dass die Magnetisierung vollständig invertiert war, d.h. $M(0) \approx -M_0$. Diese Bedingung ist im globalen Inversionsexperiment gewöhnlich erfüllt. Um sie auch in der schichtselektiven Messung mit koplanarer Inversionsschicht zu erfüllen, wird die Schichtdicke gerade so dick gewählt, dass innerhalb der Bildgebungsschicht die Inversion vollständig ist. Eine unnötig dicke Schicht muss aber vermieden werden, um die Menge an invertiertem Blut außerhalb der Bildgebungsschicht zu minimieren.

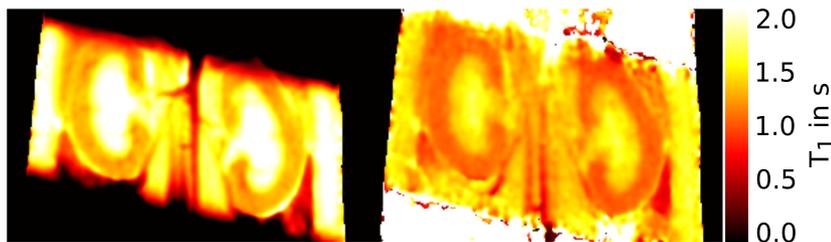


Abbildung 5.3.: Links: T_1 -Karte aus dem schichtselektiven Experiment mit einer 12 mm breiten Inversionssicht senkrecht zur Bildgebungsschicht. Rechts: Die zugrundeliegende T_1^* -Karte. Im Vergleich ist sichtbar, dass die T_1 -Karte am Rand der Niere keine korrekten Werte mehr aufzeigt. Die T_1^* -Karte ist stabil über die gesamte Niere.

Auch in der Messung mit senkrechter selektiver Inversionsschicht sollte eine unnötig dicke Schicht vermieden werden, um möglichst wenig einfließendes Blut zu invertieren. Dies führt aber auch zu unvollständiger Inversion am Rand der Inversionsschicht, was in dieser Gegend wieder zu einer Unterschätzung der Perfusion führen würde. Dieses Problem ist in Abbildung 5.3 dargestellt. Die korrigierte T_1 -Karte und die zugrunde liegende T_1^* -Karte sind nebeneinander dargestellt. Die T_1 -Werte am Rand der Niere

sind stark unterschätzt. Dies macht die Perfusionsquantifizierung in diesen Bereichen mit Gleichung (4.12) unmöglich. Die entsprechende T_1^* -Karte ist jedoch stabil über die gesamte Niere. In unserer Arbeitsgruppe wurde eine neue Gleichung abgeleitet (110), die es erlaubt, Perfusionskarten direkt aus T_1^* -Werten zu errechnen:

$$P = \frac{\lambda}{2 \cdot T_{1,Bl}} \left(1 + \frac{M_\infty}{M_0} \right) \left(\frac{T_{1,gl}^*}{T_{1,ss}^*} - 1 \right) \quad (5.1)$$

Hiermit kann das Problem der unvollständigen Inversion im schichtselektiven Experiment umgangen werden.

5.3. Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der oben beschriebenen Messungen dargestellt. Um Werte vergleichen zu können, werden anhand der Anatomiebilder manuell ROI in der Nierenrinde (Cortex) selektiert und jeweils der Median berechnet und zusammen mit der mittleren absoluten Abweichung (MAD) angegeben.

5.3.1. Untersuchung des Einflusses der Schichtdicke

Bei der Messung mit der senkrecht zur Bildgebungsschicht orientierten Inversionsschicht wird eine deutlich dickere Inversionsschicht benötigt als bei der paralleln Inversionsschicht. Um die Auswirkung dieser Inversionsschichtdicke abschätzen zu können, wurde der Median der Perfusionswerte über der benutzen Schichtdicke aufgetragen. Zum Vergleich wurde auch eine Messung mit paralleler Inversionsschicht am gleichen Tier durchgeführt. Die Werte für die rechte und linke Niere sind in Abbildung 5.4 zu finden. In der linken Niere ist ein leichter Trend zu größeren Werten für dünnere Schichten zu erkennen, da jedoch keine starke Abweichung sichtbar ist, konnte für alle folgenden Messungen eine 12 mm breite Inversionsschicht gewählt werden, welche die Nieren gut überdeckt.

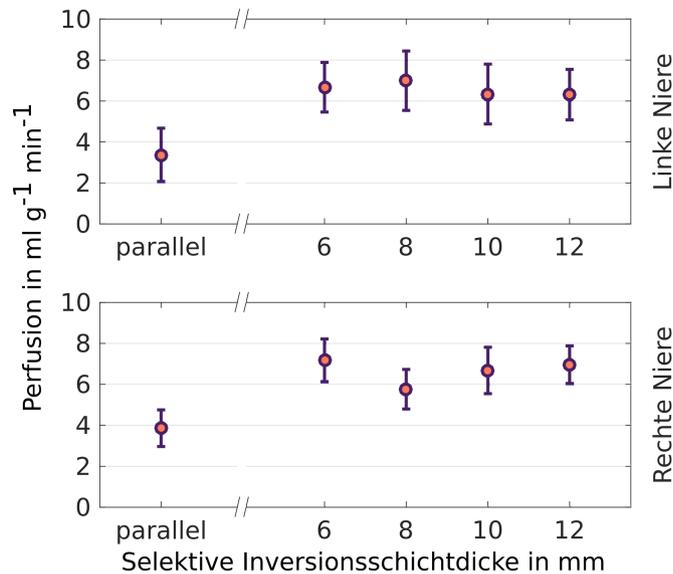


Abbildung 5.4.: Perfusion (Median \pm Mittlere absolute Abweichung) in Abhängigkeit der Dicke der selektiven Inversionsschicht in einem ROI im Cortex der linken und rechten Niere. Zusätzlich wird der Perfusionswert aus einer Messung mit paralleler Inversionsschicht angegeben.

5.3.2. Vergleich von paralleler zu senkrechter selektiver Inversionsschicht

In drei Tieren wurde jeweils die Perfusionsmessung sowohl mit parallel als auch mit orthogonal ausgerichteter selektiver Inversionsschicht durchgeführt. Die entsprechenden Perfusionskarten sind in Abbildung 5.5 dargestellt. Die erwartete Erhöhung der Perfusionswerte ist direkt sichtbar. Die Medianwerte innerhalb der ROI sind in Tabelle 5.1 dargestellt. Die mittleren Perfusionswerte bei der Messung mit senkrechter Orientierung der selektiven Inversionsschicht sind 32 % höher.

5.3.3. Stabilität

Um die Stabilität der Messung zu untersuchen, wurden die Messschichten sowohl für die Messungen mit parallel als auch die mit senkrecht orientierter selektiver Inversionsschicht von einem zweiten Experimentator neu gelegt. Die so entstandenen Perfusionskarten und

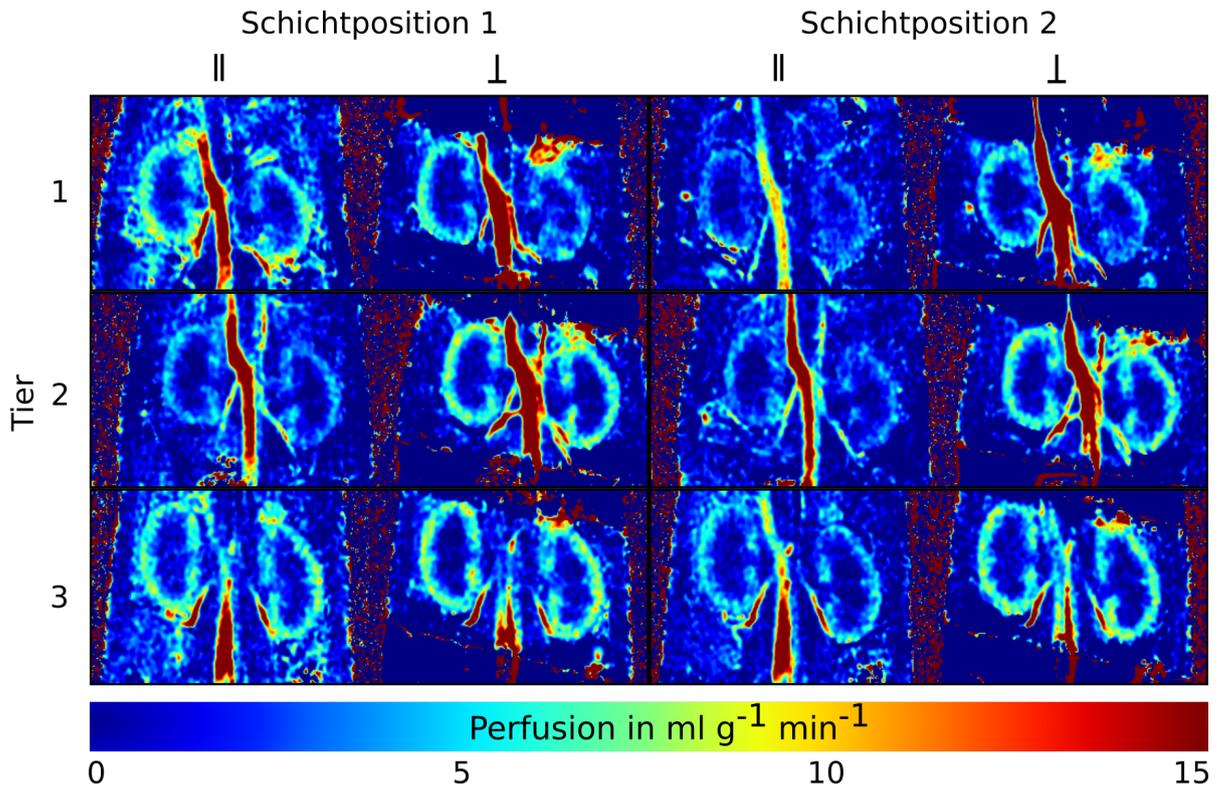


Abbildung 5.5.: Perfusionen für alle drei Tiere jeweils in zwei leicht unterschiedlichen Schichtpositionen für die parallele und senkrechte Orientierung der selektiven Inversionsschicht. Die im allgemeinen höheren Perfusionen für die senkrechte Orientierung der selektiven Inversionsschicht und die höhere Variation zwischen den Schichtpositionen für die parallele Messung sind erkennbar.

die entsprechenden Werte sind wieder in Abbildung 5.5 und Tabelle 5.1 dargestellt. Die mittlere Abweichung zwischen den leicht verschobenen Bildgebungsschichten beträgt im Mittel 35 % (Bereich 11 % bis 65 %) für die parallele und 6 % (Bereich 0,3 % bis 16 %) für die senkrechte Orientierung der selektiven Inversionsschicht.

5.3.4. Diskussion

Es wurden Perfusionen sowohl für die Standard-FAIR-ASL-Methode als auch für die geänderte Messung mit senkrechter Orientierung der schichtselektiven Inversionsschicht gemessen. Über alle Nieren gemittelt wurde im Cortex ein Perfusionenwert von $(3,9 \pm 1,1) \text{ mL} \cdot (\text{g} \cdot \text{min})^{-1}$ für die Standard FAIR Methode und $(5,0 \pm 0,8) \text{ mL} \cdot (\text{g} \cdot \text{min})^{-1}$ für

Schicht	Tier 1		Tier 2		Tier 3		
	links	rechts	links	rechts	links	rechts	
	1	5,7 ± 1,2	4,8 ± 1,5	3,4 ± 1,1	3,3 ± 1,0	5,5 ± 1,4	5,3 ± 1,6
	2	2,9 ± 0,9	2,9 ± 0,8	3,0 ± 1,1	2,8 ± 1,0	4,1 ± 1,3	3,5 ± 1,4
	Abweichung in %	65,1	50,1	11,1	17,2	29,1	39,1
⊥	1	4,8 ± 1,3	3,7 ± 1,1	5,2 ± 1,6	5,6 ± 1,4	5,7 ± 1,6	5,9 ± 1,6
	2	4,1 ± 1,3	3,7 ± 1,2	5,2 ± 1,5	5,3 ± 1,6	5,4 ± 1,7	5,5 ± 1,7
	Abweichung in %	16,0	0,3	0,3	5,3	5,7	7,6

Tabelle 5.1.: Perfusionswerte in ROI im Cortex (Median ± Mittlere absolute Abweichung in $\text{mL} \cdot (\text{g} \cdot \text{min})^{-1}$). Die Werte sind für jeweils zwei leicht verschiedenen Orientierungen der Bildgebungsschicht und für die parallele und orthogonale Orientierung der selektiven Inversionsschicht angegeben. Zusätzlich ist die relative Abweichung zwischen den Perfusionswerten der beiden Bildgebungsschichtlagen gezeigt.

die veränderte Messung gemessen. Die Werte, die mit der Standardmethode gemessen wurden, stimmen gut mit früher veröffentlichten Werten von $(3,97 \pm 0,36) \text{ mL} \cdot (\text{g} \cdot \text{min})^{-1}$ und $4,4 \text{ mL} \cdot (\text{g} \cdot \text{min})^{-1}$ in (125) und (120) überein. Die Werte, die mit der senkrecht orientierten selektiven Inversionsschicht gemessen wurden, sind höher als die bisher mit FAIR-ASL veröffentlichten Werte, jedoch nicht so hoch wie die Werte, die in (127, 128) $(5,66 \pm 0,48) \text{ mL} \cdot (\text{g} \cdot \text{min})^{-1}$ und $(4,66 \pm 1,11 \text{ bis } 6,79 \pm 1,49) \text{ mL} \cdot (\text{g} \cdot \text{min})^{-1}$ mit Hilfe von pseudo-kontinuierlichem ASL (pCASL) mit verschiedenen Auslesemethoden gemessen wurden (129).

Die höheren Perfusionswerte, die bei der Aufnahme mit orthogonaler selektiver Inversionsschicht ermittelt wurden, unterstützen die im Vorhinein erhobene These, dass die parallele selektive Inversion zu viel des einfließenden Blutes invertiert.

Wenn die Methode in präklinischen Studien eingesetzt werden soll, sollte die zu verwendende Schichtdicke für die selektive Inversion an die maximale zu erwartende Größe der Nieren angepasst werden. Es wurden jedoch für die getesteten Schichtdicken nur geringe Abweichungen in den Perfusionswerten festgestellt. Dies kann dadurch erklärt werden, dass ein bedeutender Anteil des einfließenden Blutes in den Nierenarterien invertiert wird. Diese Arterien lagen in allen untersuchten Inversionsschichten. Die zusätzlich invertierten einfließenden Spins befanden sich also innerhalb der Aorta oberhalb der Verzweigung der Nierenarterien. Dieser Teil der Aorta ist von der dünnsten untersuchten Schicht (6 mm) zur dicksten untersuchten Schicht (12 mm) um nur 3 mm angewachsen.

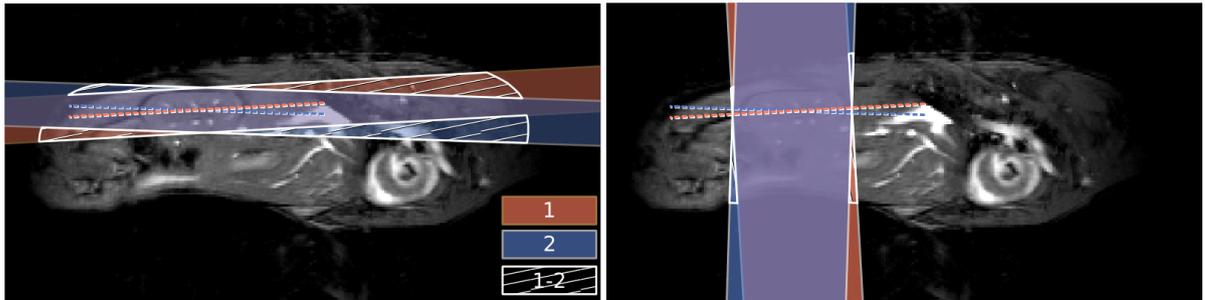


Abbildung 5.6.: Es sind jeweils zwei ähnliche koronale Bildgebungsschichten durch die Niere gezeigt (gestrichelte Linie). Zusätzlich ist die Position und Ausdehnung der entsprechenden selektiven Inversionsschicht in der entsprechenden Farbe transparent markiert. Links ist das Experiment mit parallel orientierter Inversionsschicht, rechts das entsprechende Experiment mit orthogonaler Orientierung gezeigt. Die Inversionsschichtdicken betragen 4,5 mm und 12 mm. Die blau markierte Schicht ist um 5° gegen die rot markierte verdreht. Der Bereich, der jeweils nur in einer der beiden Verkippungen invertiert wird, ist weiß schraffiert dargestellt.

Dieser Unterschied ist gering im Vergleich zum zusätzlichen ungewollt invertierten Blut im parallelen schichtselektiven Experiment, bei dem das Blut in der Aorta großflächig und das in Teilen des Herzens und der Lunge mit invertiert wird. Der geringe Unterschied zwischen den untersuchten Schichtdicken trägt auch zur erhöhten Stabilität der verbesserten Messmethode bei. Trotzdem ist es empfehlenswert, darauf zu achten, die Schichtdicke so dünn wie möglich zu halten. Die in den gezeigten Experimenten gewählten 12 mm waren ein guter Kompromiss zwischen minimaler Inversion von einfließendem Blut und vollständiger Abdeckung der Nieren.

Die Abweichung zwischen zwei leicht unterschiedlichen Schichtpositionen wurde verwendet, um die Stabilität der Perfusionsmessung zu untersuchen. Es konnte eine stark verbesserte Stabilität gezeigt werden (Reduktion der mittleren Änderung von 35 % auf 6 %). Die Stabilität der Messung stellt eines der wichtigsten Kriterien für eine quantitative Methode dar, da nur mit einer ausreichend stabilen Messung Vergleiche zwischen Messungen im Zeitverlauf oder zwischen verschiedenen Experimentatoren und Laboren möglich werden. Die Erhöhung der Stabilität ist dadurch zu erklären, dass eine kleine Änderung der Orientierung der parallelen selektiven Inversionssicht dazu führen kann, dass sich die Menge an ungewollt invertiertem einfließendem Blut stark ändern kann. Dieser Effekt ist in Abbildung 5.6 dargestellt. Hier ist ein Beispiel gezeigt, bei dem die Schicht um nur 5° gedreht wird.

Der Bereich, der in nur einer der beiden leicht zueinander verkippten Messungen invertiert wird, ist jeweils für das orthogonale und das parallele Experiment dargestellt. Es ist zu erkennen, dass dieser Unterschied für die orthogonale Orientierung der selektiven Inversionsschicht (rechts im Bild) sehr gering ist im Vergleich zum Unterschied in der parallelen Orientierung.

5.4. Zusammenfassung

Ziel dieses Teils der Arbeit sollte es sein, eine einfache und effektive Lösung für das Problem der quantitativen FAIR-ASL-Perfusionsmessung an der Niere in koronaler Schichtlage zu bieten. Es konnte gezeigt werden, dass sowohl die Qualität der Karten als auch die Stabilität gegenüber leicht veränderten Schichtlagen deutlich gesteigert werden konnte, indem die Menge an ungewollt invertiertem Blut im selektiven Inversionsexperiment verringert wurde. Dies wurde erreicht, ohne die Komplexität der Messung und Auswertung nennenswert zu erhöhen. Die mit der hier präsentierten Methode gemessenen mittleren Perfusionswerte sind um fast 30 % höher. Die höheren Perfusionswerte sind direkt mit einer Sensitivitätssteigerung gleichzusetzen. Auch die Variabilität der Methode wurde um fast 30 % verringert, was von großer Bedeutung für die Vergleichbarkeit in longitudinalen Studien oder für Vergleiche zwischen Tieren ist.

KAPITEL 6

Gewebevolumina

Wie bereits in den vorangehenden Kapiteln gezeigt wurde, können mit Hilfe von MRT Aussagen über anatomische Details getroffen werden, die kleiner als die Ortsauflösung der bildgebenden Methoden sind. In diesem Kapitel soll eine weitere Methode dargestellt werden, mit deren Hilfe der Anteil des Bluts (regionales Blutvolumen) oder der Volumenanteil, der nicht in Zellen eingeschlossen ist (Extrazellulärvolumen), bestimmt werden kann. Diese Parameter können weitere Hinweise auf den Zustand des untersuchten Gewebes bieten. Die in diesem Kapitel gezeigten Ergebnisse wurden auf Konferenzen vorgestellt (84, 130)

6.1. Einleitung

Wie in Kapitel 4.1.1 dargelegt, wird das Gewebe in einem typischen Voxel von Blutgefäßen durchlaufen. Während sich größere Blutgefäße mit Hilfe der Bildgebung auflösen lassen, sind die Kapillaren auf Grund ihrer Größe nicht getrennt vom Gewebe darstellbar. Ein Voxel besteht also aus mehreren Teilvolumina, deren Magnetisierung sich jeweils anders verhalten kann. Das Gesamtsignal wird durch die Magnetisierung aller Teilvolu-

mina beeinflusst. Durch Gabe von Kontrastmitteln, die nur das Relaxationsverhalten in Teilvolumina beeinflussen, lässt sich der Anteil dieser Volumina innerhalb eines Voxels ermitteln.

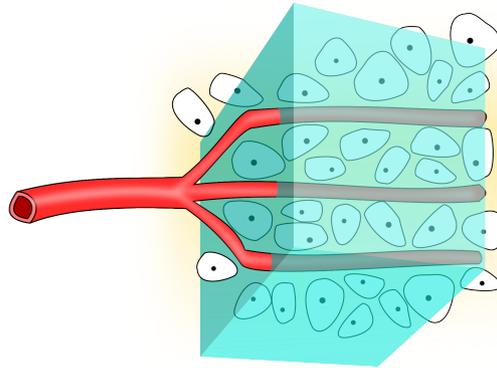


Abbildung 6.1.: Darstellung eines Voxels mit Kapillaren, Zellen und extrazellulärer Matrix (nicht maßstabsgetreu).

In Abbildung 6.1 ist ein Voxel mit Kapillargefäßen, Zellen und extrazellulärer Matrix dargestellt. Der Volumenanteil, der nur die Gefäße beinhaltet, wird als regionales Blutvolumen (RBV), das gesamte Volumen außerhalb der Zellen als das Extrazellulärvolumen bezeichnet. Beide diese Volumenanteile sind klinisch relevant. So wird chronische kardiale Dysfunktion mit Veränderungen in der Mikrozirkulation in Verbindung gebracht. Deshalb ist zusätzlich zur Messung der Perfusion auch die Messung des regionalen Blutvolumens eine wichtige Voraussetzung für die Untersuchung von potentieller pathophysiologischer Bedeutung von Störungen in der Mikrozirkulation für progressive kardiale Dysfunktion (131, 132).

Als Fibrose wird die krankhafte Vermehrung von Bindegewebe in Organen bezeichnet. Hierbei verhärtet sich das Gewebe, was beim Herzmuskel mit einer Verringerung der Funktion einhergehen kann. Fibrose wird im Herzen von einer Vielzahl von Erkrankungen hervorgerufen, wie z.B. Kardiomyopathie und Myokardinfarkt. Während starke lokale Fibrose, wie sie bei der Narbenbildung auftritt, mit Hilfe der late gadolinium enhancement Technik (133) einfach sichtbar gemacht werden kann, war die diffuse Fibrose lange für bildgebende Methoden unsichtbar. Der Goldstandard zur Messung von diffuser

Fibrose ist die Biopsie. Am Herzmuskel ist eine solche invasive Methode allerdings risikoreich und stark von der jeweiligen Stichprobe abhängig, da nur kleine Gewebestücke entnommen werden können (134).

Es wird angenommen, dass bei diesen Erkrankungen Zellen verletzt werden. Diese jetzt zur Extrazellulärmatrix geöffneten Zellen sind dann auch für Kontrastmittel zugänglich, die sonst die Zellwand nicht durchdringen können. Eine Erhöhung des Extrazellulärvolumens kann also ein Maß für diffuse Fibrose darstellen (135).

6.2. Grundlagen

In diesem Unterkapitel soll zunächst das zur Volumenquantifizierung verwendete Zwei-Kompartimente-Modell dargestellt und danach die Anwendung auf die Quantifizierung des Gewebeparameter ECV und RBV erklärt werden.

6.2.1. Zwei-Kompartimente-Modell

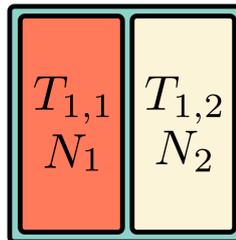


Abbildung 6.2.: Darstellung eines Voxels mit zwei Kompartimenten. In jedem Kompartiment gibt es N_i Spins mit einer T_1 -Zeit $T_{1,i}$.

Wenn sich in einem Voxel mehrere Kompartimente befinden, beeinflussen diese das Signal des Voxels. Wenn diese Kompartimente vollständig voneinander getrennt wären, würde sich das Signal der Teilkompartimente addieren. Wenn man also die T_1 -Kurve abtasten würde, würde sich ein multi-exponentieller Verlauf ausprägen. Innerhalb des von uns betrachteten Gewebes ist jedoch ein Austausch von Spins zwischen den Kompartimenten möglich. Wenn dieser Austausch schnell ist, erhält man eine effektive T_1 -Zeit, die abhängig von der Kompartimentgröße und den jeweiligen T_1 -Zeiten der Kompartimente ist. Schneller Austausch bedeutet hier wieder, dass die Spins sehr viel kürzer als

die T_1 -Zeit in einem Kompartiment verweilen. Für die gemessene, effektive T_1 -Zeit in einem Zwei-Kompartimente-Modell wurde folgender Ausdruck gefunden (136, 137):

$$\frac{1}{T_1} = \frac{N_1}{N_1 + N_2} \cdot \frac{1}{T_{1,1}} + \frac{N_2}{N_1 + N_2} \cdot \frac{1}{T_{1,2}} \quad (6.1)$$

Hierbei steht N_i jeweils für die Anzahl der Spins im i -ten Kompartiment und $T_{1,i}$ jeweils für deren T_1 -Zeit. Wenn die Dichte der Spins in beiden Kompartimenten gleich ist, gilt für einen Volumenanteil V folgende Beziehung (138):

$$V = \frac{V_1}{V_1 + V_2} \approx \frac{N_1}{N_1 + N_2}. \quad (6.2)$$

Für bessere Lesbarkeit der Gleichungen wird im Folgenden statt der T_1 -Zeit die entsprechende Relaxivität $R_{1,i} = 1/T_{1,i}$ verwendet. Hiermit lässt sich (6.1) umschreiben zu:

$$R_1 = V \cdot R_{1,1} + (1 - V) \cdot R_{1,2}. \quad (6.3)$$

Durch Gabe eines T_1 -Kontrastmittels, welches z.B. nur die T_1 -Zeit des ersten Kompartiments beeinflusst, kann man den Volumenanteil V ermitteln:

$$\text{vor} \quad R_{1,vor} = V \cdot R_{1,1,vor} + (1 - V) \cdot R_{1,2} \quad (6.4)$$

$$\text{nach} \quad R_{1,nach} = V \cdot R_{1,1,nach} + (1 - V) \cdot R_{1,2} \quad (6.5)$$

$$\text{Differenz} \quad V = \frac{R_{1,nach} - R_{1,vor}}{R_{1,1,nach} - R_{1,1,vor}} = \frac{\Delta R_1}{\Delta R_{1,1}} \quad (6.6)$$

6.2.2. RBV und ECV

Damit der Formalismus für die Bestimmung von regionalem Blutvolumen und extrazellulärem Volumen verwendet werden kann, müssen zwei Annahmen gelten:

- Für die Beziehung (6.2) muss gelten, dass die Spindichte im Blut und im Gewebe ähnlich ist. Dies wurde in (139, 140) gezeigt.
- Die Austauschrate muss der Bedingung des schnellen Austauschs genügen. Eine Abschätzung des unterem Limits der Austauschrate wurde in (141) mit Hilfe von

isolierten, perfundierten Rattenherzen gefunden. Es wurde hier eine maximale Lebenszeit eines Wassermoleküls von 150 ms innerhalb der Kapillaren gefunden.

