

Neue Methoden der Spin-Lock-basierten
Magnetresonanztomographie: Myokardiale
 $T_{1\rho}$ -Quantifizierung und Detektion magnetischer
Oszillationen im nT-Bereich



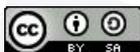
Dissertation zur Erlangung des naturwissenschaftlichen
Doktorgrades an der Fakultät für Physik und Astronomie
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Maximilian Gram

aus Schweinfurt

Würzburg, Oktober 2022



Eingereicht am 18. Oktober 2022
bei der Fakultät für Physik und Astronomie
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Gutachter der Dissertation:

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Peter M. Jakob
2. Gutachter: PD. Dr. med. Peter Nordbeck
3. Gutachter: Prof. Dr. Jürgen R. Reichenbach

Tag des öffentlichen Promotionskolloquiums: 07. Juli 2023

Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums:

1. Prüfer: Prof. Dr. rer. nat. Peter M. Jakob
2. Prüfer: PD. Dr. med. Peter Nordbeck
3. Prüfer: Prof. Dr. Johanna Erdmenger

Leiter des öffentlichen Promotionskolloquiums:
Prof. Dr. Ronny Thomale

Doktorurkunde ausgehändigt am:

INHALTSVERZEICHNIS

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	5
2.1	Physikalische Grundlagen der Kernspinresonanz	5
2.1.1	Der Kernspin	5
2.1.2	Quantenmechanische Beschreibung	6
2.1.3	Spin-Ensemble im thermischen Gleichgewicht	7
2.1.4	Präzession des Spin-Ensembles im NMR-Experiment	8
2.1.5	Relaxation	9
2.1.6	Bloch-Gleichungen	13
2.2	Spin-Locking	13
2.2.1	Das Spin-Lock-Experiment	14
2.2.2	Modifizierte Bloch-Gleichungen	15
2.2.3	Dispersion der $T_{1\rho}$ - und $T_{2\rho}$ -Relaxation	17
2.3	Grundlagen der Kernspintomographie	19
2.3.1	Ortskodierung und k-Raum-Formalismus	19
2.3.2	Spin-Lock präparierte TSE-Bildgebung	23
2.3.3	Radiale und spirale Bildakquisition	25
3	Material und Methoden	31
3.1	Experimente am 7T Hochfeld-MRT	31
3.1.1	Implementierung neuer MR-Sequenzen	31
3.1.2	Versuchsaufbau und Messablauf	33
3.1.3	Durchführung von <i>In-vivo</i> -Experimenten	34
3.1.4	Untersuchte Materialien	35
3.2	Experimente am klinischen 3T MRT	36
3.2.1	Implementierung neuer MR-Sequenzen	36
3.2.2	Messablauf und Durchführung von <i>In-vivo</i> -Experimenten	37
3.2.3	Untersuchte Materialien	38
3.3	Methoden der Bildrekonstruktion	38

4	Balancierte Spin-Lock-Präparation	39
4.1	Hintergrund	39
4.2	Theorie	41
4.2.1	Grundprinzip der Spin-Lock-Präparation	41
4.2.2	Einfluss von B_0 - und B_1^+ -Feldinhomogenitäten	41
4.2.3	B_0 - und B_1^+ -Kompensationstechniken	41
4.2.4	Konzept der balancierten Spin-Lock-Präparation	42
4.3	Methoden	43
4.3.1	Analytischer Vergleich der Kompensationstechniken	44
4.3.2	Bloch-Simulation der Quantifizierungsgenauigkeit	45
4.3.3	Experimentelle Validierung	47
4.4	Ergebnisse	47
4.4.1	Analytischer Vergleich der Kompensationstechniken	47
4.4.2	Bloch-Simulation der Quantifizierungsgenauigkeit	48
4.4.3	Experimentelle Validierung	49
4.5	Diskussion	50
4.6	Verwendung von B-SL in klinischen Studien	53
4.7	Fazit	55
5	Myokardiale $T_{1\rho}$-Quantifizierung im Kleintiermodell	57
5.1	Hintergrund	57
5.1.1	Rückblick: $T_{1\rho}$ in der Kardio-MRT	58
5.1.2	Motivation: $T_{1\rho}$ im Kleintiermodell	59
5.1.3	Experimentelle Vorüberlegungen und Zielsetzung	59
5.2	Methoden	61
5.2.1	Sequenzdesign	61
5.2.2	Konzept der Bloch-Sortierung	62
5.2.3	KWIC-Filter-Rekonstruktion	63
5.2.4	Validierung im Phantomexperiment	65
5.2.5	<i>In-vivo</i> -Experimente	67
5.3	Ergebnisse	67
5.3.1	Validierung im Phantomexperiment	67
5.3.2	<i>In-vivo</i> -Experimente	70
5.4	Diskussion	72
5.5	Fazit	74
6	Entwicklung des $T_{1\rho}^*$-Formalismus und Atmungskorrektur	75
6.1	Hintergrund	75
6.2	Theorie	76
6