Je nachdem, welcher der Volumenanteile gemessen werden soll, wird ein Kontrastmittel benötigt, das genau diesen Anteil erreichen kann. Es wird eine T_1 -Karte vor und nach Gabe des Kontrastmittels erzeugt und damit für jeden Voxel ΔR_1 bestimmt. Darüber hinaus wird noch $\Delta R_{1,1}$ benötigt. Hierfür werden Voxel selektiert, von denen bekannt ist, dass sie nur das Kompartiment mit der Relaxivität $R_{1,1} = R_{1,Blut}$ enthalten. Hierfür können bei RBV- und ECV-Messungen die Voxel im linken Ventrikel herangezogen werden.

Aus Gleichung (6.6) wird dann also für den k -ten Voxel jeweils:

$$RBV(k) = \frac{R_{1,nach}(k) - R_{1,vor}(k)}{R_{1,Blut,nach} - R_{1,Blut,vor}} = \frac{\Delta R_1(k)}{\Delta R_{1,Blut}} \quad (6.7)$$

$$ECV(k) = \frac{R_{1,nach}(k) - R_{1,vor}(k)}{R_{1,Blut,nach} - R_{1,Blut,vor}} = \frac{\Delta R_1(k)}{\Delta R_{1,Blut}} \quad (6.8)$$

Als Kontrastmittel für die ECV-Messungen kommt gewöhnlich Gd-DTPA zum Einsatz. Für die Messung des RBV wird ein Kontrastmittel benötigt, das das Gefäßsystem nicht verlassen kann. Dafür wird Gd-DTPA an Polylysin oder Albumin gebunden (132). Bei allen RBV-Messungen in dieser Arbeit wurde ein an Albumin gebundenes Kontrastmittel verwendet (Konzentriertes Galbumin (100 mg/ml), BioPAL, Worcester, Ma 01603, USA).

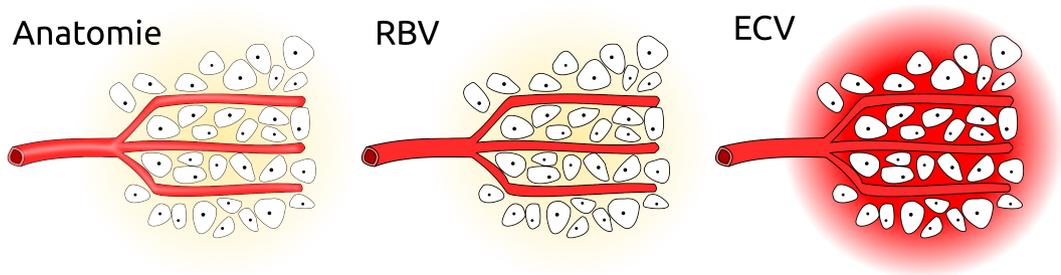


Abbildung 6.3.: Darstellung der Anatomie und der beiden Teilvolumina, RBV und ECV. Die rote Markierung zeigt den relevanten Anteil, der jeweils für die entsprechenden Kontrastmittel zugänglich ist.

6.2.3. Korrekturen

Bislang wurde angenommen, dass das Blut im Ventrikel die gleichen Eigenschaften besitzt wie im Gewebe. Tatsächlich ist dies jedoch nicht der Fall. Das Blut besteht nicht nur aus Plasma, sondern auch aus Hämatokrit. Als Hämatokrit bezeichnet man den Anteil der Erythrozyten am Blut. Da die Erythrozyten ca. 99% des Zellvolumens im Blut darstellen, wird das Hämatokrit im Folgenden mit dem Zellvolumen im Blut gleichgesetzt (142). Dieses Volumen ist weder dem intravasalen Kontrastmittel, das für die RBV-Messung eingesetzt wird, noch dem extravasalen Kontrastmittel der ECV-Messung zugänglich.

In (143) konnte gezeigt werden, dass der Hämatokritanteil in den Kapillaren (hct_{Kap}) geringer ist als der im Ventrikel (hct_{Vent}). Für das Verhältnis des Plasmavolumens in der Kapillare im Vergleich zum Ventrikel wurde folgendes Verhältnis bestimmt:

$$\frac{1 - hct_{Kap}}{1 - hct_{Vent}} \approx 1,34. \quad (6.9)$$

Hiermit lässt sich das RBV korrigieren (132):

$$RBV(k)_{korr} = RBV(k) \cdot \frac{1 - hct_{Vent}}{1 - hct_{Kap}}. \quad (6.10)$$

In der Literatur wird die Gleichung für das Extrazellulärvolumen analog dazu korrigiert (144):

$$ECV(k)_{korr} = ECV(k) \cdot (1 - hct_{Vent}). \quad (6.11)$$

Hierbei wird angenommen, dass nur das Hämatokrit im Ventrikel eine Rolle spielt, da im extrazellulären Volumen kein Hämatokrit vorhanden ist. Für den Hämatokritanteil im Blut gilt für Ratten und Mäuse $hct_{Vent} \approx 0,4$.

6.3. Messungen

Wie in den Grundlagen erklärt, wird zur Quantifizierung nur die T_1 -Zeit vor und nach Gabe des Kontrastmittels benötigt. Die Messung wird also mit Hilfe der im Kapitel 3. T_1 -Quantifizierung vorgestellten Methode durchgeführt.

6.3.1. RBV

Zunächst wird eine Messung des regionalen Blutvolumens an einer gesunden Maus (♀ NMRI, Charles River) gezeigt. Als Kontrastmittel kam im Verhältnis 1:1 mit Wasser verdünntes Galbumin zum Einsatz. Die Messparameter waren wie folgt: Drei Messungen mit jeweils FOV $30 \times 20 \text{ mm}^2$, Akquisitionsmatrixgröße 128×84 , Schichtdicke 1,5 mm, $T_R/T_E = 1,8/3,9 \text{ ms}$, 16 Inversionen (Inversionspulsdauer 2,8 ms) mit 2500 Auslesepulsen. Nach der ersten Messung wurden $40 \mu\text{l}$, und nach der zweiten Messung $30 \mu\text{l}$ Kontrastmittel verabreicht. Insgesamt ergibt sich eine Dosis von $330 \mu\text{g/g}$ Körpergewicht.

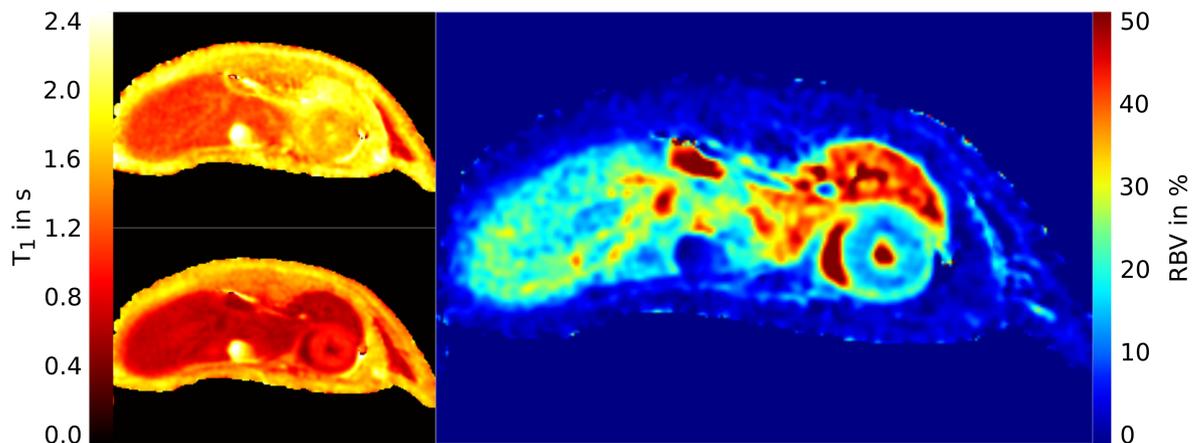


Abbildung 6.4.: Ergebnisse der RBV-Messung an einer Maus. Links: T_1 -Karte vor (oben) und nach Gabe (unten) von Gd-DTPA Albumin. Rechts: RBV.

Das Verhältnis $\Delta R_1/\Delta R_{1,Blut}$ wurde durch einen Linearfit bestimmt. In Abbildung 6.4 ist eine T_1 -Karte vor und eine nach Gabe von Galbumin zusammen mit der dazugehörigen RBV-Karte dargestellt. Als mittleres RBV wurde bei dieser Messung im Myokard ein Wert von $\text{RBV} = (14,6 \pm 1,8) \%$ ermittelt.

6.3.2. ECV

In diesem Unterkapitel wird die ECV-Messung an Mäusen demonstriert. Hierfür wurden vier gesunde Mäuse gemessen (σ , black six, Charles River). Da das verwendete Gd-DTPA Kontrastmittel nur eine kurze Verweildauer im Gewebe hat, bis es von den Nieren ausgeschieden wird, wurde hier anders als bei der RBV-Messung vorgegangen. Statt der Messung einzelner Karten vor und nach Gabe des Kontrastmittels wurde kontinuierlich T_1 gemessen, wie in Kapitel 3.4.4 dargestellt. Die verwendeten Messparameter hierfür waren identisch mit denen der RBV-Messung bis auf die Anzahl der Inversionen. Deren Anzahl wurde so gewählt, dass ein Großteil des Auswaschvorgangs aufgenommen werden konnte. Als Kontrastmittel kam Gd-DTPA zum Einsatz. Nach der Aufnahme von 32 Inversionen, wurde während der Messung eine Dosis von $150 \mu\text{mol/kg}$ Körpergewicht Kontrastmittel verabreicht. Um die Konzentration des Kontrastmittels aufrecht zu erhalten und damit eine gute Qualität der T_1 -Karten zu gewährleisten, wurde sofort im Anschluss noch eine Dosis von $31,8 \mu\text{l}$, mittels einer Perfusorpumpe über 15 min verabreicht. Danach wurde der Auswaschvorgang gemessen. Für die Auswertung wurde wieder manuell ein ROI innerhalb des linken Ventrikels gezogen, um einen mittleren T_1 -Wert im Blut zu bestimmen und damit wiederum mit Hilfe der Gleichung (6.8) ECV-Werte für jeden Voxel zu bestimmen und anschließend mit Gleichung (6.11) zu korrigieren. Hierfür wurde jeweils ein typischer Hämatokritwert von 40% angenommen (144). Die entstandenen ECV-Karten sind in Abbildung 6.5 dargestellt. Anschließend wurde wieder der Median des ECV innerhalb eines ROIs, das das gesamte Myokard um den linken Ventrikel umfasst, ermittelt. Die so ermittelten Werte sind in Tabelle 6.1 aufgelistet.

Tier	Gewicht in g	ECV in %
H1 σ	21	$23,4 \pm 1,7$
H2 σ	21	$19,2 \pm 1,6$
H3 σ	21	$27,0 \pm 1,8$
H4 σ	22	$22,7 \pm 2,0$
Gruppe	21	$23,1 \pm 3,2$

Tabelle 6.1.: Median \pm MAD des ECV über das gesamte Myokard für Tiere H σ 1-4 und das Gruppennittel zusammen mit der Standardabweichung.

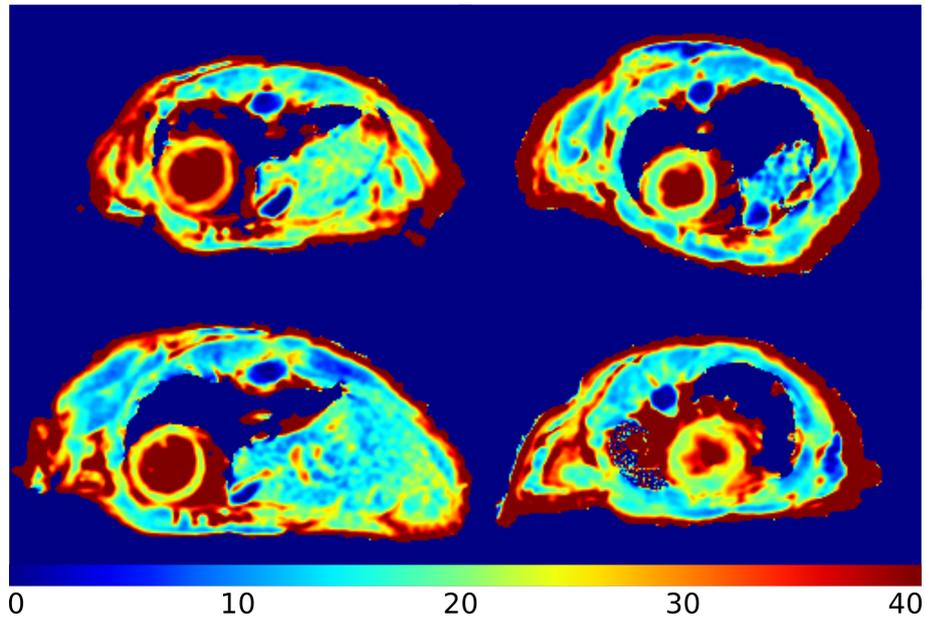


Abbildung 6.5.: ECV-Karten von vier Mäusen in %

6.3.3. Diskussion Messergebnisse

Die gemessenen ECV-Werte stimmen gut mit bereits veröffentlichten Werten für Kleintiere überein. So wurde in (144) ein mittlerer Wert von $(22 \pm 2)\%$ für vier Wochen alte Mäuse gemessen. Der gemessene RBV-Wert liegt leicht über den in Ratten mit der gleichen Methode gemessenen Werten von $(11,7 \pm 0,6)\%$ (132) und im Rahmen des Wertes aus First-Pass-Messungen $(13,6 \pm 3,2)\%$ (132), jedoch relativ deutlich über Werten von ca. 10%, die mit nicht-MRT-Methoden ermittelt wurden (96, 145). Die Abweichung ist in erster Linie durch das verwendete Anästhetikum zu erklären. Isofluran bewirkt eine Erweiterung der Gefäße (Vasodilatation) (146).

Wie im Kapitel 6.2.3 beschrieben, wird davon ausgegangen, dass im Extrazellulärvolumen kein Hämatokrit vorkommt. Darum wird in der Gleichung (6.11) für die Hämatokritkorrektur nur der Hämatokritanteil im Ventrikel verwendet. Anhand der Messungen ist jedoch zu sehen, dass das regionale Blutvolumen, das ein Teilvolumen des extrazellulären Volumens darstellt, einen erheblichen Anteil daran hat. Auf Grund dessen sollte die Gleichung für die Korrektur des Extrazellulärvolumens verändert werden, um den Anteil des Hämatokrit im Kapillarblut zu berücksichtigen.

6.4. Erweiterte ECV-Korrektur

Um den Hämatokritanteil des regionalen Blutvolumens im Extrazellularvolumen zu berücksichtigen, wird analog zur Gleichung (6.10) eine Gleichung aufgestellt, die außer dem Hämatokritanteil im Ventrikel auch den Anteil im ECV berücksichtigt:

$$ECV_{RBV} = ECV \cdot \frac{1 - hct_{vent}}{1 - hct_{eff}} \quad (6.12)$$

Für den effektiven Hämatokritanteil im Extrazellularvolumen hct_{eff} gilt dann:

$$hct_{eff} = hct_{Kap} \cdot \frac{RBV_{korr}}{ECV} \quad (6.13)$$

Hierbei wird einfach der Hämatokritwert in den Kapillaren verwendet und mit dem Anteil gewichtet, den das regionale Blutvolumen RBV_{korr} am ECV hat. Für diese Korrektur wird also der Wert des regionalen Blutvolumens RBV_{korr} benötigt.

Der relative Unterschied zwischen dem ECV_{korr} mit der einfachen Korrektur (6.11) und dem ECV_{RBV} mit erweiterter Korrektur ist also:

$$\frac{ECV_{korr}}{ECV_{RBV}} = 1 - hct_{Kap} \cdot \frac{RBV_{korr}}{ECV} \approx 0,2 \cdot \frac{0,2}{0,1} \approx 0,9 \quad (6.14)$$

Für typische Werte ($hct_{Kap} \approx 0,2$; $hct_{vent} \approx 0,4$; $RBV_{korr}/ECV \approx 0,5$) ergibt sich ohne diese Korrektur also eine Überschätzung des ECV um rund 10%.

Durch die für diese Korrektur benötigten Messungen von RBV_{korr} als auch von ECV ergibt sich zusätzlich die Möglichkeit, das extrazelluläre-extravaskuläre Volumen (ECEVV) zu bestimmen:

$$ECEVV = ECV_{RBV} - RBV_{korr}. \quad (6.15)$$

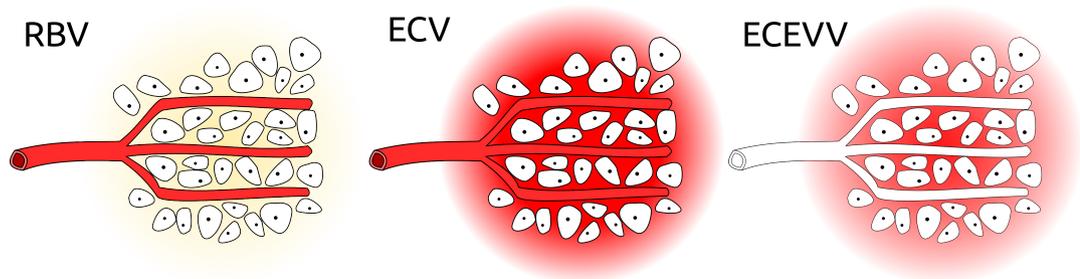


Abbildung 6.6.: Das extrazelluläre-extravaskuläre Volumen ergibt sich als Differenz zwischen dem ECV und dem RBV. Das jeweilige Volumen ist rot markiert.

6.5. Messung zur erweiterten Korrektur und ECEVV

Um die Durchführbarkeit einer ECEVV-Messung zu demonstrieren, wurde an einer gesunden Ratte die ECV- und RBV-Messung direkt hintereinander durchgeführt. Hierfür wurde die in Kapitel 3 beschriebene Methode verwendet (Globaler 8 ms Inversionspuls gefolgt von 2500 Auslesepulsen, Echozeit: 1,8 ms, Repetitionszeit: 3,9 ms). Durch Verwendung eines zweilumigen Katheters wurde die Gabe von je einem extravasierenden und einem intravasalen Kontrastmittel im Scanner möglich. Die Auswertemethode wurde so angepasst, dass sie auch unvollständige Messungen auswerten kann, um während der Messung kontinuierlich T_1 -Karten erzeugen zu können.

Nach Aufnahme der Grundlinie (32 Inversionen) wurde während der Messung das extravasierende Kontrastmittel verabreicht. Durch die Erzeugung von T_1 -Karten während der Messung konnte festgestellt werden, wann das extravasierende Kontrastmittel ausgewaschen wurde. Daraufhin wurde das intravasale Kontrastmittel in drei Dosen verabreicht und dazwischen wurden wieder jeweils 32 Inversionen akquiriert. Mithilfe dieser Messung lassen sich dann wie in Kapitel 6.3.2 bzw. 6.3.1 die ECV- und RBV-Karten erzeugen. Das Ergebnis der Messung an der gesunden Ratte ist in Abbildung 6.7 dargestellt.

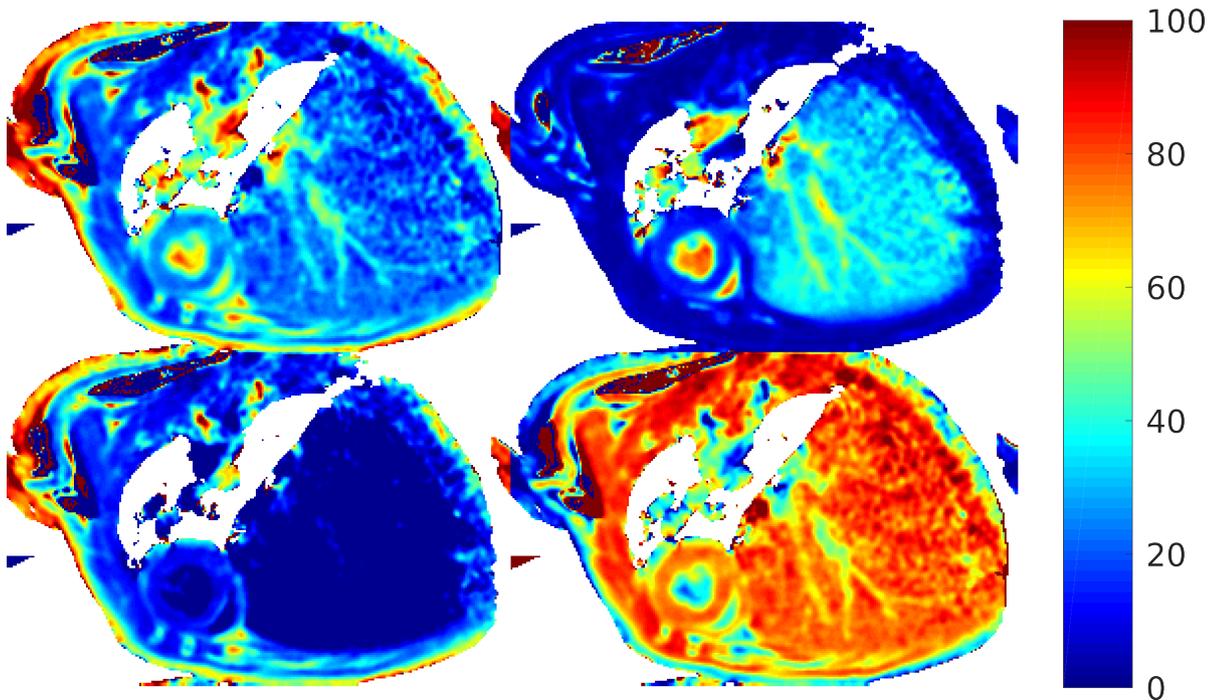


Abbildung 6.7.: Darstellung einer ECV_{RBV} - (oben links), RBV- (oben rechts), ECEVV- (unten links) und Zellvolumen- (unten rechts) Karte an einer gesunden Ratte. Alle Werte sind in % aufgetragen.

6.6. Diskussion

In diesem Kapitel wurden Messungen für das regionale Blutvolumen und das Extrazellulärvolumen gezeigt. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die übliche Hämatokritkorrektur in Kleintieren, wo der regionale Blutvolumenanteil sehr hoch ist, zu einer Überschätzung des Extrazellulärvolumens führt. Eine neue Korrektur wurde vorgeschlagen, um diesen Effekt zu berücksichtigen. Da für diese Korrektur des Extrazellulärvolumenanteils das regionale Blutvolumen benötigt wird, wurde eine gemeinsame Messung beider Parameter an der Ratte demonstriert. Zusätzlich zur besseren Korrektur des Hämatokritanteils ermöglicht die gemeinsame Messung auch die Messung des extravaskulären-extrazellulären Volumenanteils ECEVV.

Das vorgeschlagene Protokoll konnte erfolgreich durchgeführt werden. Trotzdem ist das Protokoll in der beschriebenen Form auf Grund der extrem langen Messdauer (~ 2 h) nicht gut für Studien an Tieren, insbesondere an kranken Tieren, geeignet. Zusätzlich

werden zur Gabe von zwei Kontrastmitteln entweder zweilumige Katheter oder zwei Zugänge nötig. Dies schließt die Anwendung bei Mäusen aus. In Zukunft soll die Messung mit einem Gemisch beider Kontrastmittel durchgeführt werden. Hiermit lässt sich sowohl die Messzeit verringern als auch das Problem der zwei Zugänge lösen. Die Vorgehensweise würde sich dann so ändern, dass man nach Aufnahme der Grundlinie das Kontrastmittelgemisch verabreicht und dann den Auswaschprozess des extravasierenden Kontrastmittels misst. Aus den während des Auswaschprozesses aufgenommenen Daten lässt sich das ECV extrahieren. Aus den Messwerten, die vor der Gabe des Kontrastmittelgemischs aufgenommen werden, und denen nach Abschluss des Auswaschvorgangs des extravasierenden Kontrastmittels lässt sich entsprechend das RBV bestimmen. Um nicht zu kurze T_1 -Zeiten zu erreichen, muss für dieses Vorgehen die Menge an extravasierendem Kontrastmittel reduziert werden, was wiederum die verfügbare Dynamik für die ECV-Bestimmung reduziert. In Vorversuchen konnte allerdings gezeigt werden, dass auch die reduzierte Dynamik ausreicht, um akzeptable ECV-Karten zu erzeugen (147). Dieser Ansatz konnte im Rahmen der Arbeit nicht mehr etabliert werden, soll aber in zukünftigen Arbeiten weiter verfolgt werden.

KAPITEL 7

Neue Methode zur Darstellung von chemischen Austauschprozessen in der MRT

Die Entdeckung des chemischen Austausch-Kontrasts hat der MRT neue Möglichkeiten eröffnet: Substanzen mit chemischem Austausch können damit in sehr kleinen Mengen selektiv detektiert werden. Dadurch ist es möglich, mehrere Kontrastmittel oder endogene Substanzen gezielt zu messen, ohne die normale Bildgebung zu beeinflussen. In diesem Kapitel wird eine Methode zur Messung von chemischen Austausch-Kontrasten vorgestellt, die weitere neue Möglichkeiten eröffnet. Die gezeigten Ergebnisse sind bislang unveröffentlicht, die Methode wurde jedoch als Patent angemeldet und eine Veröffentlichung eingereicht.

7.1. Einleitung

Von chemischem Austausch wird gesprochen, wenn zum Beispiel ein Wasserstoffkern eines freien Wassermoleküls durch den eines anderen Moleküls ersetzt wird. Der Kern erfährt in beiden Molekülen jeweils eine andere Resonanzfrequenz. Bereits im Jahr 1963 wurde von Forsén und Hoffman (16) der Effekt des chemischen Austauschs in der MR

beschrieben. Hierbei wurde die Magnetisierung der Protonen in einer niedrig konzentrierten, in Wasser gelösten Substanz mit Hilfe eines starken, schmalbandigen B_1 -Feldes verringert, das direkt für diese Substanz resonant war. Durch den Austausch der Protonen aus der Substanz mit den Protonen im Wasser kommt es bei anschließender Aufnahme des Wassersignals zu einer Verringerung der Signalstärke. Dieser Effekt wurde im Jahr 2000 wieder aufgegriffen (148) und stieß seitdem unter dem Namen CEST (Chemical Exchange Dependent Saturation Transfer)¹ auf großes Interesse (149). Die Sensitivität des CEST-Kontrasts liegt deutlich über der, die mit direkter Messung der Substanz erreichbar ist. Dies ist dadurch zu begründen, dass die Stellen in der niedrig konzentrierten Substanz, an denen Protonen austauschen, mehrfach zur Signalverringerng beitragen können. Im Gegensatz zu T_1 - und T_2 -basierten Kontrasten werden die entsprechenden Resonanzen der CEST-Agens frequenzselektiv angeregt. Es ist also möglich, mehrere Agenzien in einer Probe zu untersuchen. Im Gegensatz zu T_1 - und T_2 -Kontrastmitteln haben CEST-Agenzien im Allgemeinen nur schwache Auswirkungen auf die Relaxationszeiten. Das heißt, auch nach Gabe der CEST-Agenzien sind noch von ihnen unbeeinflusste Messungen möglich. Darüber hinaus profitieren CEST-Methoden von hohen Feldern, während Kontrastmittel, die auf die Relaxivität einwirken, bei höheren Feldern geringere Auswirkungen zeigen (150). Zusätzlich zu exogenen Kontrastmitteln gibt es auch zahlreiche endogene Stoffe, die chemischen Austausch zeigen. Diese können von hoher praktischer Bedeutung sein, da z.B. verschiedene Tumore typische Abweichungen in ihren Stoffwechselprodukten aufweisen (151, 152).

Die Summe dieser Eigenschaften kann das hohe Interesse an auf chemischem Austausch beruhenden Methoden begründen (153). Da die bislang beschriebenen CEST-Methoden das Signal verringern, also einen negativen Kontrast erzeugen, werden im Allgemeinen Vergleichsbilder ohne eine entsprechende Präparation aufgenommen, um durch Differenzbildung einen positiven und quantifizierbaren CEST-Kontrast zu erhalten.

In diesem Kapitel wird eine neue Methode vorgestellt, die auch chemisch austauschende Protonen als Grundlage ihres Kontrastes verwendet. Wie bei der CEST-Methode kann die Sensitivität durch Akkumulation im Wasserpool gesteigert werden, allerdings erzeugt die Methode direkt einen positiven Kontrast.

¹In der ersten Veröffentlichung in der von CEST gesprochen wird (148) steht CEST für Chemical Exchange Dependent Saturation Transfer. In späteren Veröffentlichungen wird meist auf *dependent* verzichtet.

7.2. Grundlagen

In diesem Unterkapitel werden die physikalischen Grundlagen und die gängige Methode zur Messung von chemischem Austausch beschrieben. Zusätzlich wird die der neu entwickelten Methode zugrunde liegende Stimulierte-Echo-Sequenz erläutert. Hierbei orientiert sich die Darstellung an (154, 155).

7.2.1. Chemische Verschiebung

Die chemische Verschiebung δ entspricht dem relativen Abstand der Resonanzfrequenz ω_1 eines Kerns zu einer Basisfrequenz ω_{ref} (156, 157):

$$\delta = \frac{\omega_1 - \omega_{ref}}{\omega_{ref}} \times 10^6. \quad (7.1)$$

Die chemische Verschiebung ist damit unabhängig vom Magnetfeld B_0 definiert und wird in Millionstel (parts per million: ppm) angegeben. Als Kern werden in dieser Arbeit immer der Wasserstoffkern und als Basisfrequenz entsprechend die Resonanzfrequenz der Wasserstoffkerne im freien Wassermolekül verwendet.

Die chemische Verschiebung entsteht durch die unterschiedliche Elektronendichte in der Umgebung der Kerne. Die Elektronen führen zu einer Abschirmung des Kerns, d.h. der Kern erfährt ein geringeres Magnetfeld. Auf Grund der hohen Molekularbewegung in Flüssigkeiten werden anisotrope Abschirmungen statistisch gemittelt und die chemische Verschiebung kann hier als skalare Größe definiert werden. Das Sauerstoffatom in H_2O besitzt eine hohe Elektronegativität. Das hat zur Folge, dass in vielen anderen Molekülen die abschirmende Wirkung der Elektronen größer ist und der Kern damit ein schwächeres Feld erfährt.

Bei der Bildgebung kann die chemische Verschiebung zu Artefakten führen. Beispielsweise kann bei MR-Sequenzen mit Frequenzkodierung Fett verschoben gegenüber der Wasserverteilung im Bild dargestellt werden.

7.2.2. Chemischer Austausch und Zwei-Pool-Modell

Zur Beschreibung des chemischen Austauschs wird ein Zwei-Pool-Modell verwendet. Die Protonen im freien Wasser sind hier in Pool A, die an Makromoleküle gebundenen Pro-

tonen stellen Pool B dar. Für dieses Modell wurde von McConnell eine Modifikation für die Blochgleichung vorgeschlagen (158). Für die Magnetisierung der beiden Pools kann geschrieben werden:

$$\frac{d\mathbf{M}_A}{dt} = \gamma\mathbf{M}_A \times \mathbf{B} - \frac{1}{T_{1,A}}(\mathbf{M}_A - \mathbf{M}_{0,A}) + k_{ex}(\mathbf{M}_B - \mathbf{M}_A) \quad (7.2)$$

$$\frac{d\mathbf{M}_B}{dt} = \gamma\mathbf{M}_B \times \mathbf{B} - \frac{1}{T_{1,B}}(\mathbf{M}_B - \mathbf{M}_{0,B}) + k_{ex}(\mathbf{M}_A - \mathbf{M}_B). \quad (7.3)$$

Diese gekoppelten Differentialgleichungen werden als Bloch-McConnell-Gleichungen bezeichnet. Der neu eingeführte Austauschterm gibt die Magnetisierung an, die mit einer Austauschrate k_{ex} jeweils von einem Pool in den anderen tauscht. Die Austauschrate kann auch als die inverse mittlere Lebenszeit in einem Pool angesehen werden.

7.2.3. Chemical-Exchange-Saturation-Transfer

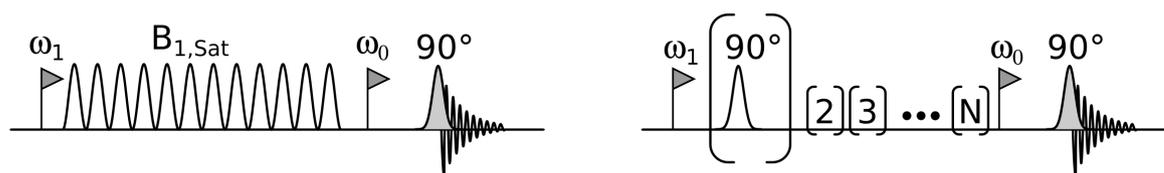


Abbildung 7.1.: Darstellung einer CEST-Methode. Links: Sättigung durch dauerhaft angeschaltetes B_1 -Feld. Rechts: Sättigung durch wiederholtes Ausspielen von frequenzselektiven HF-Pulsen. Die Fähnchen symbolisieren den Zeitpunkt, zu dem die entsprechende Sendefrequenz gesetzt wird. Der 90°-Puls zusammen mit dem FID stellt ein mögliches Experiment dar. An dieser Stelle kann stattdessen ein beliebiges Bildgebungsexperiment ausgeführt werden.

CEST ist die gebräuchlichste Methode zur Darstellung von chemischem Austausch. Hierbei wird die Magnetisierung des austauschenden Pools durch Einstrahlen eines konstanten B_1 -Feldes oder einer Reihe von frequenzselektiven Pulsen (bei chemischer Verschiebung δ_1 gegenüber ω_0) gesättigt. Auf Grund des chemischen Austauschs wird die so präparierte Magnetisierung in den freien Wasserpool transferiert. Wegen des zufälligen Zeitpunktes, an dem der Austausch stattfindet, ist die übertragene Magnetisierung

nicht kohärent. Statt einer Anregung entsteht so also nur eine Reduktion der zur Verfügung stehenden longitudinalen Magnetisierung. Deshalb wird von Sättigungsübertrag (Saturation Transfer) gesprochen. Wenn jetzt also ein normales MR-Experiment auf dem Wasserpool (bei ω_0) durchgeführt wird, ist das Signal verringert. Um zu einem positiven CEST-Kontrast zu kommen, muss ein Vergleichsbild erzeugt werden. Hierbei wäre die Aufnahme eines Bildes ohne die Vorbereitung denkbar. Allerdings kommt in der Praxis meist ein Bild mit einer Vorbereitung bei $-\delta_1$ zum Einsatz. Mit dieser symmetrischen Aufnahme zweier Signale wird eine Überschätzung des CEST-Kontrasts durch Effekte, die zu einer symmetrischen Linienverbreiterung des freien Wasserpeaks führen (z.B. Magnetisierungstransfer (159)) vermieden.

Durch Variation der Frequenz des Vorbereitungsmoduls lassen sich die sogenannten z-Spektren erzeugen. Wenn entsprechend die Anteile des Spektrums auf einer Seite des Wasserpeaks von denen der anderen Seite abgezogen werden, spricht man vom asymmetrischen Spektrum. Dies wird insbesondere benötigt, um Peaks nahe der Wasserlinie identifizieren zu können (160).

7.2.4. Das stimulierte Echo

Stimulierte Echos (STE) entstehen, wenn drei oder mehr Pulse zum Einsatz kommen. STE-Methoden sind durch ihre drei Pulse und Zeitintervalle sehr vielseitig einsetzbar (154, 155, 161). Abbildung 7.2 zeigt ein Diagramm der STE-Sequenz und in Abbildung

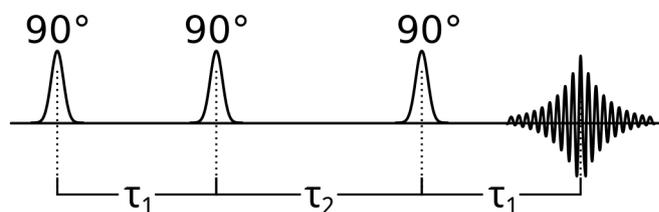


Abbildung 7.2.: Abbildung einer stimulierten Echo-Sequenz. Der Abstand der ersten beiden Pulse bestimmt den Abstand des stimulierten Echos vom dritten Puls.

7.3 ist der Magnetisierungsverlauf vereinfacht dargestellt (20). Der erste Puls bringt Magnetisierung in die Transversalebene (i). Die Magnetisierung kann im Zeitintervall

τ_1 dephasieren (ii). Danach wird die Magnetisierung durch einen weiteren Puls weiter gedreht. Die Dephasierung wird in die Magnitude der longitudinalen Magnetisierung übertragen (iii). Ein dritter Puls ist jetzt in der Lage, die Magnetisierung abermals in die Transversalebene zu kippen (v). Die in der longitudinalen Richtung gespeicherte Phase kann jetzt rephasieren und es kommt zum stimulierten Echo nach der Zeit τ_1 (vi).

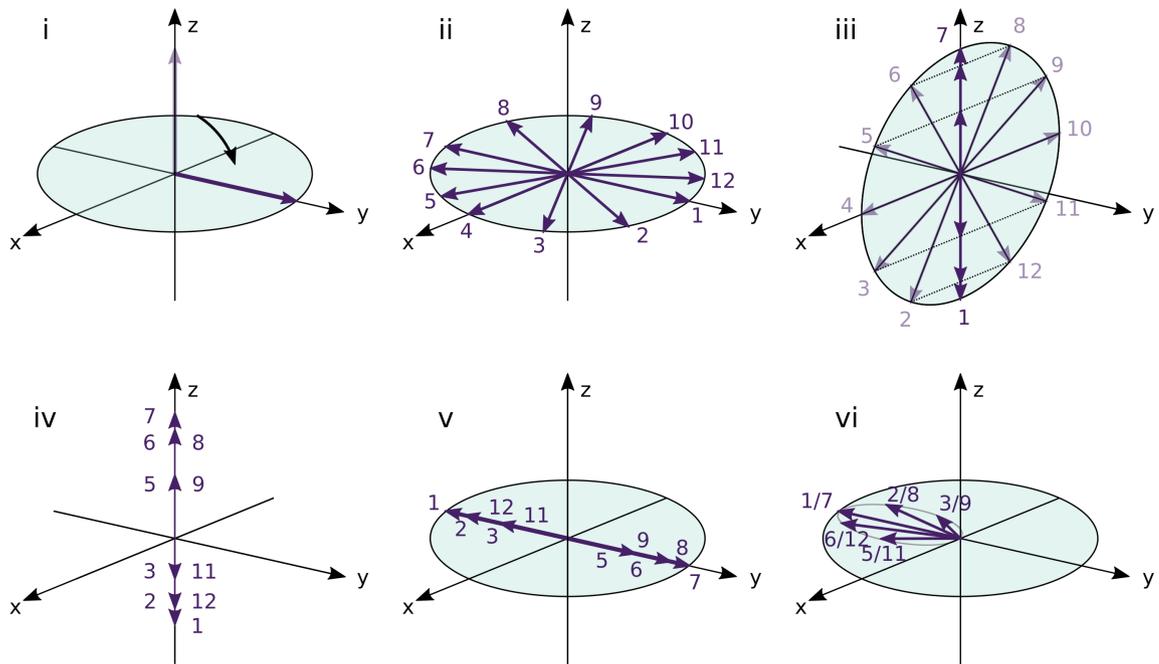


Abbildung 7.3.: **i:** Die Magnetisierung wird aus der z-Richtung in die Transversalebene gedreht. **ii:** Im Anschluss wird vollständige T_2^* -Dephasierung abgewartet. Die dephasierete Magnetisierung wird durch zwölf Vektoren, deren Summe 0 ergibt, dargestellt. **iii:** Durch den zweiten Puls nach der Zeit τ_1 wird die dephasierete Magnetisierung weiter in die zx-Ebene gedreht. **iv:** Durch T_1 -Relaxation werden die Magnetisierungsvektoren mit positiver z-Komponente größer und die mit negativer z-Komponente kleiner. Dieser Effekt wird in den darauf folgenden Bildern nicht dargestellt. **v:** Der letzte Puls dreht die Magnetisierung abermals in die Transversalebene. **vi:** Nach Abwarten von τ_1 rephasiert die Magnetisierung wieder und es kommt zum stimulierten Echo.

Wenn τ_1 ausreichend lang ist, dass die Magnetisierung komplett dephasieren kann und keine Diffusionseffekte auftreten, gilt für die Amplitude der Magnetisierung (155)

$$M = \frac{M_0}{2} \sin(\alpha_1) \sin(\alpha_2) \sin(\alpha_3) \exp\left(-\left[\frac{\tau_2}{T_1} + \frac{2\tau_1}{T_2}\right]\right), \quad (7.4)$$

wobei $\alpha_{1,2,3}$ dem Flipwinkel der drei Anregungspulse (hier 90°) entspricht. Es steht also nur die halbe Amplitude eines normalen Spin-Echo-Experiments zur Verfügung (siehe Gl (2.22)). Allerdings können die drei Pulse und damit auch drei Zeitintervalle, die zur Ausbildung des Echos benötigt werden, zur Kodierung der Magnetisierung eingesetzt werden. Zusätzlich wird die Magnetisierung durch das Zurückdrehen in longitudinaler Richtung gespeichert. Im Zeitintervall τ_2 relaxiert die Magnetisierung deshalb mit T_1 . Da in den meisten Materialien T_1 sehr viel größer als T_2 ist, kann bei Messungen, die lange Kodierzeiten benötigen, das messbare Signal sehr viel stärker sein als beim Spin-Echo. Ein Beispiel hierfür sind Fluss- und Diffusionsmessungen (162–164).

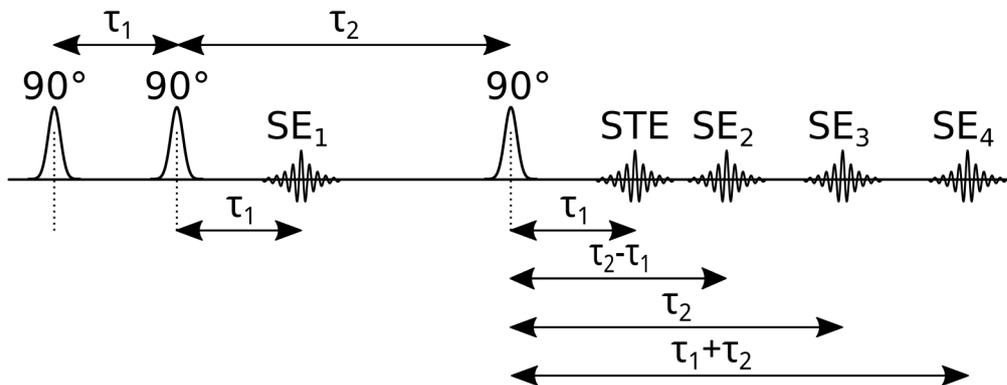


Abbildung 7.4.: Abbildung aller Echos, die durch eine Stimulierte-Echo-Sequenz mit drei Pulsen erzeugt werden können (nach Abbildung 1 aus (155)).

Zusätzlich zum stimulierten Echo treten bei der einfachen Drei-Puls-Sequenz weitere Spin-Echos auf. Die Positionen, an denen diese Echos auftreten, sind in Abbildung 7.4 dargestellt. Hierbei kommt das erste Spin-Echo (SE_1) durch die ersten beiden Pulse zustande. SE_2 ist entsprechend die Refokussierung von SE_1 durch den dritten Puls. SE_3 ist das Spin-Echo des Pulspaars zwei und drei und SE_4 entsprechend das Spin-Echo von Puls eins und drei. Wenn also ein Stimuliertes-Echo-Experiment aufgenommen werden soll, kann versucht werden, durch entsprechende Wahl der Zeiten $\tau_{1,2}$ die Echos zu trennen.

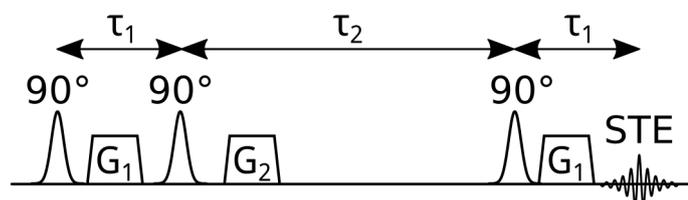


Abbildung 7.5.: Abbildung einer stimulierten Echo-Sequenz. Durch zusätzliche Gradienten wird die Entstehung von Spin-Echos (siehe Abbildung 7.4) unterbunden (nach Abbildung 3 aus (155)).

Eine effektivere Lösung ist es jedoch, Gradienten hinzuzufügen. Dies ist in Abbildung 7.5 dargestellt. Der Gradient zwischen den ersten beiden Pulsen (G_1) prägt der Magnetisierung eine ortsabhängige Phase auf. Der zweite Gradient, der direkt nach dem zweiten Puls ausgespielt wird (G_2), dient als Spoiler. Nach dem dritten Puls wird G_1 nochmal ausgespielt. Dies führt zur Rephasierung der Magnetisierung und ermöglicht die Ausbildung des stimulierten Echos. Diese Anordnung von Gradienten kommt in der im Folgenden vorgestellten Methode zum Einsatz.

7.3. Die RACETE-Methode

In diesem Hauptkapitel wird die neu entwickelte Methode beschrieben. Diese wird mit dem Kürzel RACETE bezeichnet, das für Refocused Acquisition of Chemical Exchange Transferred Excitations steht.

7.3.1. Entwurf

Eine Präparation, die einen positiven chemischen Austausch-Kontrast erzeugen und die Akkumulation des Signals im langsam zerfallenden Wasser-Pool ermöglichen kann, sollte folgende Bedingungen erfüllen:

- Eine Wiederholung des Vorbereitungsmoduls sollte nicht bereits präparierte Magnetisierung beeinflussen.
- Jede Wiederholung des Vorbereitungsmoduls sollte ihr Signal beim Auslesen zum gleichen Zeitpunkt erzeugen.

- Das Signal darf nicht vom exakten Zeitpunkt des chemischen Austauschs abhängen. Protonen, die sich im chemisch verschobenen Pool befinden, präzedieren auf Grund der chemischen Verschiebung mit einer anderen Frequenz, als die im freien Wasser. Hierdurch entsteht ein Phasenunterschied zwischen der Magnetisierung beider Pools. Der zufällige Zeitpunkt des chemischen Austauschs führt also bei transversaler Magnetisierung zu einer nicht vorhersehbaren Phase. Eine Refokussierung mittels 180°-Puls ist also nach dem Austausch nicht möglich.

Eine Methode, die diese Bedingungen erfüllt, ist die Stimulierte-Echo-Methode, wenn die ersten beiden Pulse durch frequenzselektive Pulse auf der Frequenz des chemisch austauschenden Pools ersetzt werden und die Gradienten, die die Entstehung weiterer Spin-Echos verhindern (G_1 und G_2 in Abbildung 7.5), zum Einsatz kommen. Die beiden ersten Pulse und der erste Gradient G_1 werden jetzt als das Vorbereitungsmodul angesehen.

Protonen, die nach dem Vorbereitungsmodul austauschen und sich damit nicht mehr im chemisch verschobenen Pool befinden, sehen auf den chemisch verschobenen Pool resonante, frequenzselektive Pulse nicht mehr. Weitere Wiederholungen des Vorbereitungsmoduls haben also keinen Einfluss auf diese Protonen.

Der dritte 90°-Puls in Verbindung mit dem Gradienten G_1 liest alle getauschten Protonen aus und erzeugt gemeinsam mit dem wiederholten Schalten von G_1 ein stimuliertes Echo. Er wird deshalb ab jetzt als Auslesepuls bezeichnet. Das stimulierte Echo wird zur Zeit τ_1 nach dem Auslesepuls erzeugt. Der Zeitpunkt des Echos hängt also nur vom Abstand der 90°-Pulse des Vorbereitungsmoduls und nicht vom Abstand τ_2 ab. Das heißt, wenn das Vorbereitungsmodul z.B. zweimal ausgepielt wird, erzeugt der Auslesepuls die Signale

$$\begin{aligned} S_{R,1} &= \beta \cdot \frac{M_{0,\delta}}{2} \cdot \exp\left(-\frac{\tau_2}{T_1} - \frac{2\tau_1}{T_2}\right) \\ S_{R,2} &= \beta \cdot \frac{M_{0,\delta}}{2} \cdot \exp\left(-\frac{\tau_2 + \tau_1}{T_1} - \frac{2\tau_1}{T_2}\right) \end{aligned} \quad (7.5)$$

zum gleichen Zeitpunkt τ_1 . Hierbei steht $M_{0,\delta}$ für die Magnetisierung des chemisch verschobenen Pools und β für die Präparationseffizienz. Die unterschiedliche lange Zeit zwischen den einzelnen Präparationsmodulen und dem Auslesepuls wirkt sich nur im

T_1 -Verlustterm aus. Da die Signale zum gleichen Zeitpunkt entstehen, kann das Gesamtsignal durch Summation der Einzelsignale berechnet werden.

Die Forderung, dass der zufällige Zeitpunkt des Austauschs kein Problem darstellen soll, ist auch gewährleistet: Protonen, die austauschen, bevor die zwei Pulse eines Vorbereitungsmoduls ausgespielt werden, können kein stimuliertes Echo erzeugen, da dazu drei Pulse benötigt werden. Ihr Anteil drückt sich also nur in einer Verringerung des Wertes von β in der vorangegangenen Gleichung aus. Protonen, die nach dem Ausspielen eines Vorbereitungsmoduls austauschen, erzeugen Magnetisierungsvektoren, die in longitudinale Richtung zeigen. Durch verschiedene Austauschzeitpunkte ergeben sich also keine Phasendifferenzen. Die Refokussierung des stimulierten Echo-Signals ist also davon unbeeinflusst. Protonen, die noch nicht getauscht haben, bevor das nächste Pulspaar ausgespielt wird, sind wieder einfache Verluste, die zu einer Verringerung von β führen.

7.3.2. Beschreibung der Methode

In Abbildung 7.6 wird das Pulsdiagramm zusammen mit den Umschaltzeitpunkten für die Sendefrequenz dargestellt. Zusätzlich werden für bessere Verständlichkeit neue Bezeichnungen eingeführt.

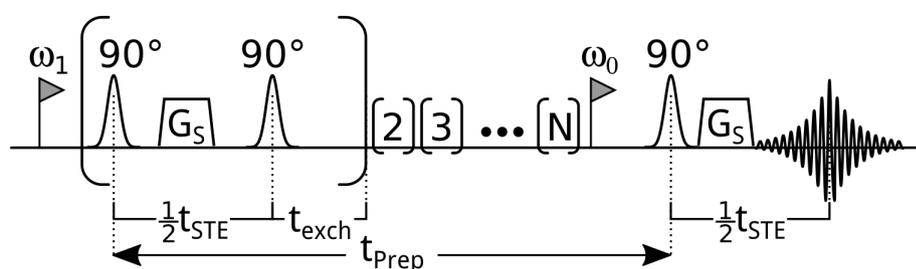


Abbildung 7.6.: Pulsdiagramm der RACETE-Methode. Die Fähnchen zeigen den Zeitpunkt an, an dem auf die entsprechende Sendefrequenz gesetzt wird. Das eingezeichnete stimulierte Echo entsteht ausschließlich durch Protonen, die Anregung im chemisch verschobenen Pool erfahren haben. Auf die Darstellung von Bildgebungsgradienten und Spoilern wird für bessere Klarheit verzichtet.

Ein eingeklammelter Bereich in der Abbildung wird als Excitation Transfer Module (ETM) (engl. für Anregungstransfer-Modul) bezeichnet. Die Zeitdauer zwischen den

beiden Pulsmittelpunkten des ETMs wird als $t_{STE}/2$ bezeichnet. Die Dauer bis zur Wiederholung des ETMs wird als Austauschzeit t_{exch} , die Anzahl der ETM, die als Präparation verwendet werden, wird im Folgenden als N bezeichnet. Der Gradient wird Selektionsgradient G_S genannt.

Mit diesen Bezeichnungen kann die Gleichung aus (7.5) verallgemeinert werden zu:

$$S_{Racete} = \lambda \cdot e^{-k_{ex} \cdot t_{STE}/2} \cdot \frac{M_{0,\delta}}{2} \left(1 - e^{-k_{ex} \cdot t_{exch}}\right) \cdot e^{(-t_{STE}/T_2)} \cdot \sum_{n=1}^N e^{(-1+(n-1)/N) \cdot t_{prep}/T_1}. \quad (7.6)$$

Diese Gleichung wurde vom Ausdruck für das Protonen-Transfer-Verhältnis in der FLEX-Methode (165) abgeleitet. Die Präparationseffizienz β aus Gleichung (7.5) wurde hier in zwei Ausdrücke aufgeschlüsselt: λ entspricht dabei der Pulseffizienz, die erste Exponentialfunktion berücksichtigt die Verluste, die dadurch auftreten, dass Spins austauschen, bevor sie durch den zweiten Vorbereitungspuls zurück in die longitudinale Richtung geklappt werden konnten. Der Term in der ersten Klammer entspricht der Menge an Protonen, die zu Beginn eines ETMs zur Verfügung stehen. Der nächste Term beschreibt den Signalverlust durch T_2 -Relaxation. Die T_2 -Zeit stellt hier eine effektive T_2 -Zeit dar, da der T_2 -Verlust vor dem Ausspielen des zweiten Pulses in der chemisch verschobenen Substanz und nach dem Auslesepuls im Wasserpool stattfindet.

Der Summenterm für die T_1 -Relaxation trägt der Tatsache Rechnung, dass Magnetisierung, je nachdem in welchem ETM sie angeregt wurde, verschieden lange Zeit zur T_1 -Relaxation hat. So unterliegt zum Beispiel Magnetisierung aus dem ersten ETM über die gesamte Vorbereitungszeit t_{prep} abzüglich der Dauer des ersten ETMs der T_1 -Relaxation, während die Relaxationszeit für jedes weitere ETM jeweils um die Dauer eines ETMs verkürzt ist.

In sämtlichen Beschreibungen und Abbildungen der Methode wurde darauf verzichtet, die Bildgebungsgradienten zu erwähnen oder darzustellen, um die Lesbarkeit der Texte und Sequenzdiagramme zu erhöhen. Die Bildgebung wird direkt analog zu der einer normalen Spin-Echo-Sequenz, wie sie in den Grundlagen bereits beschrieben wurde, durchgeführt (Siehe Kapitel 2.1.5).

7.3.3. Erweiterungen der Methode

Die bisher dargelegte Basismethode kann wie beschrieben eingesetzt werden. Es wurden jedoch verschiedene Erweiterungen vorgenommen, die die Anwendbarkeit der Methode erleichtern oder ihre Funktionalität erweitern.

Kontrolle der Bildphase

Im stimulierten-Echo-Experiment kann dem komplexwertigen Bild die Differenz der Phase der beiden ersten Pulse aufgeprägt werden (20). Diese Eigenschaft kann auch im RACETE-Experiment ausgenutzt werden, da die Phase der Magnetisierung durch den zweiten 90° -Puls in der longitudinalen Magnetisierung gespeichert wird und so über den chemischen Austausch hinweg erhalten bleibt. Hierfür wurde die ursprüngliche Methode, in der alle Pulse mit der gleichen Phase ausgespielt wurden, so angepasst, dass die Phase des zweiten Pulses einstellbar ist.

Refokussierung

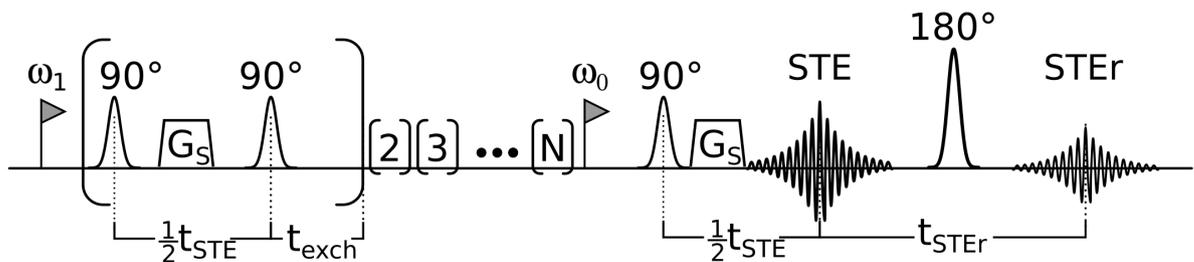


Abbildung 7.7.: Darstellung des RACETE-Experiments mit einem zusätzlichen Refokussierpuls. Diese Refokussierung ist vor allem von Interesse, wenn auf Grund kurzer t_{STE} nicht genug Zeit zum Auspielen aller Gradienten ist oder die Messung durch Abtastung mehrerer k-Raum-Zeilen pro T_R beschleunigt werden soll.

Wie in den Grundlagen dargelegt, tragen Spins nicht zum Signal bei, wenn sie austauschen, bevor das Anregungspuls-Paar ausgespielt ist. Daraus ergibt sich das Ziel, die beiden Pulse so schnell wie möglich auszuspielen, das heißt $t_{\text{STE}}/2$ zu minimieren. Als untere Schranke erweist sich hier die Zeitdauer, die benötigt wird, um die gewünschte Frequenzselektivität zu erreichen und den Selektionsgradienten auszuspielen. Zusätzlich

ist jedoch zu bedenken, dass auch das stimulierte Echo zur Zeit $t_{STE}/2$ nach dem Pulsmittelpunkt des Auslesepulses auftritt. Bevor das stimulierte Echo aufgenommen werden kann, müssen jedoch auch der Selektionsgradient G_S und, wenn Bildgebung durchgeführt werden soll, die entsprechenden Gradienten ausgespielt werden. Um trotzdem die minimale mögliche Zeit zu erreichen, wurde die Sequenz um einen 180° -Refokussierpuls erweitert. Dieser wird nach dem letzten Auslesepuls ausgespielt (siehe Abbildung 7.7). Die Bildgebungsgradienten und der Selektionsgradient können jetzt zu jeder Zeit vor dem Auftreten des refokussierten stimulierten Echos (STEr) ausgespielt werden. Der Nachteil dieser Technik liegt in der erhöhten Echozeit, die wiederum zu T_2 -Verlusten im Signal führt. Trotzdem ist diese Technik vorteilhaft, da meist $k_{ex} \gg 1/T_2$ gilt, das heißt, dass die Verluste wegen der Austauschrate deutlich größer als die T_2 -Verluste sind (166). Alle in diesem Kapitel vorgestellten Messungen mit Ausnahme der parallelen CEST- und RACETE-Messung wurden mit Hilfe der Refokussierung aufgenommen.

Durch Ausspielen von weiteren Refokussierpulsen lässt sich diese Technik auch verwenden, um die Bildakquisition zu beschleunigen, indem nach jedem Refokussierpuls jeweils eine k-Raum-Zeile aufgenommen wird (5).

Anregung mehrerer Frequenzen

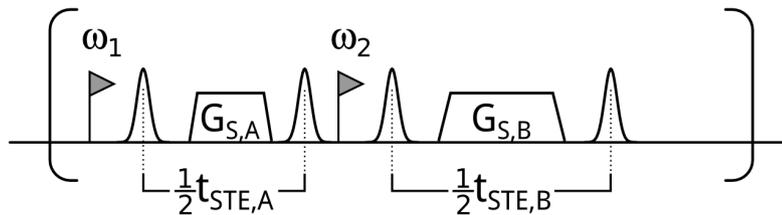


Abbildung 7.8.: Darstellung eines alternativen ETM, das durch Hintereinanderschalten von zwei Pulspaaren auf verschiedenen Frequenzen verschiedene Substanzen anregen kann.

Indem die ETM so erweitert werden, dass nach dem Ausspielen eines Pulspaars ein zweites auf einer anderen Frequenz angehängt wird (siehe Abbildung 7.8), ist es möglich, mehrere Substanzen in einer Messung anzuregen. Der Ausleseteil der Methode muss nicht angepasst werden, da die übertragenen Protonen beider Substanzen im gleichen Pool

ausgelesen werden. Das Signal ist zunächst also nicht unterscheidbar. Um das Signal unterscheidbar zu machen, gibt es mehrere Ansätze:

- Durch verschiedene Selektionsgradienten ($G_{S,A} \neq G_{S,B}$) im ETM kann entsprechend vor der Aufnahme die Magnetisierung der einzelnen Pools gezielt selektiert werden. Beim Auslesen kann dann entsprechend der gewünschte Gradient refokussiert werden, der die Magnetisierung der gewünschten Substanz rephasiert. In Verbindung mit einem oder mehreren Refokussierpulsen lassen sich so auch innerhalb eines T_R die verschiedenen Substanzen abtasten.
- Den einzelnen Pools können über die Anregungspulse unterschiedliche Phasen aufgeprägt werden. So können beide Pools mit dem gleichen Selektionsgradient G_S ($G_{S,A} = G_{S,B} = G_S$) und zur gleichen Echozeit abgetastet und anhand ihrer Phase unterschieden werden.

Die zweite Möglichkeit ist nochmal in Abbildung 7.9 dargestellt. In diesem Ansatz haben beide Anregungen die gleiche stimulierte Echo-Zeit t_{STE} , damit lässt sich auch die Austauschzeit einfach angeben als $t_{exch} = t_{ETM} - 1/2 \cdot t_{STE}$.

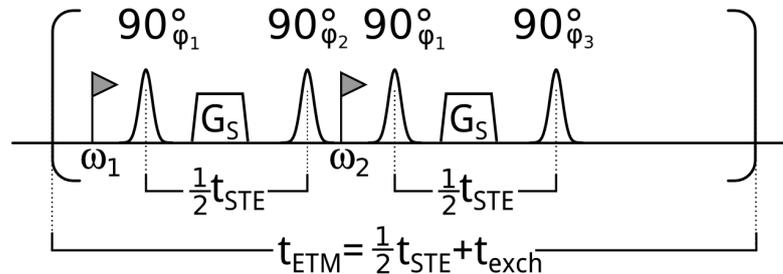


Abbildung 7.9.: Darstellung des erweiterten ETMs, das der Magnetisierung der verschiedenen Substanzen jeweils eine andere Phase aufprägt.

Die Phase der Magnetisierung eines Pools wird durch die Phasendifferenz der beiden Anregungspulse bestimmt. Deshalb kann der erste Puls jeweils mit der Phase ϕ_1 ausgespielt werden. Der Magnetisierung der Pools wird entsprechend die Phasendifferenz von ϕ_2 beziehungsweise ϕ_3 zu ϕ_1 als Phase aufgeprägt.

RACETE und CEST

In der RACETE-Methode wird nach dem Auslesepuls der Selektionsgradient G_S ausgespielt. An dieser Stelle hat der Gradient zwei Funktionen:

Zum einen rephasiert er die Phase, die der Magnetisierung während der ETM aufgebracht wurde, und ermöglicht so die Ausbildung des stimulierten Echos. Zum anderen dient der Selektionsgradient dazu, den FID, der durch den Auslesepuls erzeugt wird, zu dephasieren.

Wird der Selektionsgradient nach dem Auslesepuls nicht ausgespielt, wird entsprechend die übertragene Magnetisierung nicht rephasiert und trägt nicht zum Signal bei. Der Anteil an der Magnetisierung im Pool des freien Wassers, der jedoch nicht chemisch ausgetauscht ist, erfährt ein einfaches Spin-Echo-Experiment. Das Signal an dieser Stelle ist also ein CEST-Signal. Die RACETE-Sequenz ist also in der Lage, sowohl RACETE- als auch CEST-Kontraste zu generieren, je nachdem, ob der Selektionsgradient nach dem Auslesepuls verwendet wird oder nicht.

In Kombination mit der zuvor gezeigten Erweiterung der Refokussierung ist es also möglich, innerhalb von einem T_R sowohl eine CEST- als auch eine RACETE-Messung durchzuführen. Dazu kann zum Beispiel ein CEST-gewichtetes Signal nach dem Auslesepuls aufgenommen, danach G_S ausgespielt und nach dem Refokussierpuls entsprechend die RACETE-gewichtete Messung aufgenommen werden.

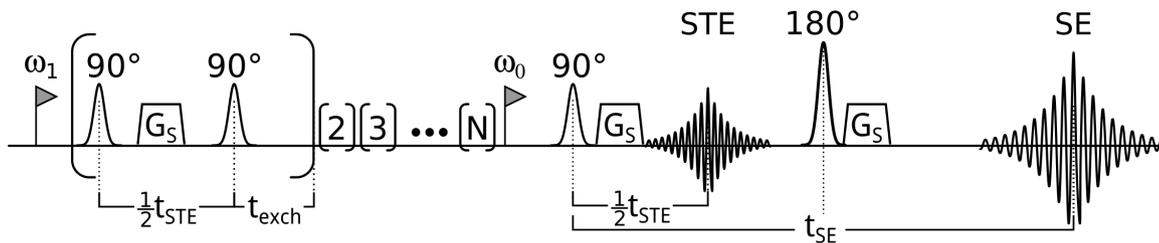


Abbildung 7.10.: Durch den dritten Gradienten G_S wird die Phase zurückgedreht. Das stimulierte Echo der ausgetauschten Protonen wird wieder dephasiert, während das CEST-gewichtete Wassersignal wieder in Phase ist und somit durch den 180° -Puls rephasiert werden kann und so ein Spin-Echo (SE) erzeugt.

In der hier gezeigten Implementierung (siehe Abbildung 7.10) wird jedoch der Selektionsgradient nicht weggelassen, sondern einmal nach dem 90° -Puls ausgespielt, um das RACETE-Signal im stimulierten-Echo-Modus aufzunehmen. Danach wird der Gradient

im Anschluss an den Refokussierpuls nochmals ausgespielt, um den stimulierten-Echo-Signalpfad wieder zu zerstören und dafür das Wassersignal zu rephasieren. Es kann also ein normales CEST-gewichtetes Spin-Echo entstehen. Diese Reihenfolge wurde gewählt, um den Unterschied in der Signalintensität zwischen dem CEST- und dem RACETE-gewichteten Signals durch den T_2 -Verlust anzugleichen. Da beim CEST-Signal das gesamte nicht vom chemischen Austausch betroffene Wasser zum Signal beiträgt, ist dieses größer. Durch den zusätzlichen T_2 -Verlust verringert sich dieser Unterschied.

7.4. Materialien

Um die Methode zu testen, wurden Messungen an den 11,7 T- und 17,5 T-Tomographen durchgeführt. Als Proben kamen Phantome mit verschiedenen Substanzen, die chemischen Austausch zeigen, zum Einsatz. Die Substanzen werden im Folgenden kurz beschrieben, ihre Strukturformeln sind in Abbildung 7.11 dargestellt.

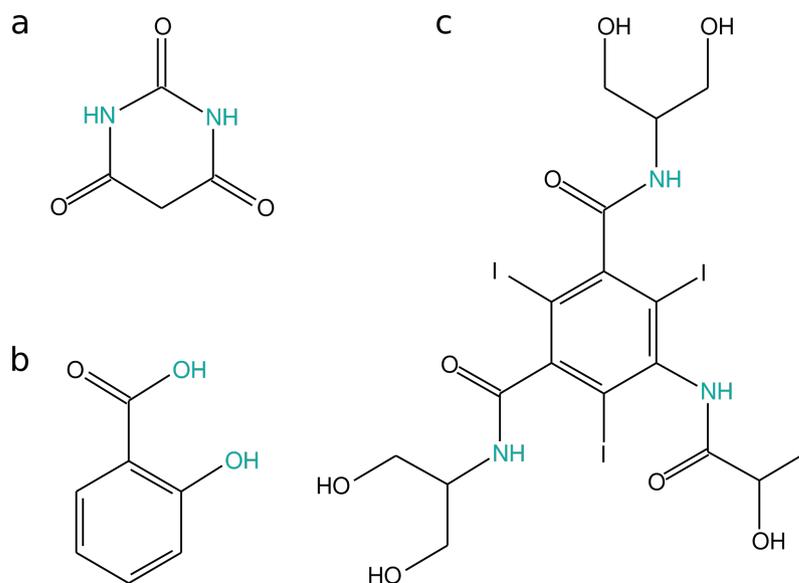


Abbildung 7.11.: Strukturformeldarstellung von a) Barbitursäure b) Salicylsäure und c) Iopamidol. Die Gruppen, die für den in dieser Arbeit gemessenen chemischen Austausch verantwortlich sind, sind jeweils farblich markiert.

Iopamidol

In (167) wurde der Nutzen von Iopamidol als CEST-Agens untersucht. Iopamidol ist ein für die Computertomographie zugelassenes Kontrastmittel mit einem breiten Einsatzspektrum für Untersuchungen vom zentralen Nervensystem über das kardiovaskuläre System bis hin zum Harntrakt (167–171). Bei röntgenbasierten Untersuchungen sind die Iod-Atome auf Grund ihres hohen Wirkungsquerschnitts für die Absorption von Röntgenstrahlen interessant. Für den chemischen Austausch allerdings sind die N-H-Gruppen verantwortlich. Im Iopamidolmolekül kommen drei solcher N-H-Gruppen vor, wobei zwei davon das gleiche chemische Umfeld haben. Es gibt also zwei für CEST interessante Resonanzlinien bei $\delta_1 = 4,3$ ppm und $\delta_2 = 5,5$ ppm (172).

Iopamidol wurde unter dem Markennamen Solutrast 200m (Bracco Imaging, Konstanz) erworben. Die Substanz hat eine Konzentration 525 mMol/l. Phantome mit geringerer Konzentration wurden durch Verdünnung mit gereinigtem Wasser hergestellt.

Barbitursäure

Barbitursäure ist die Ausgangssubstanz für die Herstellung von Barbituraten, die früher als Betäubungs- und Schlafmittel eingesetzt wurden. Eine weitere Anwendung von Barbitursäure ist die Trinkwasseranalyse. In dieser Arbeit wurde Barbitursäure auf Grund ihrer niedrigen Toxizität und der Lage der chemischen Verschiebung zwischen 5,0 ppm bis 6,3 ppm (148) eingesetzt.

Barbitursäure wurde von Sigma Aldrich bezogen (Katalognummer 185698) und in phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) gelöst. PBS stellt den optimalen physiologischen Katalysator für den chemischen Austausch von Protonen dar (148, 173). Der pH-Wert wurde mit Natriumlauge auf ca. 4 eingestellt.

Salicylsäure

Salicylsäure wird bei der Herstellung von Acetylsalicylsäure (bekannt als Aspirin) eingesetzt. Salicylsäure selbst hat fiebersenkende und betäubende Wirkung (174). Davon abgesehen, kommt es in Kosmetika und zur Behandlung von verschiedenen Hautkrankheiten zum Einsatz (175). Salicylsäure hat eine chemische Verschiebung von $\delta = 9,3$ ppm gegenüber Wasser (176). Dies ist die stärkste bislang gefundene Verschiebung einer organischen CEST-Agens (176).

Die Salicylsäure wurde von Sigma Aldrich bezogen (Katalognummer 84210) und wieder in PBS gelöst. Der pH-Wert wurde mit Natriumlauge auf 7 eingestellt.

Konzentrationsphantom

Für dieses Phantom wurden vier Glasröhrchen mit 3 mm Außendurchmesser mit drei verschiedenen Konzentrationen von Salicylsäure (100, 50 und 35 mMol/l) und eines mit 65 mMol/l Iopamidol befüllt. Diese vier Röhrchen wurden in ein mit gereinigtem Wasser befülltes NMR-Röhrchen mit einem Außendurchmesser von 10 mm gestellt.

7.5. Messungen

Im Folgenden werden verschiedene exemplarische Messungen dargestellt. Alle Messungen ohne gesonderte Angabe wurden am 17,5 T-Tomographen durchgeführt.

7.5.1. Bildgebung

In der ersten Messung soll die Bildgebung mit Hilfe von Messungen am Konzentrationsphantom demonstriert werden. Zuerst wird ein Referenzbild des Konzentrationsphantoms mit Hilfe der RACETE-Sequenz dargestellt. Hierfür wurde nur ein ETM verwendet und alle Pulse wurden auf der Wasserresonanz ausgespielt. Das entsprechende Bild ist in Abbildung 7.12 zu sehen. Danach wurde mit Anregung der chemisch verschobenen Pools gearbeitet. Die Messparameter waren wie folgt: 384 ETM, Bandbreite 3 kHz, Off-Resonanz 8 ppm (5,97 kHz), Stärke $G_S = 10\%$, $t_{exch} = 4,00$ ms, $t_{STE}/2 = 1,32$ ms. Das Field of View war in beiden Messungen $1,6$ cm \times $1,6$ cm, die Schichtdicke 5 mm. Die Auflösung der Referenzmessung betrug 256×256 , die der RACETE-Messung 128×64 . Die Frequenzverschiebung und Bandbreite der Vorbereitungspulse wurde so gewählt, dass sowohl die Resonanzlinien der Iopamidol- als auch der Salicylprobe angeregt werden, aber gleichzeitig die direkte Anregung von freiem Wasser vernachlässigt werden konnte.

Die Ergebnisse sind in Abbildung 7.12 dargestellt. Im Referenzbild sind die vier Röhrchen und das umgebende Wasser nicht unterscheidbar. Im RACETE-Bild ist das Signal des Wassers vollständig unterdrückt. Gleichzeitig sind die Substanzen, die chemischen

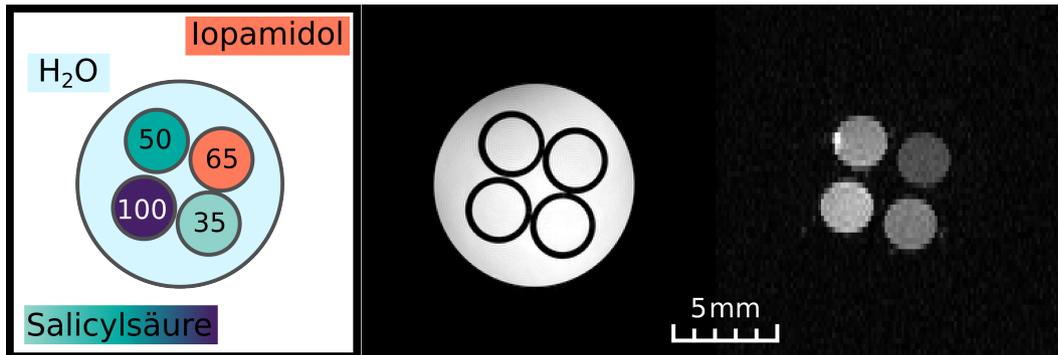


Abbildung 7.12.: Links: Schematische Darstellung eines Querschnitts des Auflösungsphantoms. Mitte: Aufnahme des Wassersignals mit der RACETE-Methode mit einem auf Wasser resonantem ETM. Rechts: RACETE-Aufnahme mit 384 ETM auf 8 ppm. Es ist nur Signal aus Substanzen, die chemischen Austausch zeigen, zu sehen.

Austausch zeigen, zu erkennen. Die verschiedenen Intensitäten in den drei Salicylsäure-Röhrchen bilden die Konzentrationen ab. Die Intensität im mit Iopamidol gefüllten Röhrchen ist am geringsten, da die Vorbereitungspulse bei den beiden Iopamidollinien bei 4,3 ppm und 5,5 ppm nicht mehr ihre volle Leistung haben.

7.5.2. Signalakkumulation

Um die Akkumulation des Signals zu demonstrieren, wurden am gleichen Aufbau mehrere Messungen durchgeführt, bei denen jeweils die Anzahl N der ETM variiert wurde. Hierfür wurde die Methode mit zwei Anregungsfrequenzen pro ETM verwendet. Die Pulse für Salicylsäure wurden jeweils bei 9 ppm und die für das Iopamidol bei 4,8 ppm ausgespielt. Die Pulse hatten eine Bandbreite von 1,5 kHz. Damit wurde sichergestellt, dass die Pulse jeweils selektiv für eine der Substanzen waren. Der Abstand der beiden Vorbereitungspulse erhöhte sich auf $t_{STE}/2 = 2,24$ ms und die Austauschzeit auf $t_{exch} = 10$ ms. Die anderen Messparameter bleiben unverändert. Die Messergebnisse sind in Abbildung 7.13 dargestellt. Der Akkumulationseffekt ist klar zu erkennen.

7.5.3. Variation der Pulsabstände

In diesem Abschnitt wird die Abhängigkeit des Signals von den beiden Intervallen τ_1 und τ_2 beziehungsweise den Zeiten t_{STE} und t_{exch} untersucht. Hierzu wurde wieder eine

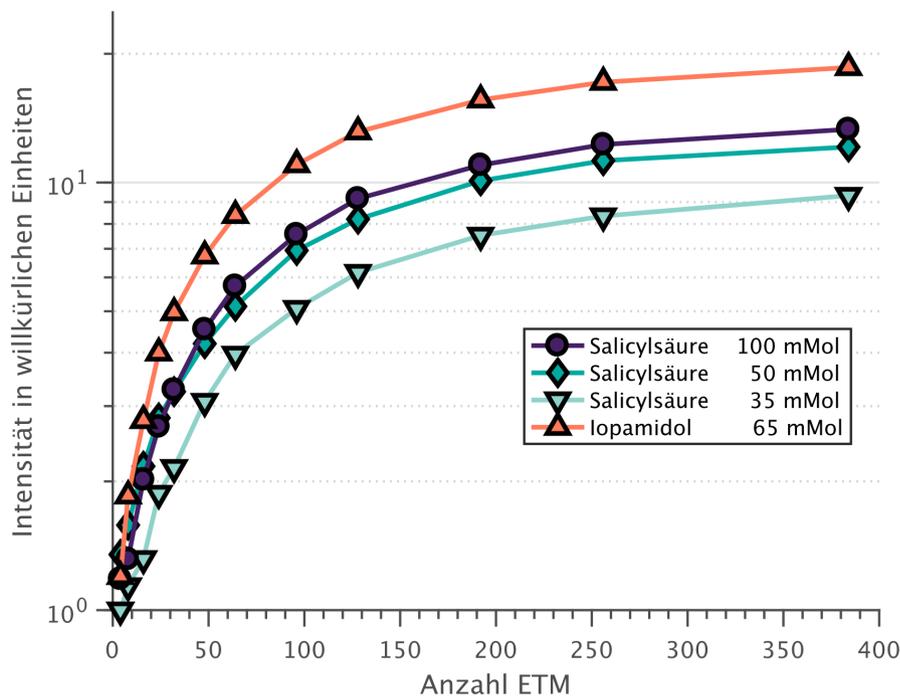


Abbildung 7.13.: Halblogarithmische Darstellung der Bildintensität der verschiedenen Röhrrchen in Abhängigkeit zur Anzahl N der ETM bei einer Austauschzeit von $t_{exch} = 10$ ms.

Messreihe am Konzentrationsphantom durchgeführt. Um die Zeit t_{STE} möglichst kurz einstellen zu können, sollte wieder ein möglichst breitbandiger Anregungspuls genutzt werden. Deshalb wurden die gleichen Einstellungen wie in der Messung zur Bildgebung gewählt. In der Messung zur Variation von t_{STE} wurde als Austauschzeit $t_{exch} = 4,00$ ms, in der Messung zur Variation von t_{exch} entsprechend $t_{STE}/2 = 1,32$ ms gewählt. In der Abbildung 7.14 sind jeweils die Kurven für Salicylsäure mit einer Konzentration von 100 mMol bzw 35 mMol dargestellt.

Beide gezeigten Intensitätsverläufe hängen stark von der Austauschrate k_{ex} ab und bieten somit die Möglichkeit, diese durch Anpassung der Gleichung (7.6) zu bestimmen. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass der Signalverlust in Abhängigkeit der Zeit t_{STE} auch von T_2 -Verlusten beeinflusst wird. Der Signalverlauf in Abhängigkeit der Austauschzeit t_{exch} hängt zusätzlich von T_1 und der Diffusion ab.

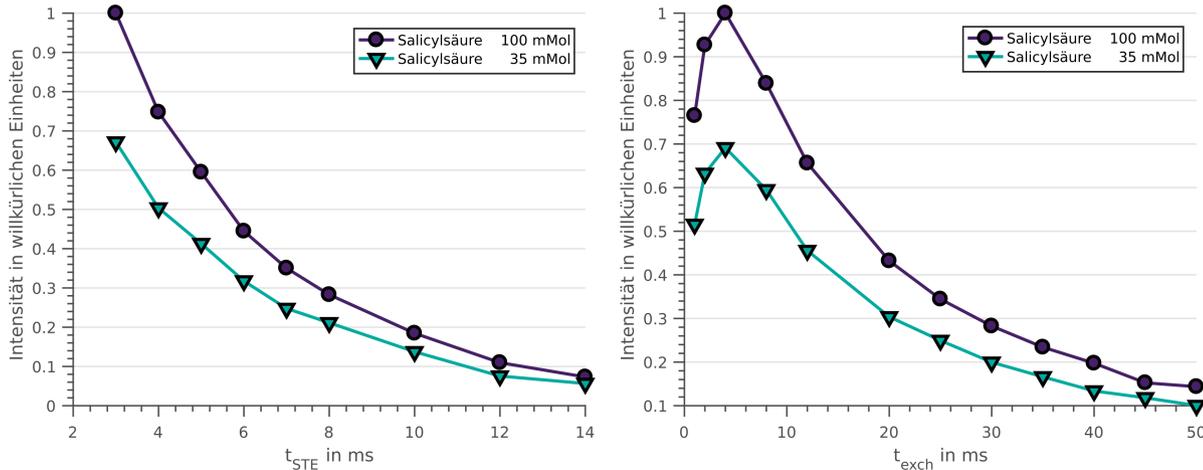


Abbildung 7.14.: Darstellung der Bildintensität von zwei verschiedenen konzentrierten Salicylsäureproben in Abhängigkeit zur Echozeit des stimulierten Echos t_{STE} (links, $t_{exch} = 4,00$ ms) und zur Austauschzeit t_{exch} (rechts, $t_{STE}/2 = 1,32$ ms).

7.5.4. Nutzung der Phase

In der Messung zur Signalakkumulation (7.5.2) wurden bereits Anregungsmodulare für zwei Pools mit verschiedener chemischer Verschiebung verwendet. Am gleichen Phantom wurde wieder eine Messung mit zwei Anregungen und den Bildgebungsparametern, wie sie im Unterkapitel 7.5.1 beschrieben wurden, wiederholt, jedoch diesmal die Phase, die der Magnetisierung der beiden Pools aufgeprägt wurde, variiert. Um die Nutzung der Phaseninformation zu demonstrieren, werden vier Messungen mit den Phaseneinstellungen aus Tabelle 7.1 verwendet.

Messung	$\phi_2 - \phi_1$ (Salicylsäure) (9,3 ppm)	$\phi_3 - \phi_1$ (Iopamidol) (4,6 ppm)
(i)	0°	0°
(ii)	0°	180°
(iii)	180°	0°
(iv)	180°	180°

Tabelle 7.1.: Phasen der Vorbereitungsmodulare für die Messung zur Nutzung der Phasen.

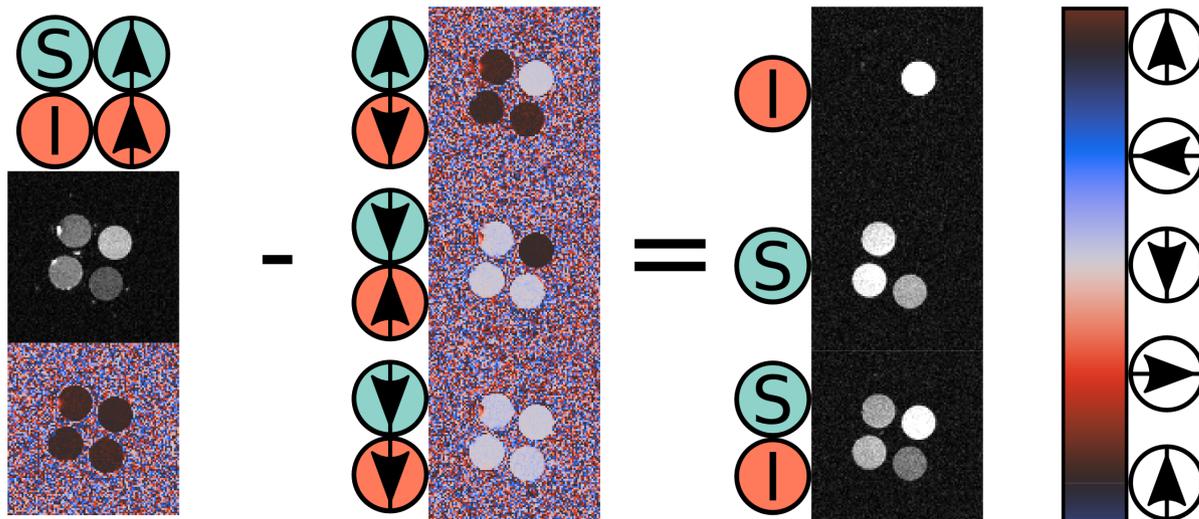


Abbildung 7.15.: Abbildung zur Nutzung der Bildphasen. Der Pfeil in den Kreisen zeigt jeweils die Richtung der Pulsphase, die dem Iopamidol- (orange) und Salicyl-Pool (grün) aufgeprägt wurde. In der linken Spalte ist das Magnitudenbild und die zugehörige Phasenkarte einer Messung dargestellt. In der mittleren Spalte sind jeweils die Phasenkarten dreier Messungen dargestellt. Diese Messungen werden jeweils von der ersten abgezogen. In der rechten Spalte ist jeweils das resultierende Magnitudenbild gezeigt. Die zyklische Farbkarte für die Phasen wurde entsprechend (177) erzeugt.

In Abbildung 7.15 ist das Magnituden- und Phasenbild der Messung (i) dargestellt. In der mittleren Spalte sind jeweils nur die Phasenbilder der Messungen (ii) bis (iv) dargestellt, da sich alle Magnitudenbilder gleichen. In der dritten Spalte sind jeweils die Magnitudendaten gezeigt, die sich durch Subtraktion der komplexen Daten ergeben. Im oberen Bild (Messung (i) - (ii)) ist entsprechend nur noch die Iopamidolprobe zu erkennen, in der mittleren (Messung (i) - (iii)) nur die Salicylprobe. Im unteren Bild (Messung (i) - (iv)) sind wieder beide Proben zu erkennen. Allerdings ist hier festzustellen, dass die Artefakte, die im Magnitudenbild von Messung (i) noch zu erkennen sind, entfernt werden konnten. Diese Artefakte entstehen durch Luft einschüsse in der Probe, die wiederum zu lokalen Feldverzerrungen führen. Die Magnetisierung in diesem Bereich kann durch den Selektionsgradient G_S nicht vollständig dephasiert werden. Da das Signal dieser Artefakte nur durch die Auslesepulse erzeugt wird, ändert sich die Phase der Artefakte nicht durch Änderung der RF-Phasen während der Vorbereitung. Durch die Subtraktion wurden also die Anteile mit unveränderter Phase entfernt, während die gegenphasigen Elemente addiert werden.

7.5.5. Parallele RACETE- und CEST-Aufnahme

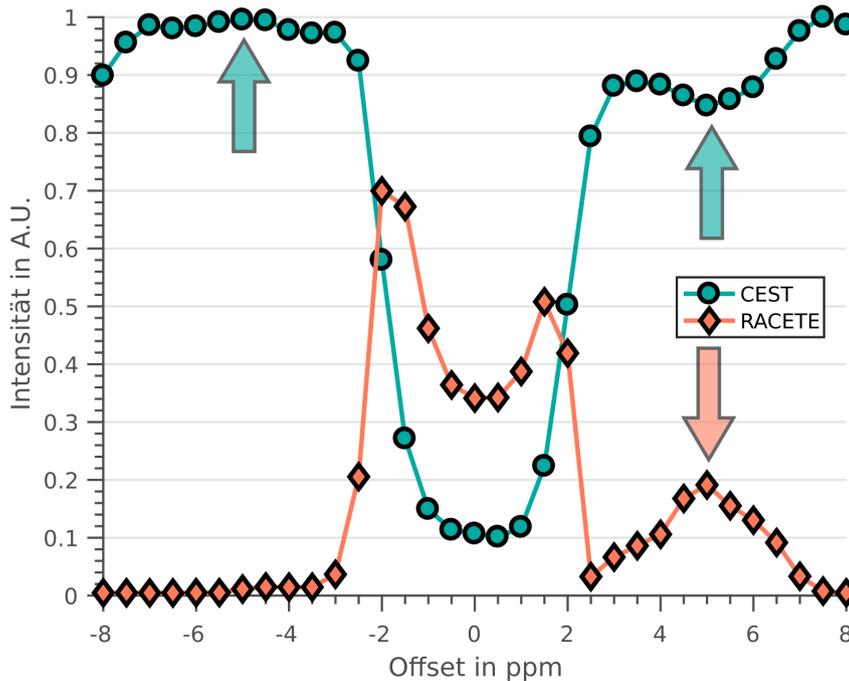


Abbildung 7.16.: CEST- und RACETE-Spektrum. Beide Spektren wurden auf ihr jeweiliges Rauschen normiert. Die Pfeile zeigen die Position des maximalen Signals des chemischen Austauschs an. Bei CEST sind zwei Pfeile gezeigt, da jeweils eine Messung auf beiden Seiten des zentralen Wasserpeaks benötigt wird, um das Signal identifizieren zu können.

Um die Möglichkeit einer parallelen RACETE- und CEST-Aufnahme zu demonstrieren, wurden Messungen an einem 5 mm-Röhrchen mit Iopamidol (525 mMol/l) am 11,7 T-Spektrometer durchgeführt. Die Pulssequenz wurde wie in Abbildung 7.10 ausgespielt. Die Messparameter waren wie folgt:

Anzahl Vorbereitungen $N = 80$ ETM, Bandbreite 1500 kHz, Verschiebung $\delta = 5$ ppm (2,5 kHz), Stärke/Dauer $G_S = 8\%/0,8$ ms, Austauschzeit $t_{exch} = 80$ ms, Abstand Vorbereitungspulse $t_{STE}/2 = 2,74$ ms, Echozeit für das Spin-Echo $T_{E,CEST} = 14$ ms, $T_R = 7$ s, Field of View 20 mm \times 20 mm, Schichtdicke 4 mm, Akquisitionsmatrix 128 \times 32.

In einer Messreihe wurde die Verschiebung δ der Frequenz ω_1 von -8 ppm bis 8 ppm variiert, um das RACETE- und das z-Spektrum aufzunehmen. Die beiden Spektren sind in Abbildung 7.16 aufgetragen. In beiden Spektren ist die Substanz bei ca. 5 ppm zu erkennen. Die einzelnen Peaks bei $4,3$ ppm und $5,5$ ppm sind nicht getrennt aufgelöst. Dies ist - ebenso wie der breite Einbruch um die Resonanzfrequenz des freien Wassers im z-Spektrum - durch die geringe Selektivität der Anregungspulse zu erklären. Im RACETE-Spektrum führt direkte Wasseranregung zu Signal bei der Resonanzfrequenz des freien Wassers ω_0 . Diese ist jedoch bei direkter Resonanz gering, da das wiederholte Ausspielen des Vorbereitungsmoduls hier nicht zu Akkumulation, sondern zu Sättigung des Signals führt. Der Sättigungseffekt wird verringert, wenn die Verschiebung δ des ETMs ausreichend groß ist, sodass der effektive Flipwinkel für das freie Wasser klein wird. Hierdurch entstehen bei dieser Messung die zwei Peaks der direkten Anregung bei einer Verschiebung von ca. $\delta = \pm 1,8$ ppm.

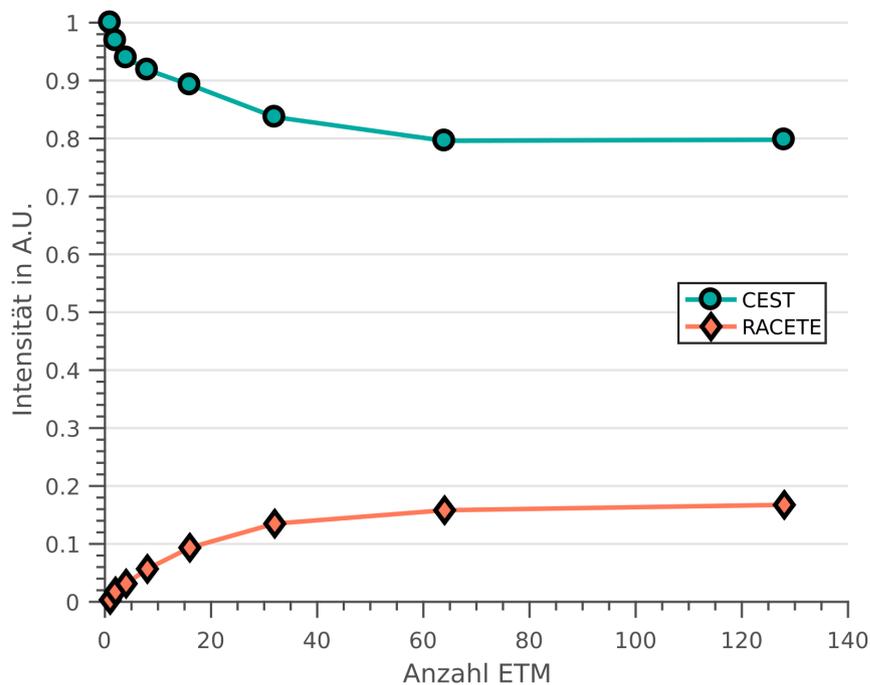


Abbildung 7.17.: Akkumulationsverhalten für die CEST- und die RACETE-Messung.

In einer zweiten Serie wurde die Anzahl der ETM variiert, um wieder die Signalbeziehungsweise Sättigungsakkumulation darzustellen. Die Ergebnisse sind in Abbildung

7.17 dargestellt. Es ist gut zu erkennen, dass die Zunahme des RACETE-Signals mit der zunehmenden Sättigung im CEST-Experiment korreliert.

Beide Messungen zeigen die Durchführbarkeit des parallelen CEST- und RACETE-Experiments. Die Ergebnisse sind jedoch nicht als direkter Vergleich zwischen beiden Methoden zu verwenden, da die Messparameter für die RACETE-Methode optimiert waren. Das CEST-Signal kann durch Verkürzung der Austauschzeit und eine entsprechende Erhöhung der Anzahl der Vorbereitungspulse verstärkt werden.

7.6. Diskussion

In diesem Kapitel wurde mit der RACETE-Methode eine neuartige Methode zur Messung des chemischen Austauschs mittels MRT vorgestellt, die bisher nicht mögliche Leistungsmerkmale aufweist. Da Anregung refokussiert wird, muss nicht der Übertrag von Sättigung ausgenutzt werden. Es ist also im Idealfall kein Vergleichsexperiment nötig, da die Methode direkt einen positiven Kontrast bei chemischem Austausch zeigt. Der positive Kontrast ist in der Messung in Kapitel 7.5.1 dargestellt. Der nicht austauschende Anteil der Probe erzeugt keinerlei Signal, während die chemisch austauschenden Proben klar zu erkennen sind. Es ist bereits eine CEST-Methode mit positivem Kontrast aus der Literatur bekannt. In dieser pCEST-Methode (178) wird wie bei normalem CEST der Übertrag von Sättigung ausgenutzt. Vor der Messung wird die gesamte Magnetisierung invertiert. Durch Auspielen von Sättigungspulsen, wird die Relaxation beschleunigt. Wenn zum Zeitpunkt des Nulldurchgangs der Magnetisierung von Gewebe ohne chemischen Austausch gemessen wird, entsteht so ein positiver Kontrast. Um diesen Kontrastmechanismus auszunutzen, ist jedoch Vorwissen über das T_1 der Probe nötig. Außerdem ist die Vorbereitungszeit durch den Zeitpunkt des Nulldurchgangs limitiert, was zu Einbußen in der Sensitivität führt.

Der weitere fundamentale Unterschied zu bisher gezeigten CEST-Methoden ist die Erhaltung der Phaseninformation der Vorbereitungspulse. Auch dieser Effekt ist eine direkte Konsequenz daraus, dass die transferierte Magnetisierung refokussiert wird. Diese Phase kann, wie in Kapitel 7.5.4 gezeigt, verwendet werden, um verschiedene Substanzen in einer parallelen Messung zu unterscheiden oder um Artefakte zu entfernen.

In weiteren Messungen konnte gezeigt werden, dass die RACETE-Methode - wie auch CEST - in der Lage ist, das Signal durch Wiederholung der Vorbereitung zu verstärken und so die Sensitivität der Messung zu erhöhen.

Eine weitere alternative Methode zur Messung des chemischen Austauschs ist die sogenannte FLEX-Methode (165, 179, 180). Wie in der RACETE-Methode wird hier ein 90° -Pulspaar verwendet. Allerdings wird zwischen den Pulsen kein Gradient geschaltet. Die RF-Phase der Pulse wird so gewählt, dass der zweite Puls direkt angeregte Protonen im freien Wasser wieder zurück dreht. Die Zeit zwischen den beiden 90° -Pulsen wird Evolutionszeit genannt. In dieser Zeit haben die unterschiedlich chemisch verschobenen Komponenten jeweils Zeit zur Phasenakkumulation. Abhängig von dieser Zeitdauer wird also nur ein Anteil der Magnetisierung durch den zweiten Puls zurückgeklappt und somit die für das Bildgebungsexperiment zur Verfügung stehende Magnetisierung reduziert. Im Grunde ist also auch diese Methode ein CEST-Experiment, in dem Sinn, dass Sättigung übertragen wird. Diese wird jedoch mit der chemischen Verschiebung kodiert. Durch Wiederholung dieser Messung mit verschiedenen Evolutionszeiten wird so die Fouriertransformierte des Spektrums abgetastet. Obwohl die FLEX-Methode also auch auf Übertrag von Sättigung basiert, können Ergebnisse aus den FLEX-Studien auf die RACETE-Methode übertragen werden, wie z.B. die Signalgleichung der RACETE-Methode in Kapitel 7.3.2 oder die Untersuchung der Sensitivitätsverluste in Abhängigkeit der Dauer eines Vorbereitungsmoduls (181).

In einer letzten Messung wurde gezeigt, dass die RACETE-Methode einfach erweitert werden kann, um zusätzlich Bilder mit CEST-Kontrast aufzunehmen, ohne die gesamte Messdauer zu verlängern. Diese kombinierte Methode unterstreicht nochmal die Flexibilität der RACETE-Methode.

In zukünftigen Studien sind noch zahlreiche Eigenschaften der Methode zu untersuchen.

- Es soll ein systematischer Vergleich zwischen der Sensitivität der RACETE- und der CEST-Methode durchgeführt werden. Zur Erzeugung des stimulierten Echos ist es zwingend nötig, dass die refokussierte Magnetisierung ein gesamtes ETM erlebt, bevor sie austauscht. Hierdurch entsteht ein Signalverlust gegenüber CEST, bei dem jedes ausgetauschte Proton, das zumindest einen Teil des Sättigungspulses gesehen hat, zur Sättigung des Wassersignals beiträgt.
- Auf Grund der langen Zeiten zwischen Anregung und Refokussierung sind Signalverluste durch die Diffusion zu erwarten. Diese Eigenschaft muss berücksichtigt werden, um quantitative Messungen durchzuführen.
- Durch den Einsatz von Kompositpulsen sind direkte Anregungen von zwei Austauschstellen mit unterschiedlicher Phase denkbar. Hierdurch wäre es möglich, wei-

terhin zwei Substanzen anzuregen, aber trotzdem die Austauschzeit t_{exch} kürzer als die Zeit eines Puls-paares zu wählen. Dies ist vor allem bei Substanzen mit hoher Austauschrate k_{ex} nützlich, da so die Anzahl N der ETM pro Vorbereitungszeit erhöht werden kann.

- Bislang wurden keine Anstrengungen unternommen, die Messung zu beschleunigen. Die Aufnahme mehrerer k-Raum-Zeilen durch Ausspielen mehrerer Refokussierungspulse ist bereits implementiert. Darüber hinaus wäre auch eine Verringerung des Flipwinkels des Auslesepulses denkbar. Auf diese Weise kann die gleiche Vorbereitung mehrfach abgetastet werden (182, 183).
- Durch Messung der Austauschrate können die Temperatur und der pH-Wert ermittelt werden (172, 176, 184). Dies ist auch mit der RACETE-Methode möglich. Erste Daten dazu sind in Anhang C.3 dargestellt.

7.7. Zusammenfassung

Auf Grund der Möglichkeit, endogene Moleküle in geringer Konzentration sichtbar zu machen oder die Konzentrationsverteilung von CEST-Agenzien zu messen, ohne die klassischen Bildgebungsmethoden zu beeinflussen, sind Messungen des chemischen Austauschs von großem Interesse. Die RACETE-Methode ist ein neuer Ansatz für diese Messung. Entgegen den bisher publizierten akkumulierenden Methoden wird die übertragene Magnetisierung refokussiert. Dies führt zu bisher einzigartigen Möglichkeiten: Auf Grund des positiven Kontrasts kann auf die Aufnahme von Vergleichsbildern verzichtet werden. Die Kontrolle über die Phase bietet neue Möglichkeiten, wie das Trennen verschiedener Substanzen in einer einzelnen Messung. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass innerhalb einer RACETE-Messung zusätzlich der CEST-Kontrast akquiriert werden kann.

KAPITEL 8

Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es, neue quantitative Messmethoden am Kleintier, insbesondere die Perfusionsmessung am Mäuseherz, zu etablieren. Hierfür wurde eine retrospektiv getriggerte T_1 -Messmethode entwickelt. Da bei retrospektiven Methoden keine vollständige Abtastung garantiert werden kann, wurde ein Verfahren gefunden, das mit Hilfe von Vorwissen über das gemessene Modell sehr effizient die fehlenden Daten interpolieren kann. Mit Hilfe dieser Technik werden dynamische T_1 -Messungen mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung möglich.

Dank der hohen Genauigkeit der T_1 -Messmethode lässt sich diese für die nichtinvasive Perfusionsmessung am Mäuseherz mittels der FAIR-ASL-Technik nutzen. Auch bei der myokardialen Perfusionsquantifizierung konnte die räumliche Auflösung gegenüber der ursprünglich am Lehrstuhl etablierten Methode verdoppelt werden. Da auf Grund der retrospektiven Triggerung Daten an allen Positionen im Herzzyklus akquiriert werden, konnten T_1 - und Perfusionskarten nach der Messung zu beliebigen Punkten im Herzzyklus rekonstruiert werden. Für die Perfusionsmessung, die stark anfällig für Teilvolumeneffekte ist, konnte hierdurch eine effektive Auflösungssteigerung erreicht werden. Außerdem konnten diese zusätzlichen Daten genutzt werden, um die benötigte Messzeit stark zu reduzieren.

Herz- und Nierenerkrankungen haben oftmals eine direkte Beziehung, da Leistungsminderungen in einem der beiden Organe jeweils das andere beeinflussen. Darüber hinaus schädigen viele Erkrankungen wie z.B. Bluthochdruck und Diabetes beide Organe gleichzeitig. So lässt sich begründen, warum sich in dieser Arbeit mit ihrem Schwerpunkt auf myokardialer Bildgebung, ein Kapitel über Nierenperfusion befindet. Es bietet sich an, Techniken, die für die myokardiale Perfusion angewandt werden, auch für die Nierenperfusionsmessung zu verwenden, da die Niere in ihrer Rinde (Cortex) eine ähnlich hohe Perfusion aufweist wie das Myokard. Gleichzeitig führen Nierenerkrankungen oftmals zu schlechter Kontrastmittelverträglichkeit, da diese bei Niereninsuffizienz u.U. zu lange im Körper verweilen und die Niere weiter schädigen. Auch deshalb sind die kontrastmittelfreien Spin-Labeling-Methoden hier interessant. Die FAIR-ASL-Technik ist jedoch an Mäusen in koronaler Ansicht für die Niere schlecht geeignet auf Grund des geringen Unterschieds zwischen dem markierten und dem Vergleichsexperiment. Als Lösung für dieses Problem wurde vorgeschlagen, die Markierungsschicht senkrecht zur Messschicht zu orientieren. Hiermit konnte die Sensitivität gesteigert und gleichzeitig die Variabilität der Methode deutlich verringert werden.

Mit Hilfe von kontrastmittelgestützten Messungen konnten auch das regionale Blutvolumen und das Extrazellulärvolumen bestimmt werden. In den letzten Jahren hat das Interesse an Extrazellulärvolumenmessungen zugenommen, da das Extrazellulärvolumen stellvertretend für diffuse Fibrose gemessen werden kann, die bis dahin nichtinvasiven Methoden nicht zugänglich war. Die bisher in der Literatur verwendeten Quantifizierungsmethoden missachten den Einfluss, den das Hämatokrit auf den ECV-Wert hat. Es wurde eine neue Korrektur vorgeschlagen, die allerdings zusätzlich zur ECV-Messung auch eine RBV-Messung benötigt. Durch gleichzeitige Messung beider Volumenanteile konnte auch erstmals das Extrazelluläre-Extravaskuläre-Volumen bestimmt werden.

Eine gänzlich andere kontrastmittelbasierte Methode in der MRT ist die Messung des chemischen Austauschs. Hierbei wirkt das Kontrastmittel nicht direkt beschleunigend auf die Relaxation, sondern der Effekt des Kontrastmittels wird gezielt durch HF-Pulse an- und ausgeschaltet. Durch den chemischen Austausch kann die Auswirkung der HF-Pulse akkumuliert werden. Bislang wurde bei solchen Messungen ein negativer Kontrast erzeugt, der ohne zusätzliche Vergleichsmessungen schwer detektierbar war. Im letzten Teil dieser Arbeit konnte eine neue Methode zur Messung des chemischen Austauschs gezeigt werden, die entgegen der aus der Literatur bekannten Methoden nicht Sättigung, sondern Anregung überträgt. Diese Änderung erlaubt es, einen echten positiven

chemischen Austausch-Kontrast zu erzeugen, der nicht zwingend ein Vergleichsbild benötigt. Gleichzeitig ermöglicht die Technik, dadurch dass Anregung übertragen wird, die Phase der Anregung zu kontrollieren und nutzen. Eine mögliche Anwendung ist die Unterscheidung verschiedener Substanzen in einer Messung.

In der Summe wurden im Rahmen dieser Arbeit verschiedene robuste Methoden etabliert, die die Möglichkeiten der quantitativen physiologischen MRT erweitern.

KAPITEL 9

Summary

The objective of this dissertation was to develop new methods for physiological magnetic resonance imaging. A new retrospectively triggered T_1 -method was developed. Due to the retrospectivity, full sampling of k-space can not be warranted. Therefore a model-based interpolation method was developed to reconstruct missing data efficiently. Using this technique, dynamic T_1 -measurements with high temporal and spatial resolution could be acquired.

Due to the high precision of the developed T_1 -method, perfusion could be quantified using Arterial Spin Labeling. In comparison to the method established previously in our laboratory, the resolution could be doubled. Retrospective triggering enables reconstruction of parameter maps on arbitrary positions in the heart cycle, as data are acquired continuously over several heart cycles. The perfusion measurement benefits from reconstruction on the end systole, as partial volume effects are decreased, due to the increased myocardial wall thickness. This serves as an effective increase in resolution. Furthermore, the data distributed over the whole heart cycle could be used to accelerate and stabilize the measurement.

Cardiac and renal diseases can be directly related, as deficiency in one of the organs affects the other one. Additionally several diseases like hypertension or diabetes affect

both organs. Moreover, kidneys are highly perfused, similar to the myocardium. Renal insufficiency can also lead to contrast agent intolerance, as clearance rates can be reduced. Therefore the FAIR-ASL technique lends itself to kidney perfusion measurements. It can, however, be problematic in small animals in coronal view, as the control-experiment inadvertently labels much of the same tissue and blood, as the labeling experiment. A modified FAIR-ASL measurement could be shown to increase sensitivity and reduce inter-measurement-variability by repositioning the inversion slice of the control experiment orthogonally to the measurement slice.

The T_1 -method was used in combination with contrast agent based measurements to quantify the regional blood volume and the extracellular volume fraction. There has been an increased interest in extracellular volume fraction measurements as the extracellular volume is used as a proxy for the detection of diffuse fibrosis, which has previously been inaccessible to non-invasive methods. Several correction factors are used in volume fraction quantification, but the influence of hematocrit in ECV measurements has been neglected so far. In mice and rats, the regional blood volume is a major constituent of the ECV, leading to a significant influence of hematocrit. A new correction is proposed to account for the volume fraction taken up by hematocrit. For this ECV hematocrit correction, the RBV has to be measured as well. Using both measurements, the extracellular volume fraction can be corrected and the extracellular-extravascular-volume-fraction quantified.

A fundamentally different contrast-mechanism can be utilized using the measurement of chemical exchange. Instead of shortening relaxation times, the contrast provided by chemical exchange agents can be turned on and off using frequency selective rf-pulses. Due to the chemical exchange the effect of these pulses can be accumulated. Measurements exploiting this accumulation effect in general produce a negative contrast requiring a control-experiment for further evaluation. In the last part of this dissertation, a new technique transferring excitation instead of saturation could be demonstrated. By generating a real positive contrast, no control experiment is required. Other properties unavailable to previously published chemical exchange transfer methods can be exploited. One example demonstrated in this dissertation is the separation of simultaneously excited compounds by their respective phase information imprinted by the excitation pulses.

In summary, several robust methods could be implemented to further the capabilities of quantitative physiological MRI.

ANHANG A

Betreute Arbeiten

Im Rahmen des Promotionsvorhabens wurden mehrere Arbeiten betreut. Diese sollen im Folgenden kurz beschrieben werden.

Varsha Rao: Partial Fourier

Varsha Rao hat im Rahmen eines DAAD Rise Stipendiums ein Praktikum an unserem Lehrstuhl gemacht. Ihre Aufgabe war es, Partial Fourier Bildgebung in Phasenrichtung für die oben beschriebene T_1 -Methode zu evaluieren. D.h. der k -Raum wird in Phasenrichtung auf einer Seite nur teilweise aufgenommen, um so die Messung zu beschleunigen. Die so verloren gegangene Information wird mit Hilfe eines POCS Algorithmus' extrapoliert. Zusätzlich wurden Vorexperimente ausgeführt, um die ECV- und RBV-Messung, wie sie in Kapitel 6 beschrieben ist, zu etablieren.

Stephan Günster: Arterial Spin Labeling: Quantifizierung der Durchblutung von Organen mittels Magnetresonanz

Stephan Günster hat seine Zulassungsarbeit an der experimentellen Physik 5 abgelegt. In der Arbeit gab es mehrere Zielsetzungen. Das erste Ziel war es, eine andere Abtast-

strategie, wie sie in (51) veröffentlicht wurde, zu implementieren. Ein weiteres Ziel war es, das Inversionsmodul aus der in Kapitel 3 beschriebenen Methode durch ein Saturationsmodul zu ersetzen.

Ergebnisse

In der zitierten Arbeit wurde eine spezielle Trigger-Hardware, der sogenannte Data-Logger gebaut. Diese sollte soweit möglich in der in Anhang B beschriebenen Software implementiert werden. Es wurde jedoch zuerst simulativ der Nutzen der in unserem Labor noch nicht vorhandenen Funktionen des Data-Loggers überprüft. Da festgestellt wurde, dass diese Funktionen sich negativ auf die Ergebnisqualität auswirken, konnte auf die Implementierung verzichtet werden. Die Abtaststrategie aus (51) wurde erfolgreich implementiert und die in Kapitel 3 vorgestellte Auswerterroutine erweitert, um mit diesen Messdaten umgehen zu können. Die so erhaltenen Perfusionskarten wiesen allerdings in in-vivo-Messungen eine schlechtere Qualität auf als die der in Kapitel 4 vorgestellten Methode. Dies ist damit zu erklären, dass auf Grund der prospektiven Triggerung sehr wenig Daten in der gleichen Zeit akquiriert werden. Deshalb ist das SNR insgesamt deutlich geringer. Weitere in-vivo-Messungen mit dieser Methode wurden also nicht durchgeführt.

Um die Saturations- T_1 -Messmethode zu implementieren, wurde ein flexibles Modul, das bereits in anderen Methoden vorliegt, in die T_1 -Messung eingebaut. Dieses Modul ermöglicht, eine frei wählbare Anzahl von Präparationsschichten unabhängig von der Messschicht zu positionieren. Als Präparation sind dann z.B. Inversions- oder Sättigungspulse möglich. Zusätzlich zu T_1 -Messungen mit der Saturation-Recovery Methode wurde diese Flexibilität eingesetzt, um FAIR-ASL-Perfusionsmessungen im Koronalblick an der Maus zu ermöglichen. Diese Ergebnisse sind in Kapitel 5 miteingeflossen.

Andreas Jäger: Magnetresonanz-Bildgebung von chemischen Austauschprozessen

Andreas Jäger wurde bei seiner Bachelorarbeit Eberhard Munz und mir betreut. Im Rahmen dieser Arbeit wurde der chemische Austausch von Protonen am Iopamidol-Molekül mit der CEST-Methode gemessen.

Ergebnisse

In dieser Arbeit wurden Phantome angefertigt, die CEST-Effekte aufweisen, Erfahrung mit der CEST-Methode am Lehrstuhl gesammelt und einige Auswerterroutinen implementiert. Es wurden z-Spektren an den 7 T-, 11,7 T- und 17,5 T-Spektrometern von

Iopamidolproben mit verschiedenen Konzentrationen erzeugt. Darüber hinaus konnten die Austauschraten und Relaxivitäten R_1 und R_2 bestimmt werden.

Lucas Reuther: Untersuchung von chemischen Austauschprozessen mittels MRT

Lucas Reuther hat seine Bachelorarbeit an der Experimentellen Physik 5 durchgeführt. Hierbei war das Ziel, die bislang unveröffentlichte Methode, welche in Kapitel 7 dargestellt wird, zu charakterisieren.

Ergebnisse

Die wichtigsten Messparameter der neuen Methode wurden untersucht und neue Phantome wurden angefertigt. Hiermit konnten sowohl für Iopamidol als auch für Barbitursäure optimale Messparameter gefunden werden. Zusätzlich konnten aus den Daten die Austauschraten bestimmt werden. Darüber hinaus wurde für die schnelle Charakterisierung von neuen Proben eine beschleunigte CEST-Methode implementiert. Hierbei wird, statt die Sendefrequenz der Pulse zu variieren, bei der Anregung ein Magnetfeldgradient über ein homogenes Phantom gelegt. Statt diese verschiedenen Frequenzverschiebungen nacheinander aufzunehmen, werden diese so räumlich über dem Phantom verteilt. Dadurch kann ein CEST-Spektrum in wenigen Sekunden aufgenommen werden. Da diese Methode so erfolgreich war, wurde die gleiche Methode auch für die Methode mit positivem Kontrast implementiert.

Fabian Hörner: Untersuchung von chemischem Austausch mittels refokussierender Methoden

Die Masterarbeit von Fabian Hörner stellt eine Fortführung der Arbeit von Lucas Reuther dar. Die Arbeit ist noch nicht abgeschlossen. Es sollen weitere Möglichkeiten der Methode ausgelotet werden. Hierbei sollen insbesondere die parallele Aufnahme von CEST- und RACETE-gewichteten Messungen optimiert, die Beschleunigung der Messung durch schnelle Steady-State-Verfahren und weitere Nutzung des Phasenkontrasts untersucht werden.

Martin Girstenbrei: Untersuchung von chemischem Austausch mittels refokussierender Methoden

Die Bachelorarbeit von Martin Girstenbrei läuft parallel zur Arbeit von Fabian Hörner und befaßt sich daher mit ähnlichen Themen. Zunächst wird an der Nutzung des Phasenkontrasts zur Trennung mehrerer Substanzen in einer Messung gearbeitet. Darüber hinaus soll der Einfluß der Diffusion auf die Methode untersucht werden.

ANHANG B

Software

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedene Programme geschrieben. An dieser Stelle soll in Abbildung B.1 die Oberfläche der Temperatur-, EKG- und Trigger-Aufzeichnungssoftware gezeigt werden, da diese Software mittlerweile standardmäßig zur Überwachung aller in-vivo-Messungen am BioSpec eingesetzt wird. Die Software wurde in der graphischen Programmiersprache LabVIEW 9.3 (National Instruments, München) erstellt.

Die Oberfläche unterteilt sich in mehrere Bereiche zur Steuerung und Ausgabe. Im oberen Bereich wird die Aufnahme der Messung gesteuert. In den Graphen wird jeweils der zeitliche Verlauf des elektrischen EKGs, des Signals des Druckwandlers und eines aus den MR-Sequenzen steuerbaren TTL-Signals gezeigt. Das Signal wird hier jeweils 5s gezeichnet und beginnt danach von vorn. Diese Zeit wurde so gewählt, dass eine natürliche Atemrate einfach zu erkennen ist.

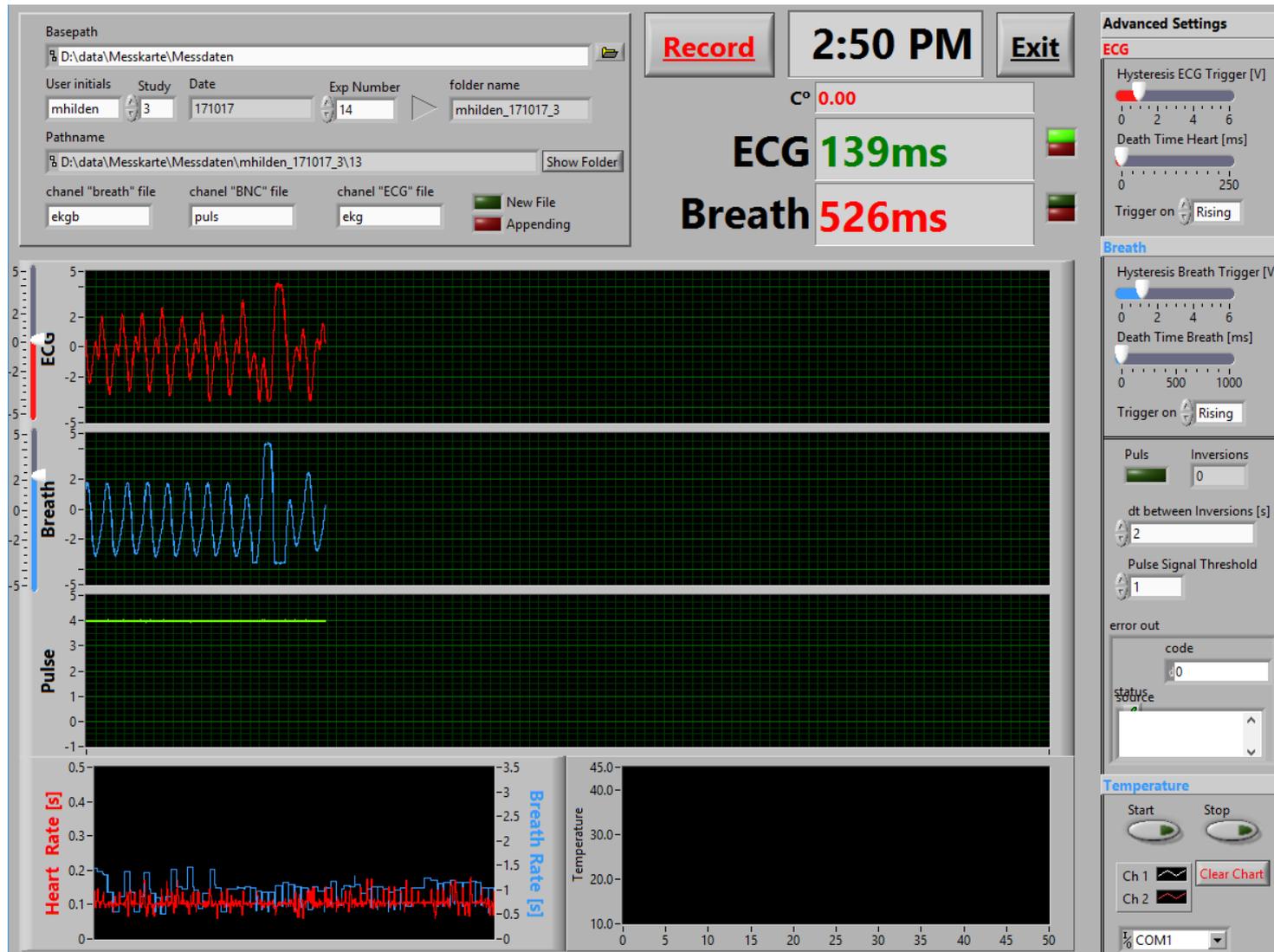


Abbildung B.1.: Ausschnitt eines Bildschirmsfotos der EKG-Überwachung.

Im rechten Bereich lassen sich die Einstellungen für die Analyse des EKG-Signals und des Signals des Druckwandlers justieren. Die so erhaltene Dauer der Atem- und Herzperioden werden als Zahlenwert dargestellt und bei Abweichung von voreingestellten Normwerten rot gefärbt. Im unteren Bereich wird die Entwicklung der Herz- und Atemrate seit Programmstart aufgezeigt. Wenn der optische Temperatursensor angeschlossen ist, werden entsprechend Graphen für die vier Kanäle dargestellt und die aktuelle Temperatur des ersten Kanals zusätzlich im oberen Überwachungsfeld dargestellt und wieder bei Abweichung von normaler Körpertemperatur rot gefärbt.

Zusätzlich gibt es im rechten Bereich einen Zähler, der die TTL-Pulse zählen kann. Dieser Zähler ist so gebaut, dass nur weitergezählt wird, wenn innerhalb einer einstellbaren Totzeit keinerlei TTL-Signale erfolgen. Dadurch kann er als Zähler für Inversionen verwendet werden. Dies kam bei den kontinuierlichen Messungen in den Kapiteln 3 und 6 zum Einsatz, um den Zeitpunkt der Gabe des Kontrastmittels zu kontrollieren.

Zusätzliche Messdaten

In diesem Teil des Anhangs werden ergänzende Messdaten zu den vorhergehenden Kapiteln gezeigt.

C.1. T1-Quantifizierung

C.1.1. Automatisierte Suche der Diastole

In diesem Teil des Anhangs wird die automatisierte Suche der Diastole in Cines für die Korrektur des Auswertzeitpunkts für lange T_1 -Messungen gezeigt. Diese Methode kam bei der Auswertung der in 3.4.4 gezeigten Messung zum Einsatz. Im ersten Schritt wird automatisch das Herz innerhalb der Cine-Bilder gefunden. Dazu wird die Differenz zwischen jedem Bild eines Cines und dem Mittelwert über das Cine gebildet (siehe Schritt 1-3 in C.1). Die Beträge der Abweichung werden aufaddiert. Es entsteht ein Bild, bei dem Bereiche mit starker Änderung viel Intensität haben (Abbildung C.1 Schritt 4). Um aus diesem Bild eine Maske zu erzeugen, wird ein Schwellwert festgelegt. Hierzu werden so lange Pixel selektiert, bis ein gewisser Anteil des Bildes selektiert ist. Auf den Kurzachsenaufnahmen, wie sie im Rahmen dieser Arbeit überwiegend aufgenommen wurden, bedeckt das Herz $< 10\%$ der Fläche. Ein Schwellwert kleiner als die Fläche des Herzens ist sinnvoll, da dann zwar nicht das ganze Herz selektiert wird, aber auch

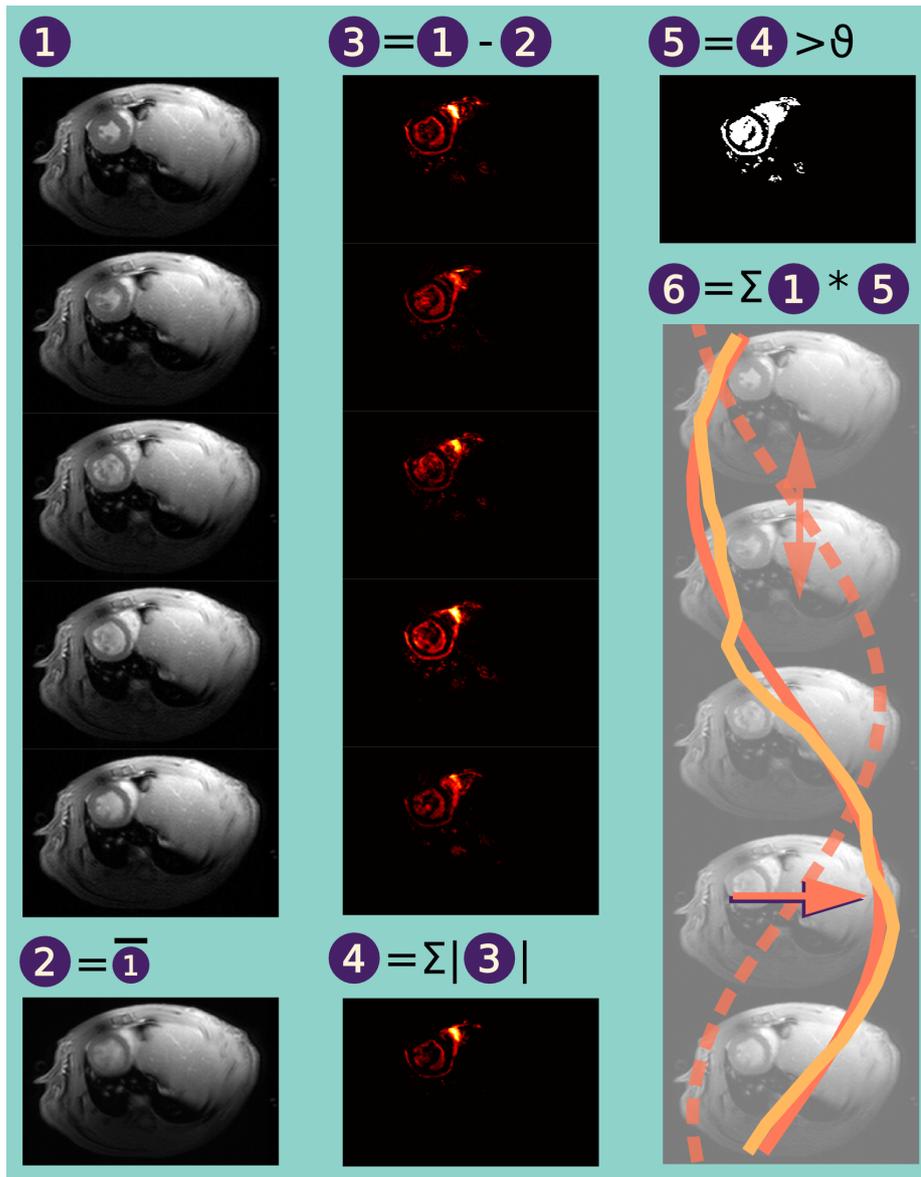


Abbildung C.1.: Schematische Übersicht über den Algorithmus zum Auffinden der Systole. Das aus der T_1 -Messung rekonstruierte Cine (1) wird gemittelt (2) und dann bildweise die Differenz gebildet. Durch Addition der Beträge (4) wird die Gegend der maximalen Bewegung im Bild dargestellt. Mithilfe eines semiautomatisch bestimmten Schwellwertes ϑ wird eine Maske (5) erzeugt. Danach wird über die Intensität in jedem Cine-Bild innerhalb der Maske integriert und eine Sinusfunktion an den Intensitätsverlauf angepasst. Die Phase der Sinusfunktion zeigt die Position der Systole.

kleinere Änderungen im Bild, die auf Artefakte zurückzuführen sind, ausgeschlossen werden. In C.1 (5) ist eine Maske mit 4% Schwellwert dargestellt. Die Auswertung war bei den untersuchten Datensätzen stabil für Grenzwerte zwischen 1–8%. Nach der Erzeugung der Herzmaske wird die Intensität innerhalb der Maske für jedes Bild des Cines berechnet. Dies führt zu einer sinusförmigen Intensitätsverteilung $I(n)$ über das Cine. Durch Anpassen einer Sinusfunktion $I(n) = a \cdot \sin\left(\frac{n+\varphi}{N} \cdot 2\pi\right)$ (n ist die Nummer des Bildes im Cine, a ein Skalierungsfaktor) wird der Versatz φ bestimmt (Abbildung C.1 Schritt 6).

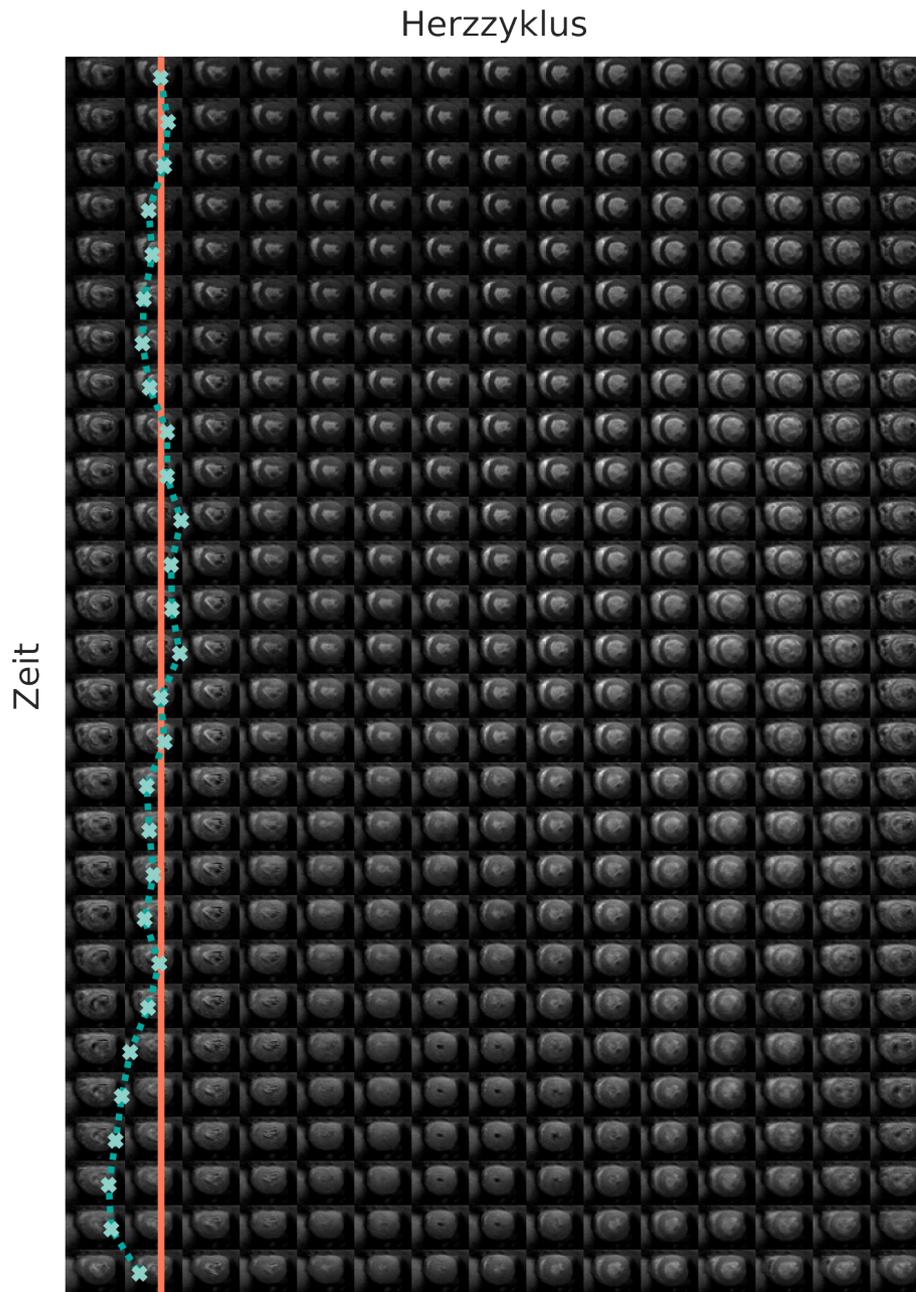


Abbildung C.2.: Darstellung der herzphasen- und zeitaufgelösten Rekonstruktion der Daten aus dem Gleichgewichtszustand der in 3.4.4 gezeigten Messung. Die Enddiastole wurde für jeden Zeitpunkt automatisch festgestellt und hier verschoben durch die Kreuze dargestellt, um die enddiastolischen Bilder nicht zu überdecken.

C.2. Perfusion

C.2.1. Stabilität gegen Unterabstastung

Es werden Perfusionswerte in Abhängigkeit von der zur Rekonstruktion verwendeten Datenmenge dargestellt. Aufgetragen sind jeweils die Mittelwerte in vier ROI im Myokard zusammen ihren Standardabweichungen aller nicht im Kapitel 4.2.2 gezeigten gesunden Tiere.

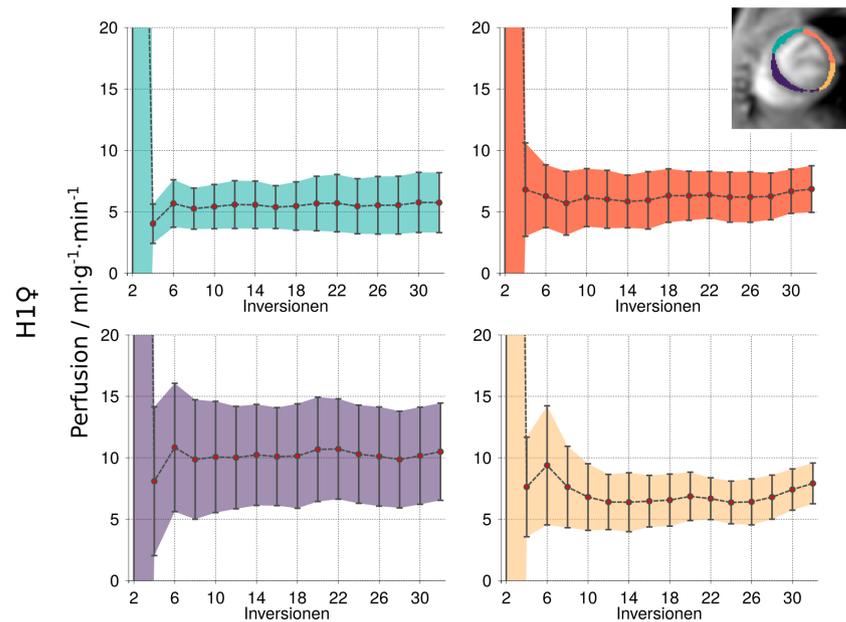


Abbildung C.3.: Mittlere Perfusion und Standardabweichung in vier ROI in Abhängigkeit der Anzahl an Inversionen für Tier und H1φ.

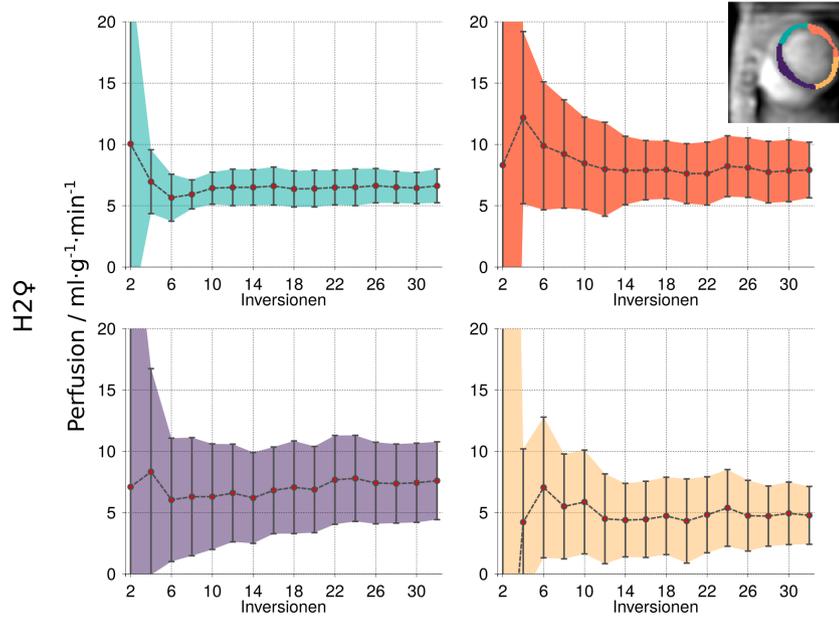


Abbildung C.4.: Mittlere Perfusion und Standardabweichung in vier ROI in Abhängigkeit der Anzahl an Inversionen für Tier H2♀.

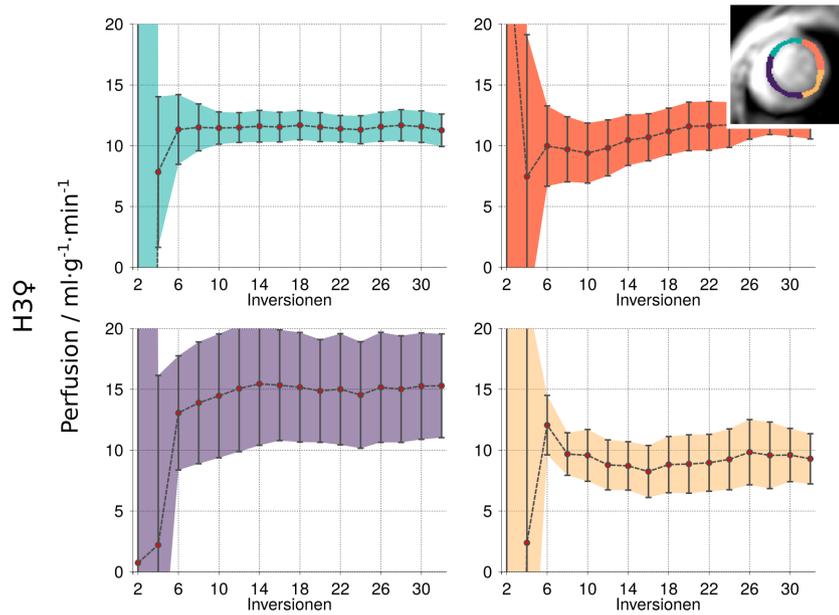


Abbildung C.5.: Mittlere Perfusion und Standardabweichung in vier ROI in Abhängigkeit der Anzahl an Inversionen für Tier H3♀.

C.3. Messung von chemischem Austausch

C.3.1. pH-Wert-Abhängigkeit der Austauschrate

Messung am 17,5 T-Spektrometer an drei Röhrcchen mit jeweils 100 mMol Salicylsäure und den pH-Werten 7,0, 7,6 und 7,8. Die Messungen wurden bei 22°C durchgeführt. Es wurde die Signalstärke in Abhängigkeit von der Austauschzeit t_{exch} aufgetragen und diese Daten an die Gleichung (7.6) angepasst. Diese Messwerte und Fitkurven sind in Abbildung C.6 dargestellt.

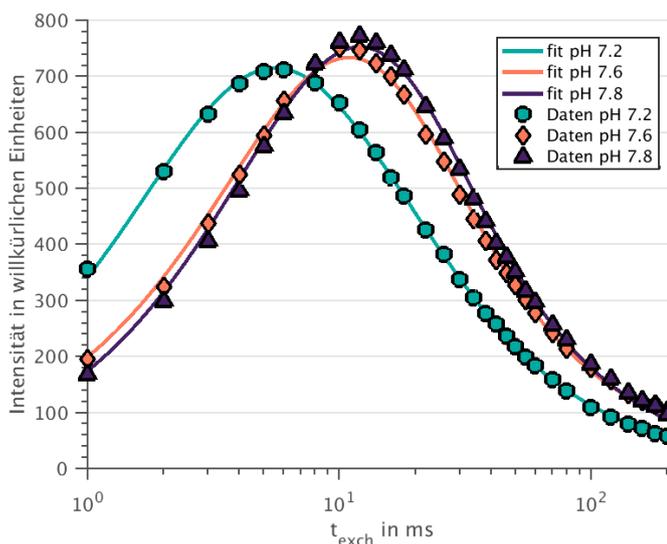


Abbildung C.6.: Auftragung der Signalstärke über der Austauschzeit t_{exch} .

Die aus den Fits ermittelten Austauschraten sind in Tabelle C.1 dargestellt.

pH-Wert	Austauschrate in s^{-1}
7,0	430
7,6	122
7,8	110

Tabelle C.1.: Austauschraten in Abhängigkeit vom pH-Wert.

Die Werte liegen etwas unter den Werten aus (176) (600 s^{-1} für pH 7,0), die jedoch bei einer Temperatur von 37°C ermittelt wurden.

C.3.2. Temperatur-Abhängigkeit der Austauschrate

Für die Röhren mit den pH-Werten 7,6 und 7,8 wurde die Messung bei verschiedenen Temperaturen wiederholt und für jede Kurve wiederum die Austauschrate bestimmt. In Abbildung C.7 sind die Austauschraten über der Temperatur aufgetragen.

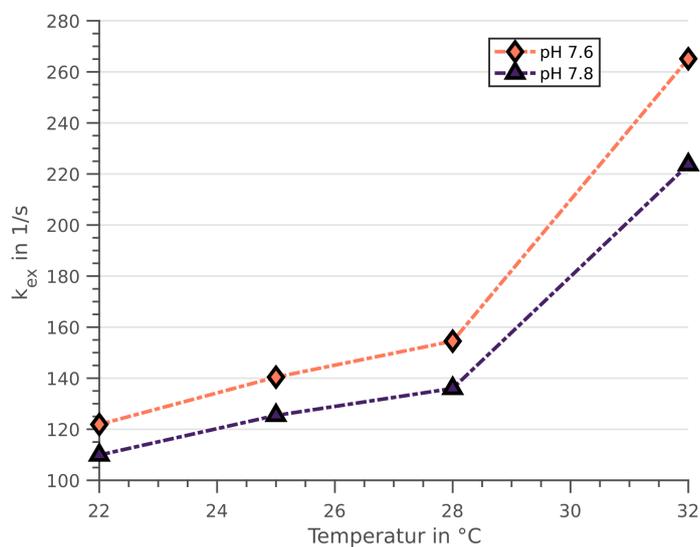


Abbildung C.7.: Auftragung der Austauschrate in Abhängigkeit von der Temperatur.

Literatuurverzeichnis

- [1] Mansfield P, Grannell PK. NMR 'diffraction' in solids? *Journal of Physics C: Solid State Physics* 1973;6(22):L422. 9
- [2] Lauterbur PC. Image formation by induced local interactions. Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature (London, United Kingdom)* 1973;242:190–191. 9
- [3] Kumar A, Welte D, Ernst RR. NMR Fourier zeugmatography. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 1975;18(1):69–83. 9, 17
- [4] Haase A. Snapshot FLASH MRI. Applications to T1, T2, and chemical-shift imaging. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1990; 13(1):77–89. 9, 31
- [5] Hennig J, Nauert A. Imaging: A Fast Imaging Method for Clinical MR. *Magnetic Resonance in Medicine* 1986;833:823–833. 9, 23, 111
- [6] Bos D, Poels MMF, Adams HHH, Akoudad S, Cremers LGM, Zonneveld HI, Hoogendam YY, Verhaaren BFJ, Verlinden VJA, Verbruggen JGJ, Peymani A, Hofman A, Krestin GP, Vincent AJ, Fielders RA, Koudstaal PJ, van der Lugt A, Ikram MA, Vernooij MW. Prevalence, clinical management, and natural course of incidental findings on brain mr images: The population-based rotterdam scan study. *Radiology* 2016;281(2):507–515. PMID: 27337027. 10

- [7] Captur G, Manisty C, Moon JC. Cardiac mri evaluation of myocardial disease. *Heart* 2016;102(18):1429–1435. 10
- [8] Vanhoutte L, Gerber BL, Gallez B, Po C, Magat J, Jean-Luc B, Feron O, Moniotte S. High field magnetic resonance imaging of rodents in cardiovascular research. *Basic Research in Cardiology* 2016;111(4):46. 10
- [9] Lanzer P, Barta C, Botvinick E, Wiesendanger H, Modin G, Higgins C. Ecg-synchronized cardiac mr imaging: method and evaluation. *Radiology* 1985;155(3):681–686. 10
- [10] Shellock FG, Kanal E. Guidelines and recommendations for mr imaging safety and patient management iii. questionnaire for screening patients before mr procedures. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1994;4(5):749–751.
- [11] Gatehouse PD, Firmin DN. The cardiovascular magnetic resonance machine: hardware and software requirements. *Herz* 2000;25(4):317–330. 10
- [12] Wilke N, Simm C, Zhang J, Ellermann J, Ya X, Merkle H, Path G, Lüdemann H, Bache RJ, Ugurbil K. Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: Correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. *Magnetic Resonance in Medicine* 1993;29(4):485–497. 10
- [13] Detre Ja, Leigh JS, Williams DS, Koretsky aP. Perfusion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 1992;23:37–45. 10, 57
- [14] Kuehn MR, Bradley A, Robertson EJ, Evans MJ. A potential animal model for lesch–nyhan syndrome through introduction of hprt mutations into mice. *Nature* 1987;326(6110):295–298. 10
- [15] Cha S, Gore J. Clinical applications of ultra-high field 7 t mri – moving to fda/eu approval. In 19th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2011, vol. 1 (2011), 1. 11
- [16] Forsén S, Hoffman RA. Study of Moderately Rapid Chemical Exchange Reactions by Means of Nuclear Magnetic Double Resonance. *The Journal of Chemical Physics* 1963;39(11):2892–2901. 11, 99
- [17] Zhou J, Payen JF, Wilson DA, Traystman RJ, van Zijl PC. Using the amide proton signals of intracellular proteins and peptides to detect ph effects in mri. *Nature medicine* 2003;9(8):1085–1091. 11

- [18] Haacke EM, Brown RF, Thompson M, Venkatesan R. Magnetic Resonance Imaging: Physical principles and sequence design. (John Wiley & Sons Ltd New York, 1999). ISBN 0-471-35128-8. 12
- [19] Levitt MH. Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance, 2nd Edition (John Wiley & Sons Ltd New York, 2008). ISBN 0470511176.
- [20] Vlaardingerbroek MT, Boer JA. Magnetresonanzbildgebung, Theorie und Praxis (Springer, 2004). ISBN 978-3-642-18697-4. 12, 103, 110
- [21] Dale BM, Brown MA, Semelka RC. MRI: Basic Principles and Applications, 5th Edition (John Wiley & Sons Ltd New York, 2015). ISBN 978-1-119-01305-1. 15
- [22] Hardy C, Edelstein W, Vatis D. Efficient adiabatic fast passage for nmr population inversion in the presence of radiofrequency field inhomogeneity and frequency offsets. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) 1986;66(3):470 – 482. 15
- [23] Levitt MH, Freeman R. Nmr population inversion using a composite pulse. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) 1979;33(2):473 – 476.
- [24] Hansen MR, Brorson M, Bildsøe H, Skibsted J, Jakobsen HJ. Sensitivity enhancement in natural-abundance solid-state ^{33}S mas nmr spectroscopy employing adiabatic inversion pulses to the satellite transitions. *Journal of Magnetic Resonance* 2008;190(2):316 – 326. 15
- [25] Bloch F. Nuclear induction. *Physical review* 1946;70(7-8):460. 17
- [26] Twieg DB. The k-trajectory formulation of the nmr imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods. *Medical physics* 1983; 10(5):610–621. 19
- [27] Gibbs JW. Fourier's series. *Nature* 1898;59(1522):200. 19
- [28] Hewitt E, Hewitt RE. The Gibbs-Wilbraham phenomenon: An episode in fourier analysis. *Archive for History of Exact Sciences* 1979;21(2):129–160. 19
- [29] Ernst RR, Anderson WA. Application of Fourier Transform Spectroscopy to Magnetic Resonance. *Review of Scientific Instruments* 1966;37:93–102. 21
- [30] Kaptein R, Dukstra K, Tarr CE. A Single-Scan Fourier Transform Method for Measuring Spin-Lattice Relaxation Times. *J Magn Reson* 1976;24:295–300. 22, 30

- [31] Glover G, Pelc N. A rapid-gated cine MRI technique. *Magnetic resonance annual* 1988;:299–333. 22
- [32] Higgins CB, Holt W, Pflugfelder P, Sechtem U. Functional evaluation of the heart with magnetic resonance imaging. *Magnetic resonance in medicine* 1988;6(2):121–139. 22
- [33] Bakermans AJ, Abdurrachim D, Moonen RP, Motaal AG, Prompers JJ, Strijkers GJ, Vandoorne K, Nicolay K. Small animal cardiovascular MR imaging and spectroscopy. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 2015;88-89:1–47. 22, 71
- [34] Epstein FH. Mr in mouse models of cardiac disease. *NMR in Biomedicine* 2007; 20(3):238–255. 22
- [35] Meiboom S, Gill D. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. *Review of scientific instruments* 1958;29(8):688–691. 23
- [36] Carr HY, Purcell EM. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Physical review* 1954;94(3):630. 23
- [37] Vandsburger MH, French BA, Helm PA, Roy RJ, Kramer CM, Young AA, Epstein FH. Multi-parameter in vivo cardiac magnetic resonance imaging demonstrates normal perfusion reserve despite severely attenuated β -adrenergic functional response in neuronal nitric oxide synthase knockout mice. *European heart journal* 2007;28(22):2792–2798. 25, 74
- [38] Streif UG. Nmr-bildgebung am herzen der maus. Dissertation, Universität Würzburg, 2003. 25
- [39] Lopez M, Ehses P, Breuer F, Ponce I, Gareis D, Jakob P. A four-channel hole-slotted phased array at 7 tesla. *Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering* 2010;37B(4):226–236. 26
- [40] Chang KJ, Jara H. Applications of quantitative t1, t2, and proton density to diagnosis. *Applied radiology* 2005;34. 28
- [41] Gutjahr FT, Kampf T, Winter P, Meyer CB, Williams T, Jakob PM, Bauer WR, Ziener CH, Helluy X. Quantification of perfusion in murine myocardium: A retrospectively triggered T1-based ASL method using model-based reconstruction. *Magnetic Resonance in Medicine* 2015;74(6):1705–1715. 28, 56, 62, 78

- [42] Coolen BF, Geelen T, Paulis LEM, Nauwerth A, Nicolay K, Strijkers GJ. Three-dimensional t1 mapping of the mouse heart using variable flip angle steady-state mr imaging. *NMR in Biomedicine* 2011;24(2):154–162. 29, 30
- [43] Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified look-locker inversion recovery (molli) for high-resolution t1 mapping of the heart. *Magnetic Resonance in Medicine* 2004;52(1):141–146.
- [44] Krombach GA, Hahn C, Tomars M, Buecker A, Grawe A, Günther RW, Kühl HP. Cardiac amyloidosis: Mr imaging findings and t1 quantification, comparison with control subjects. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2007;25(6):1283–1287. 29
- [45] Christensen KA, Grant DM, Schulman EM, Walling C. Optimal determination of relaxation times of fourier transform nuclear magnetic resonance. Determination of spin-lattice relaxation times in chemically polarized species. *The Journal of Physical Chemistry* 1974;78(19):1971–1977. 30
- [46] Deoni SC, Rutt BK, Jones DK. Investigating the effect of exchange and multicomponent t1 relaxation on the short repetition time spoiled steady-state signal and the despots1 t1 quantification method. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2007;25(3):570–578. 30
- [47] Look DC, Locker DR. Time saving in measurement of NMR and EPR relaxation times. *Review of Scientific Instruments* 1970;41(2):250–251. 30
- [48] Deichmann R, Haase A. Quantification of T_1 Values by SNAPSHOT-FLASH NMR Imaging. *J Magn Reson* 1992;96:608–612. 30, 31, 32, 79
- [49] Günster SM. Arterial Spin Labeling: Quantifizierung der Durchblutung von Organen mittels Magnetresonanz. Zulassungsarbeit zum ersten Staatsexamen an der Julius Maximilians-Universität Würzburg, Universität Würzburg, 2015. 32, 72
- [50] Kober F, Iltis I, Cozzone PJ, Bernard M. Myocardial blood flow mapping in mice using high-resolution spin labeling magnetic resonance imaging: influence of ketamine/xylazine and isoflurane anesthesia. *Magn Reson Med* 2005;53(3):601–606. 33, 62, 65, 70, 71, 74
- [51] Campbell-Washburn AE, Price AN, Wells JA, Thomas DL, Ordidge RJ, Lythgoe MF. Cardiac arterial spin labeling using segmented ecg-gated look-locker fair: Variability and repeatability in preclinical studies. *Magn Reson Med* 2013; 69(1):238–247. 33, 65, 72, 74, 132

- [52] Vandsburger MH, Janiczek RL, Xu Y, French BA, Meyer CH, Kramer CM, Epstein FH. Improved arterial spin labeling after myocardial infarction in mice using cardiac and respiratory gated look-locker imaging with fuzzy C-means clustering. *Magn Reson Med* 2010;63(3):648–657. 33, 65, 70, 71, 74
- [53] Belle V, Kahler E, Waller C, Rommel E, Voll S, Hiller KH, Bauer WR, Haase A. In vivo quantitative mapping of cardiac perfusion in rats using a noninvasive MR spin-labeling method. *J Magn Reson Imaging* 1998;8(6):1240–1245. 33, 59, 62, 74
- [54] Streif JU, Nahrendorf M, Hiller KH, Waller C, Wiesmann F, Rommel E, Haase A, Bauer WR. In vivo assessment of absolute perfusion and intracapillary blood volume in the murine myocardium by spin labeling magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2005;53(3):584–592. 33, 62, 65, 71, 72, 74
- [55] Winter P, Kampf T, Helluy X, Gutjahr F, Meyer C, Rommel, Bauer W, Jakob P, Herold V. Fast retrospectively triggered local pulse-wave velocity measurements in mice with CMR-microscopy using a radial trajectory. *J Cardio Magn Reson* 2013;15(1):88. 38
- [56] Doneva M, Stehning C, Börnert P, Eggers H, Mertins A. Fast relaxation parameter mapping from undersampled data. In Proc. 17th Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) (2009), 2295. 40
- [57] Doneva M, Börnert P, Eggers H, Stehning C, S negas J, Mertins A. Compressed sensing reconstruction for magnetic resonance parameter mapping. *Magn Reson Med* 2010;64(4):1114–1120.
- [58] Ehses P, Helluy X, Voelker M, Gulani V, Seiberlich N, Griswold MA, Jakob PM, Breuer F. Improved Single-shot MR Relaxometry using Principal Component Analysis. In Proc Intl Soc Mag Reson Med (2011), 2738. 40
- [59] Liang ZP, Jiang H, Hess CP, Lauterbur PC. Dynamic imaging by model estimation. *International Journal of Imaging Systems and Technology* 1997;8(6):551–557. 40
- [60] Petzschner FH, Ponce IP, Blaimer M, Jakob PM, Breuer FA. Fast mr parameter mapping using k-t principal component analysis. *Magn Reson Med* 2011;66(3):706–716. 41, 42
- [61] Burnham KP, Anderson DR. Model selection and multimodel inference: a practical information-theoretic approach (Springer Science & Business Media, 2003). 42

- [62] Haacke EM, Lindskogj ED, Lin W. A fast, iterative, partial-fourier technique capable of local phase recovery. *J Magn Reson* (1969) 1991;92(1):126 – 145. 44
- [63] Park H, Cho M, Cho Z. Real-value representation in inversion-recovery nmr imaging by use of a phase-correction method. *Magnetic resonance in medicine* 1986; 3(1):15–23. 44
- [64] Walsh D, Gmitro A, Marcellin M. Adaptive reconstruction of phased array mr imagery. *Magn Reson Med* 2000;43(5):682–690. 44
- [65] Song HK, Dougherty L. k-Space weighted image contrast (KWIC) for contrast manipulation in projection reconstruction MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2000;44(March):825–832. 45
- [66] Streif JUG, Herold V, Szimtenings M, Lanz TE, Nahrendorf M, Wiesmann F, Rommel E, Haase A. In vivo time-resolved quantitative motion mapping of the murine myocardium with phase contrast MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2003;49(2):315–321. 50
- [67] Lin K, Chowdhary V, Benzuly KH, Yancy CW, Lomasney JW, Rigolin VH, Anderson AS, Wilcox J, Carr J, Markl M. Reproducibility and observer variability of tissue phase mapping for the quantification of regional myocardial velocities. *International Journal of Cardiovascular Imaging* 2016;32(8):1227–1234. 50
- [68] Gutjahr FT, Kampf T, Guenster SM, Herold V, Winter P, Helluy X, Bauer W, Jakob P. Fast myocardial perfusion mapping in mice using heart cycle dependent data weighting. In 24th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2016, vol. 1 (2016), 3139. 50, 56, 70
- [69] Gutjahr FT, Kampf T, Winter P, Jakob PM, Bauer WR. Fast myocardial perfusion mapping in mice using heart cycle dependent data weighting. In 82. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 2016, vol. 1 (2016), 1402. 50, 56, 70
- [70] Lauterbur P, Mendonca-Dias M, Rudin A. Augmentation of tissue water proton spin-lattice relaxation rates by in vivo addition of paramagnetic ions. *Frontiers of biological energetics* 1978;1:752–759. 51
- [71] Koretsky AP, Silva AC. Manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI). *NMR Biomed* 2004;17:527–531. 51
- [72] Wendland MF. Applications of manganese-enhanced magnetic resonance imaging (MEMRI) to imaging of the heart. *NMR in Biomedicine* 2004;17(8):581–594. 51

- [73] Hunter DR, Haworth RA, Berkoff HA. Cellular manganese uptake by the isolated perfused rat heart: a probe for the sarcolemma calcium channel. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology* 1981;13(9):823–832. 52
- [74] Flacke S, Allen JS, Chia JM, Wible JH, Periasamy MP, Adams MD, Adzamli IK, Lorenz CH. Characterization of viable and nonviable myocardium at MR imaging: comparison of gadolinium-based extracellular and blood pool contrast materials versus manganese-based contrast materials in a rat myocardial infarction model. *Radiology* 2003;226(3):731–8. 52
- [75] Bremerich J, Saeed M, Arheden H, Higgins CB, Wendland MF. Normal and infarcted myocardium: differentiation with cellular uptake of manganese at MR imaging in a rat model. *Radiology* 2000;216(9):524–530.
- [76] Saeed M, Higgins CB, Geschwind JF, Wendland MF. T1-relaxation kinetics of extracellular, intracellular and intravascular MR contrast agents in normal and acutely reperfused infarcted myocardium using echo-planar MR imaging. *European radiology* 2000;10(2):310–318. 52
- [77] Gutjahr FT, Kampf T, Helluy X, Winter P, Ziener CH, Jakob PM, Bauer WR. Dynamic t1-quantification in small rodents: A retrospective approach with variable temporal resolution. In *22th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, 2014, vol. 1 (2014), 2455. 52
- [78] Li W, Griswold M, Yu X. Rapid T1 mapping of mouse myocardium with saturation recovery look-locker method. *Magnetic Resonance in Medicine* 2010;64:1296–1303. 55
- [79] Li W, Griswold M, Yu X. Fast cardiac T1 mapping in mice using a model-based compressed sensing method. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2012;68:1127–34. 55
- [80] Doneva M, Börnert P, Eggers H, Mertins A, Pauly J, Lustig M. Compressed sensing for chemical shift-based water-fat separation. *Magnetic Resonance in Medicine* 2010;64(6):1749–1759. 55
- [81] Gutjahr FT, Winter TKP, Meyer CB, Ziener CH, Helluy X, Jakob PM, Bauer WR. Quantification of perfusion in murine myocardium: A retrospectively triggered arterial spin labeling sequence using parallel imaging. In *29th Annual Scientific Meeting of the ESMRMB*, 2012, vol. 1 (2012), 769. 55

- [82] Winter P, Kampf T, Helluy X, Gutjahr FT, Meyer CB, Bauer WR, Jakob PM, Herold V. Self-navigation under non-steady-state conditions: Cardiac and respiratory self-gating of inversion recovery snapshot FLASH acquisitions in mice. *Magnetic Resonance in Medicine* 2016;00:1–8. 55
- [83] Gutjahr FT, Kampf T, Winter P, Meyer CB, Ziener CH, Helluy X, Jakob PM, Bauer WR. Perfusion in murine myocardium: A retrospectively triggered look-locker arterial spin labeling sequence using model based reconstruction. In 20th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2012, vol. 1 (2012), 2033. 56
- [84] Gutjahr FT, Kampf T, Helluy X, Jakob PM, Bauer WR. Assessment of micro-circulation in murine myocardium: A retrospective method for quantification of perfusion and regional blood volume. In 21th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2013, vol. 1 (2013), 2185. 86
- [85] Gutjahr FT, Kampf T, Winter P, Helluy X, Jakob PM, Bauer WR. Quantification of perfusion in murine myocardium: A fast method without contrast agents using variable model based reconstruction. In 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 2014, vol. 1 (2014), 1407. 56
- [86] Rakusan K, Nagai J. Morphometry of arterioles and capillaries in hearts of senescent mice. *Cardiovascular Research* 1994;28(7):969–972. 57
- [87] Algire GH. Determination of peripheral blood pressure in unanesthetized mice during microscopic observation of blood vessels. *Journal of the National Cancer Institute* 1954;14(4):865–877. 57
- [88] Drew PJ, Shih AY, Kleinfeld D. Fluctuating and sensory-induced vasodynamics in rodent cortex extend arteriole capacity. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2011;108(20):8473–8478. 57
- [89] Wiedeman MP. Dimensions of Blood Vessels from Distributing Artery to Collecting Vein. *Circulation Research* 1963;12(4):375–378. 57
- [90] Coolen BF, Moonen RPM, Paulis LEM, Geelen T, Nicolay K, Strijkers GJ. Mouse myocardial first-pass perfusion MR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 2010;64:1658–1663. 57, 72
- [91] Kim SG. Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping. *Magn Reson Med* 1995;34(3):293–301. 58

- [92] Kwong KK, Chesler DA, Weisskoff RM, Donahue KM, Davis TL, Ostergaard L, Campbell TA, Rosen BR. MR perfusion studies with T1-weighted echo planar imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 1995;34(6):878–887. 58, 59
- [93] Bauer WR, Hiller KH, Roder F, Rommel E, Ertl G, Haase A. Magnetization exchange in capillaries by microcirculation affects diffusion-controlled spin-relaxation: a model which describes the effect of perfusion on relaxation enhancement by intravascular contrast agents. *Magn Reson Med* 1996;35(1):43–55. 59, 61
- [94] Bauer WR, Roder F, Hiller KH, Han H, Frohlich S, Rommel E, Haase A, Ertl G. The effect of perfusion on T1 after slice-selective spin inversion in the isolated cardioplegic rat heart: measurement of a lower bound of intracapillary-extravascular water proton exchange rate. *Magn Reson Med* 1997;38(6):917–923.
- [95] Schwarzbauer C, Morrissey SP, Haase A. Quantitative magnetic resonance imaging of perfusion using magnetic labeling of water proton spins within the detection slice. *Magn Reson Med* 1996;35(4):540–546. 59
- [96] Judd RM, Levy BI. Effects of barium-induced cardiac contraction on large- and small-vessel intramyocardial blood volume. *Circulation Research* 1991;68(1):217–225. 59, 94
- [97] Parkes LM, Tofts PS. Improved accuracy of human cerebral blood perfusion measurements using arterial spin labeling: Accounting for capillary water permeability. *Magnetic Resonance in Medicine* 2002;48(1):27–41. 59
- [98] Hiller KH, Roder F, Adami P, Voll S, Kowallik P, Haase A, Ertl G, Bauer WR. Study of microcirculation by coloured microspheres and NMR-microscopy in isolated rat heart: effect of ischaemia, endothelin-1 and endothelin-1 antagonist BQ 610. *J Mol Cell Cardiol* 1997;29(11):3115–3122. 62
- [99] Waller C, Kahler E, Hiller K, Hu K, Nahrendorf M, Voll S, Haase A, Ertl G, Bauer W. Myocardial perfusion and intracapillary blood volume in rats at rest and with coronary dilatation: Mr imaging in vivo with use of a spin-labeling technique. *Radiology* 2000;215(1):189–197. PMID: 10751486. 62, 65, 74
- [100] Lattouf R, Younes R, Lutomski D, Naaman N, Godeau G, Senni K, Changotade S. Picrosirius red staining a useful tool to appraise collagen networks in normal and pathological tissues. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry* 2014;62(10):751–758. 63

- [101] Crystal GJ, Czinn EA, Silver JM, Salem RM. Coronary vasodilation by isoflurane abrupt versus gradual administration. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 1995;82(2):542–549. 70
- [102] Streif JUG, Hiller KH, Waller C, Nahrendorf M, Wiesmann F, Bauer WR, Rommel E, Haase A. In vivo assessment of absolute perfusion in the murine skeletal muscle with spin labeling MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2003;17:147–152. 70
- [103] Kober F, Troalen T, Bernard M. Recent Developments in Small Animal Cardiovascular MRI. *Current Cardiovascular Imaging Reports* 2014;7:1–10. 71
- [104] Antkowiak PF, Janiczek RL, Gibberman LB, Xu C, Kramer CM, Meyer CH, French BA, Epstein FH. Quantitative first-pass perfusion MRI of the mouse heart. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2010;12(1):M10. 72
- [105] Van Nierop BJ, Coolen BF, Dijk WJR, Hendriks AD, De Graaf L, Nicolay K, Strijkers GJ. Quantitative first-pass perfusion MRI of the mouse myocardium. *Magnetic Resonance in Medicine* 2013;69:1735–1744. 72
- [106] Capron T, Troalen T, Cozzzone PJ, Bernard M, Kober F. Cine-ASL: A steady-pulsed arterial spin labeling method for myocardial perfusion mapping in mice. Part II. Theoretical model and sensitivity optimization. *Magn Reson Med* 2013;70(5):1399–1408. 72
- [107] Troalen T, Capron T, Cozzzone PJ, Bernard M, Kober F. Cine-ASL: A steady-pulsed arterial spin labeling method for myocardial perfusion mapping in mice. Part I. Experimental study. *Magn Reson Med* 2013;70(5):1389–1398. 74
- [108] Troalen T, Capron T, Bernard M, Kober F. In vivo characterization of rodent cyclic myocardial perfusion variation at rest and during adenosine-induced stress using cine-ASL cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16(1):18. 72, 74
- [109] Naresh NK, Chen X, Moran E, Tian Y, French BA, Epstein FH. Repeatability and variability of myocardial perfusion imaging techniques in mice: Comparison of arterial spin labeling and first-pass contrast-enhanced MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2016;75(6):2394–2405. 73
- [110] Kampf T, Helluy X, Gutjahr FT, Winter P, Meyer CB, Jakob PM, Bauer WR, Ziener CH. Myocardial perfusion quantification using the t1-based fair-asl method:

The influence of heart anatomy, cardiopulmonary blood flow and look-locker readout. *Magn Reson Med* 2014;71(5):1784–1797. 73, 80

- [111] Hiller KH, Waller C, Voll S, Haase A, Ertl G, Bauer WR. Combined high-speed nmr imaging of perfusion and microscopic coronary conductance vessels in the isolated rat heart. *Microvascular research* 2001;62(3):327–334. 74
- [112] Waller C, Hiller KH, Kahler E, Hu K, Nahrendorf M, Voll S, Haase A, Ertl G, Bauer WR. Serial magnetic resonance imaging of microvascular remodeling in the infarcted rat heart. *Circulation* 2001;103(11):1564–1569. 74
- [113] Kober F, Iltis I, Cozzone P, Bernard M. Cine-mri assessment of cardiac function in mice anesthetized with ketamine/xylazine and isoflurane. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 2004;17(3):157–161. 74
- [114] Caudron J, Mulder P, Nicol L, Richard V, Thuillez C, Dacher JN. Mr relaxometry and perfusion of the myocardium in spontaneously hypertensive rat: correlation with histopathology and effect of anti-hypertensive therapy. *European radiology* 2013;23(7):1871–1881. 74
- [115] Abeykoon S, Sargent M, Wansapura JP. Quantitative myocardial perfusion in mice based on the signal intensity of flow sensitized cmr. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2012;14(1):73. 74
- [116] Kober F, Jao T, Troalen T, Nayak KS. Myocardial arterial spin labeling. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016;18(1):1–16. 73, 74
- [117] Gutjahr FT, Günster SM, Kampf T, Winter P, Herold V, Bauer WR, Jakob PM. MRI-based quantification of renal perfusion in mice: Improving sensitivity and stability in FAIR ASL. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 2017;27(4):334–339. 75
- [118] Cutajar M, Thomas DL, Banks T, Clark Ca, Golay X, Gordon I. Repeatability of renal arterial spin labelling MRI in healthy subjects. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 2012;25(2):145–153. 75, 77
- [119] Zimmer F, Zöllner FG, Hoeger S, Klotz S, Tsagogiorgas C, Krämer BK, Schad LR. Quantitative Renal Perfusion Measurements in a Rat Model of Acute Kidney Injury at 3T: Testing Inter- and Intramethodical Significance of ASL and DCE-MRI. *PLoS ONE* 2013;8(1):e53849. 76

- [120] Hueper K, Gutberlet M, Rong S, Hartung D, Mengel M, Lu X, Haller H, Wacker F, Meier M, Gueler F. Acute kidney injury: arterial spin labeling to monitor renal perfusion impairment in mice-comparison with histopathologic results and renal function. *Radiology* 2014;270(1):117–24. 76, 83
- [121] Szolar DH, Preidler K, Ebner F, Kammerhuber F, Horn S, Ratschek M, Ranner G, Petritsch P, Horina JH. Functional magnetic resonance imaging of human renal allografts during the post-transplant period: preliminary observations. *Magnetic resonance imaging* 1997;15(7):727–35. 76
- [122] Neimatallah MA, Dong Q, Schoenberg SO, Cho KJ, Prince MR. Magnetic resonance imaging in renal transplantation. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1999;10(3):357–368. 76
- [123] Wang JJ, Hendrich KS, Jackson EK, Ildstad ST, Williams DS, Ho C. Perfusion quantitation in transplanted rat kidney by mri with arterial spin labeling. *Kidney international* 1998;53(6):1783–1791. 76
- [124] Grobner T. Erratum: Gadolinium - A specific trigger for the development of nephrogenic fibrosing dermopathy and nephrogenic systemic fibrosis? (*Nephrology Dialysis Transplantation* (2006) vol. 21 (1104-1108)). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006;21(6):1745. 76
- [125] Rajendran R, Lew SK, Yong CX, Tan J, Wang DJJ, Chuang KH. Quantitative mouse renal perfusion using arterial spin labeling. *NMR in Biomedicine* 2013; 26(10):1225–1232. 76, 77, 83
- [126] Winter JD, St Lawrence KS, Cheng HLM. Quantification of renal perfusion: Comparison of arterial spin labeling and dynamic contrast-enhanced MRI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2011;34(3):608–615. 76
- [127] Duhamel G, Prevost V, Girard OM, Callot V, Cozzone PJ. High-resolution mouse kidney perfusion imaging by pseudo-continuous arterial spin labeling at 11.75T. *Magnetic Resonance in Medicine* 2014;71(3):1186–1196. 77, 83
- [128] Prevost VH, Girard OM, Callot V, Cozzone PJ, Duhamel G. Fast imaging strategies for mouse kidney perfusion measurement with pseudocontinuous arterial spin labeling (pCASL) at ultra high magnetic field (11.75 tesla). *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2015;42(4):999–1008. 83

- [129] Dai W, Garcia D, de Bazelaire C, Alsop DC. Continuous Flow Driven Inversion for Arterial Spin Labeling Using Pulsed Radiofrequency and Gradient Fields. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2008;60(6):1488–1497. 83
- [130] Gutjahr FT, Kampf T, Bauer W, Jakob PM. A measurement for the extracellular extravascular volume fraction. In 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik, 2016, vol. 1 (2016), 42. 86
- [131] Anversa P, Beghi C, Kikkawa Y, Olivetti G. Myocardial infarction in rats. *Circulation Research* 1986;58:26–37. 87
- [132] Kahler E, Waller C, Rommel E, Hiller KH, Voll S, Broich A, Hu K, Schnackerz KD, Bauer WR, Ertl G, Haase A. Quantitative regional blood volume studies in rat myocardium in vivo. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 1998;40(4):517–525. 87, 90, 91, 94
- [133] Doltra A, Amundsen B, Gebker R, Fleck E, Kelle S. Emerging Concepts for Myocardial Late Gadolinium Enhancement MRI. *Current Cardiology Reviews* 2013;9(3):185–190. 87
- [134] Moon JC, Treibel Ta, Schelbert EB. T1 mapping for diffuse myocardial fibrosis: A key biomarker in cardiac disease? *Journal of the American College of Cardiology* 2013;62(14):1288–1289. 88
- [135] Messroghli DR, Nordmeyer S, Dietrich T, Dirsch O, Kaschina E, Savvatis K, Klein C, Berger F, Kuehne T, et al. Assessment of diffuse myocardial fibrosis in rats using small-animal look-locker inversion recovery t1 mapping. *Circulation: Cardiovascular Imaging* 2011;4(6):636–640. 88
- [136] Zimmerman JR, Brittin WE. Nuclear Magnetic Resonance Studies in Multiple Phase Systems: Lifetime of a Water Molecule in an Adsorbing Phase on Silica Gel. *The Journal of Physical Chemistry* 1957;61(10):1328–1333. 89
- [137] Belton P, Ratcliffe F. NMR and compartmentation in biological tissues. *Progress in NMR Spectroscopy* 1985;17:241–279. 89
- [138] Schwarzbauer C, Syha J, Haase A. Quantification of regional blood volumes by rapid T1 mapping. *Magnetic Resonance in Medicine* 1993;29(5):709–712. 89

- [139] Stark D, Bradley W. Magnetic Resonance Imaging. No. v. 1 in Magnetic Resonance Imaging (Mosby-Year Book, 1992). ISBN 9780801649301. 89
- [140] Mansfield P, Morris P. NMR Imaging in Biomedicine. Advances in Magnetic Resonance (Academic Press, 1982). ISBN 9780120255627. 89
- [141] Bauer WR, Roder F, Hiller KH, Han H, Fröhlich S, Rommel E, Haase A, Ertl G. The effect of perfusion on t1 after slice-selective spin inversion in the isolated cardioplegic rat heart: Measurement of a lower bound of intracapillary-extravascular water proton exchange rate. *Magnetic Resonance in Medicine* 1997;38(6):917–923. 89
- [142] Löffler, Petrides. Biochemie und Pathobiochemie (Springer-Lehrbuch) (German Edition) (Springer, 2014). ISBN 3642179711. 91
- [143] Rakušan K. Vascular capacity and hematocrit in experimental cardiomegaly due to aortic constriction in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology* 1971;49(9):819–823. 91
- [144] Neilan TG, Coelho-Filho OR, Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, Watanabe E, Chen Y, Mandry D, Pierre-Mongeon F, Blankstein R, Kwong RY, Jerosch-Herold M. Myocardial extracellular volume fraction from t1 measurements in healthy volunteers and mice. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2013;6(6):672–683. 91, 93, 94
- [145] Crystal GJ, Downey HF, Bashour FA. Small vessel and total coronary blood volume during intracoronary adenosine. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 1981;241(2):H194—H201. 94
- [146] Isofluran in GESTIS-Stoffdatenbank. [http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/135922.xml?f=templates\\$fn=default.htm\\$3.0](http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll/gestis_de/135922.xml?f=templates$fn=default.htm$3.0). Abgerufen: 17.02.2017. 94
- [147] Seethaler MA, Binnewitt S, Gutjahr FT, Kampf T, Winter P, Jakob PM, Bauer WR. Assessment of stability and temporal requirements in mice. In 82. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 2016, vol. 1 (2016), 1405. 98
- [148] Ward K, Aletras A, Balaban R. A New Class of Contrast Agents for MRI Based on Proton Chemical Exchange Dependent Saturation Transfer (CEST). *Journal of Magnetic Resonance* 2000;143(1):79–87. 100, 115

- [149] Liu G, Song X, Chan KWY, McMahon MT. Nuts and bolts of chemical exchange saturation transfer MRI. *NMR in Biomedicine* 2013;26(7):810–828. 100
- [150] Hagberg GE, Scheffler K. Effect of r_1 and r_2 relaxivity of gadolinium-based contrast agents on the T₁-weighted MR signal at increasing magnetic field strengths. *Contrast Media & Molecular Imaging* 2013;8(6):456–465. 100
- [151] Bruhn H, Frahm J, Gyngell ML, Merboldt KD, Hänicke W, Sauter R, Hamburger C. Noninvasive differentiation of tumors with use of localized H-1 MR spectroscopy in vivo: initial experience in patients with cerebral tumors. *Radiology* 1989; 172(2):541–548. 100
- [152] Barker PB, Phil D. Imaging of Brain Tumors: MR Spectroscopy and Metabolic Imaging. *Neuroimaging Clin N Am* 2011;20(3):293–310. 100
- [153] Van Zijl PCM, Yadav NN. Chemical exchange saturation transfer (CEST): What is in a name and what isn't? *Magnetic Resonance in Medicine* 2011;65(4):927–948. 100
- [154] Haase a, Frahm J, Matthaei D, Hänicke W, Bomsdorf H, Kunz D, Tischler R. MR imaging using stimulated echoes (STEAM). *Radiology* 1986;160(3):787–90. 101, 103
- [155] Burstein D. Stimulated Echoes : Practical Hints. *Concepts in Magnetic Resonance* 1998;8(4):269–278. 101, 103, 104, 105, 106
- [156] Harris RK, Becker ED, Cabral de Menezes SM, Goodfellow R, Granger P. Nmr nomenclature: nuclear spin properties and conventions for chemical shifts. iupac recommendations 2001. international union of pure and applied chemistry. physical chemistry division. commission on molecular structure and spectroscopy. *Magnetic Resonance in Chemistry* 2002;40(7):489–505. 101
- [157] International Union of Pure and Applied Chemistry. Presentation of NMR data for publication in chemical journals—B. conventions relating to spectra from nuclei other than protons. *Organic Magnetic Resonance* 1978;11(5):267–267. 101
- [158] McConnell HM. Reaction Rates by Nuclear Magnetic Resonance. *The Journal of Chemical Physics* 1958;28(3):430–431. 102
- [159] Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer contrast (mtc) and tissue water proton relaxation in vivo. *Magnetic resonance in medicine* 1989;10(1):135–144. 103

- [160] Kim M, Gillen J, Landman BA, Zhou J, Van Zijl PCM. Water saturation shift referencing (WASSR) for chemical exchange saturation transfer (CEST) experiments. *Magnetic Resonance in Medicine* 2009;61(6):1441–1450. 103
- [161] Frahm J, Merboldt KD, Hänicke W, Haase A. Stimulated echo imaging. *Journal of Magnetic Resonance (1969)* 1985;64(1):81–93. 103
- [162] Burstein D. Mr imaging of coronary artery flow in isolated and in vivo hearts. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 1991;1(3):337–346. 105
- [163] Caprihan A, Griffey R, Fukushima E. Velocity imaging of slow coherent flows using stimulated echoes. *Magnetic resonance in medicine* 1990;15(2):327–333.
- [164] Counsell C. Stimulated echoes and spin echoes. simultaneous determination of t_2 , diffusion coefficient, and rf homogeneity. *Journal of Magnetic Resonance, Series B* 1993;101(1):28–34. 105
- [165] Lin CY, Yadav NN, Friedman JI, Ratnakar J, Sherry AD, Van Zijl PCM. Using frequency-labeled exchange transfer to separate out conventional magnetization transfer effects from exchange transfer effects when detecting ParaCEST agents. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012;67(4):906–911. 109, 124
- [166] Dixon WT, Ren J, Lubag AJ, Ratnakar J, Vinogradov E, Hancu I, Lenkinski RE, Sherry AD. A concentration-independent method to measure exchange rates in PARACEST agents. *Magnetic Resonance in Medicine* 2010;63(3):625–632. 111
- [167] Aime S, Calabi L, Biondi L, De Miranda M, Ghelli S, Paleari L, Rebaudengo C, Terreno E. Iopamidol: Exploring the potential use of a well-established x-ray contrast agent for MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2005;53(4):830–834. 115
- [168] Pitre D, Felder E. Development, chemistry, and physical properties of iopamidol and its analogues. *Investigative radiology* 1980;15:S301–S309.
- [169] Mckinstry DN, Rommel AJ, Sugerman AA. Pharmacokinetics, metabolism, and excretion of iopamidol in healthy subjects. *Investigative Radiology* 1984; 19(5):S171–174.
- [170] Dawson P, Bradshaw A, Hill C. Iopromide: a new non-ionic contrast medium. *Acta Radiologica Diagnosis* 1984;25(3):253–256.
- [171] Bourin M, Jolliet P, Ballereau F. An overview of the clinical pharmacokinetics of x-ray contrast media. *Clinical pharmacokinetics* 1997;32(3):180–193. 115

- [172] Sun PZ, Longo DL, Hu W, Xiao G, Wu R. Quantification of iopamidol multi-site chemical exchange properties for ratiometric chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging of pH. *Physics in medicine and biology* 2014;59(16):4493–504. 115, 125
- [173] Liepinsh E, Otting G. Proton exchange rates from amino acid side chains— implications for image contrast. *Magnetic Resonance in Medicine* 1996;35(1):30–42. 115
- [174] Gerabek WE. *Enzyklopädie Medizingeschichte (German Edition)* (De Gruyter, 2004). ISBN 3110157144. 115
- [175] Fanta D, Messeritsch-Fanta C. Akne 1999: brauchen wir den Hautarzt noch? *Der Hautarzt* 1999;50(12):900–911. 115
- [176] Yang X, Song X, Li Y, Liu G, Ray Banerjee S, Pomper MG, McMahon MT. Salicylic acid and analogues as diaCEST MRI contrast agents with highly shifted exchangeable proton frequencies. *Angewandte Chemie - International Edition* 2013;52(31):8116–8119. 115, 125, 145
- [177] Kovesi P. Good colour maps: How to design them. arXiv preprint arXiv:150903700 2015;. 120
- [178] Vinogradov E, Soesbe TC, Balschi JA, Dean Sherry A, Lenkinski RE. PCEST: Positive contrast using Chemical Exchange Saturation Transfer. *Journal of Magnetic Resonance* 2011;215:64–73. 123
- [179] Friedman JI, McMahon MT, Stivers JT, Van Zijl PCM. Indirect detection of labile solute proton spectra via the water signal using frequency-labeled exchange (FLEX) transfer. *Journal of the American Chemical Society* 2010;132(6):1813–1815. 124
- [180] Lin CY, Yadav NN, Ratnakar J, Sherry AD, Van Zijl PCM. In vivo imaging of paraCEST agents using frequency labeled exchange transfer MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2014;71(1):286–293. 124
- [181] Yadav NN, Jones CK, Xu J, Bar-Shir A, Gilad AA, McMahon MT, Van Zijl PCM. Detection of rapidly exchanging compounds using on-resonance frequency-labeled exchange (FLEX) transfer. *Magnetic Resonance in Medicine* 2012;68(4):1048–1055. 124

- [182] Frahm J, Haase A, Matthaei D, Merboldt KD, Hänicke W. Rapid NMR imaging using stimulated echoes. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) 1985;65(1):130–135. 125
- [183] Block KT, Frahm J. Radial single-shot STEAM MRI. *Magnetic Resonance in Medicine* 2008;59(4):686–691. 125
- [184] Sherry AD, Woods M. Chemical Exchange Saturation Transfer Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. *Annual Review of Biomedical Engineering* 2008; 10(1):391–411. 125

Eigene Veröffentlichungen

Patente

- Almanzar G, Bley T, Gutjahr FT, Jakob PM, Köstler H, Kürten S, Prelog M, Wech T. Immune Complexes, Europäisches Patent, Application Number: 16178204.0, Veröffentlichungsnr.: 3 266 465, Datum der Veröffentlichung: 10.01.2018.
- Jakob PM, Gutjahr FT, Munz EE, Method and System to Detect a Solute in a Solvent Using Nuclear Magnetic Resonance, Datum der Einreichung als Europäisches Patent: 22.12.2017.

Originalarbeiten

- Gutjahr FT, Kampf T, Winter P, Meyer CB, Williams T, Jakob PM, Bauer WR, Ziener CH, Helluy X. Quantification of perfusion in murine myocardium: A retrospectively triggered T1-based ASL method using model-based reconstruction. *Magn Reson Med* 2015;74(6):1705–1715.
- Gutjahr FT, Günster SM, Kampf T, Winter P, Herold V, Bauer WR, Jakob PM. MRI-Based Quantification of Renal Perfusion in Mice: Improving Sensitivity and Stability in FAIR ASL. *Zeitschrift für Medizinische Physik* 2017, online verfügbar seit 18.04.2017.
- Herold V, Herz S, Winter P, Gutjahr FT, Andelovic K, Bauer WR, Jakob PM. Assessment of local pulse wave velocity distribution in mice using k-t BLAST PC-CMR with semi-automatic area segmentation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2017, 19(1), 77.
- Kampf T, Helluy X, Gutjahr FT, Winter P, Meyer CB, Jakob PM, Bauer WR, Ziener CH. Myocardial perfusion quantification using the T₁-based fair-asl method: The influence of heart anatomy, cardiopulmonary blood flow and look-locker readout. *Magn Reson Med* 2014;71(5):1784–1797.
- Winter P, Kampf T, Helluy X, Gutjahr FT, Meyer CB, Rommel, Bauer WR, Jakob PM, Herold V. Fast retrospectively triggered local pulse-wave velocity measure-

ments in mice with CMR-microscopy using a radial trajectory. *J Cardio Magn Reson* 2013; 15(1):88.

- Winter P, Kampf T, Helluy X, Gutjahr FT, Meyer CB, Bauer WR, Jakob PM, Herold V. Self-navigation under non-steady-state conditions: Cardiac and respiratory self-gating of inversion recovery snapshot FLASH acquisitions in mice. *Magn Reson Med*, 2016;76(6):1887–1894.

Konferenzbeiträge - 2017

- Gutjahr FT, Kampf T, Guenster S, Winter P, Herold V, Bauer WR, Jakob PM. Coronal View Renal Perfusion FAIR-ASL Measurements in Mice. *Proc ISMRM 2017*, 2063, Hawaii.
- Herold V, Winter P, Herz S, Gutjahr FT, Andelovic K, Bauer WR, Jakob PM. Assessment of Local Pulse-Wave-Velocity Distribution in Mice using k-t BLAST MRI with Semi-Automatic Area Segmentation. *PROC ISMRM 2017*, 2782.
- Winter P, Andelovic K, Gutjahr FT, Jakob PM, Bauer WR, Herold V. Proc 83. Selbstnavigierte Phasenkontrast (PC) - Cine MRT zur schnellen Flussbildgebung im menschlichen Herzen. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, P1450, 2017.

2016

- Gutjahr FT, Kampf T, Guenster S, Herold V, Winter P, Helluy X, Bauer WR, Jakob PM. Perfusion in murine myocardium: Fast Myocardial Perfusion Mapping in Mice Using Heart Cycle Dependent Data Weighting. *Proc ISMRM 2016*, 3139, Singapore.
- Gutjahr FT, Kampf T, Winter P, Jakob PM, Bauer WR. Highly Efficient Non Contrast-Agent Dependent Perfusion Measurement in Murine Myocardium using Cardiac Cycle Dependent Data Weighting. Proc 82. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, P1402, 2016.

- Gutjahr FT, Kampf T, W. Bauer, P.M. Jakob. A measurement for the extracellular extravascular volume fraction. Proc. 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik. P42, 2016.
- Winter P, Kampf T, Gutjahr FT, Bauer WR, Jakob PM, Herold V. Retrospective time-resolved angiography measurements in the mouse with a self-navigated 3D UTE time-of-flight sequence. 47. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Physik. P13, 2016.
- Kampf T, Kurz F, Buschle L, Gutjahr FT, Winter P, Ziener CH, Helluy X, Jakob PM, Reiter T, Bauer WR. Bestimmung des wahren myokardialen T1 aus EKG getriggerten Look Locker Sequenzen. Proc 82. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, V1131, 2016.
- Winter P, Kampf T, Gutjahr FT, Meyer CH, Bauer WR, Jakob PM, Herold V. Funktionale 3D-Cine MRT des Herzkreislaufsystems der Maus mit Hilfe von kontrastmittelgestützter retrospektiver UTE-Bildgebung. Proc 82. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, P1403, 2016.
- Herold V, Winter P, Mörchel P, Gutjahr FT, Jakob PM. Free Breathing Self-Gated PC-MRI with Pseudo Random Sampled Kt-Sparse-Sense. Proc ISMRM 2016, 0466.
- Winter P, Kampf T, Gutjahr FT, Meyer C, Herold V, Bauer WR, Jakob PM. Self-Navigated Cardiac T1 Mapping Using an Ultra Short Echo Time (UTE) Inversion Recovery Acquisition. Proc ISMRM 2016, 3168.
- Seethaler MA, Binnewitt SV, Gutjahr FT, Jakob PM, Bauer WR. Quantification of Extracellular Volume: Assessment of Stability and Temporal Requirements in Mice. Proc 82. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, P1405, 2016.

2014

- Gutjahr FT, Kampf T, Helluy X, Winter P, Ziener CH, Jakob PM, Bauer WR. Dynamic T1-Quantification in Small Rodents: A Retrospective Approach with Variable Temporal Resolution. Proc ISMRM 2014, 2455.

- Winter P, Kampf T, Helluy X, Gutjahr FT, Meyer CB, Rommel E, Bauer WR, Jakob PM, Herold V. An Improved Method for Self-Gated Cardiac T1 Mapping in Mice. Proc ISMRM 2014, 2435;
- Winter P, Kampf T, Helluy X, Gutjahr FT, Meyer CH, Bauer WR, Jakob PM, Herold V. Quantitative myokardiale Gewebecharakterisierung in der Maus über selbstnavigierte T1 Messungen. Proc 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, P1414, 2014.
- Gutjahr FT, Kampf T, Winter P, Helluy X, Ziener CH, Jakob PM, Bauer WR. Quantification of Perfusion in Murine Myocardium: A Fast Method Without Contrast Agents Using Variable Model Based Reconstruction. Proc 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, P1407, 2014.

2013

- Gutjahr FT, Kampf T, Helluy X, Ziener CH, Jakob PM, Bauer WR. Assessment of Microcirculation in Murine Myocardium: A Retrospective Method for Quantification of Perfusion and Regional Blood Volume. Proc ISMRM 2013, 2185, Salt Lake City.

2012

- Gutjahr FT, Kampf T, Winter P, Meyer CB, Ziener CH, Helluy X, Jakob PM, Bauer WR. Perfusion in murine myocardium: A retrospectively triggered Look-Locker Arterial Spin Labeling Sequence using model based reconstruction. Proc ISMRM 2012, 2033, Melbourne.
- Winter P, Gutjahr FT, Kampf T, Helluy X, Meyer CB, Herold V, Jakob PM. Retrospective T1 measurements in small rodents using radial trajectory. Proc ISMRM 2012, 2031, Melbourne.
- Gutjahr FT, Kampf T, Winter P, Meyer CB, Ziener CH, Helluy X, Jakob PM, Bauer WR. Quantification of Perfusion in Murine Myocardium: A Retrospectively Triggered Arterial Spin Labeling Sequence using Parallel Imaging. Proc ESMRMB 2012, 769, Lissabon.

Abkürzungsverzeichnis

ADC	Analog Digital Converter
ASL	Arterial Spin Labeling
CASL	Continous ASL
DTPA	Gadopentetic acid engl. für Gadopentetat-Dimeglumin
EKG	Elektrokardiogramm
FAIR	Flow Sensitive Inversion Recovery
FID	Fee Induction Decay engl. für freier Induktionszerfall
FFT	Fast Fourier Transform
FLASH	Fast Low Angle Shot
Gd	Gadolinium
HF	Hochfrequenz
IRSF	Inversion Recovery Snapshot FLASH
MIP	Maximum Intensity Projection
MR	Magnetresonanz
pCASL	pseudo-Continuous ASL
RF	Radiofrequenz
T_I	Inversionszeit
T_R	Repetitionszeit
TTL	Transistor Transistor Logic
USB	Universal Serial Bus
VFA	Variable Flip Angle engl. für Flipwinkelvariation

Danksagung

Während meiner Arbeit am Institut habe ich viele tolle Menschen kennenlernen und mit ihnen zusammenarbeiten dürfen. Bei einigen möchte ich mich an dieser Stelle gesondert bedanken:

Prof. Dr. Peter M. Jakob hat mir die Möglichkeit gegeben, die Arbeit an der Experimentellen Physik V anzufertigen. Seine Tür stand immer offen, so dass ich bei Fragen immer einen Ansprechpartner hatte. Vor allem die Zusammenarbeit bei den Experimenten zum chemischen Austausch hat sehr viel Spaß gemacht.

Prof. Dr. Dr. Wolfgang Bauer hat das Projekt geleitet, bei dem ich zu Beginn der Arbeit angestellt war und damit das Thema für diese Arbeit festgelegt. Er war immer sehr an den Ergebnissen interessiert und hat jeden Entwurf, den ich ihm geschickt habe, innerhalb kürzester Zeit gelesen und kommentiert.

Thomas Kampf, dessen grenzenloses Fachwissen nicht nur die MRT, sondern auch Raubkatzen, historische Schlachten und eine nicht abschätzbare Anzahl von weiteren Gebieten umfasst, war zu allen möglichen Tages- und Nachtzeiten ein Ansprechpartner für die komplexeren Probleme.

Dr. Xavier Helluy, der immer wieder eine neue Perspektive auf viele Fragestellungen eröffnet, hat jederzeit seine Begeisterung für Forschung weitergegeben.

Sabine Voll, die unzählige Messtage mit mir verbracht hat, hat mit interessanten Gesprächen dafür gesorgt, dass es an jedem dieser Tage einen Grund zum Lachen gab, auch wenn jeder Stecker einen Wackelkontakt hatte oder eine perfekt laufende Messung wegen eines Gasalarms unterbrochen werden musste.

Dr. Florian Fidler, der stets nicht eine Möglichkeit, sondern *die Lösung*TM bereits im Kopf hat war somit eigentlich immer *der beste*TM Ansprechpartner.

Meine zahlreichen lang- und kurzjährigen Bürokollegen, allen voran Gunthard Lykowsky, Patrick Vogel, Oliver Radestock und Daniel Neumann, standen nicht nur immer für physikalische oder technische Diskussionen zur Verfügung, sondern haben auch bei dem ein oder anderen Umzug oder als Trauzeugen ausgeholfen.

Eberhard Munz, mit seiner großen Erfahrung bezüglich Niedrig-SNR-Messungen, seiner Hilfsbereitschaft und guten Laune hat die Entwicklung der CEET bzw. RACETE-Methode und die Betreuung von Andreas Jägers Arbeit zu einem der Höhepunkte der Arbeitszeit am Institut gemacht.

Meine Bachelor-, Master- und andere Studenten, haben für viel Abwechslung gesorgt. Allen voran war Varsha Rao mit ihrer spontanen und immer interessierten Art eine tolle Kollegin. Stephan Günster war mit seiner Motivation, Hilfsbereitschaft und Selbstständigkeit nicht nur der perfekte Kollege sondern wurde zu einem guten Freund. Bei Fabian Hörner bedanke ich mich besonders für das aufmerksame und schnelle Korrekturlesen der Arbeit.

Dr. Volker Behr, der neben seinen eigentlichen Aufgaben mit unendlicher Geduld und Detailwissen sämtliche Netzwerke, Server und Scanner betreut, sorgt so für eine tolle Arbeitsumgebung.

Außerhalb des Instituts möchte ich mich vor allem bei meiner Familie bedanken: Meine Schwiegereltern Dorothee und Thomas, bei denen ich regelmäßig ein leckeres Essen, Werkzeug oder Unterstützung bei den verschiedensten Fragestellungen bekommen kann und wo meine Kinder immer sehr gut aufgehoben sind. Meine Eltern Margot und Rainer Gutjahr, die jede Seite dieser Arbeit gelesen haben, um auch das letzte vergessene Komma in um-zu-Sätzen auszumerzen und mich auch darüber hinaus immer unterstützt haben. Auch Oma Elfriede darf hier nicht fehlen. Sie nimmt mit über 100 Jahren immer noch großen Anteil an meinem Leben.

Vielen Dank auch an meine Schwester, die mir, egal ob sie gerade in Sydney, Düsseldorf oder Granada lebt, immer nah ist und immer ein wichtiger Ansprechpartner bleibt.

Zuletzt möchte ich mich bei den drei Damen in meinem Leben, Nike, Caja und Lena bedanken, die immer Verständnis hatten, wenn auch an Wochenenden Daten ausgewertet oder Simulationen und Messungen gestartet werden mussten.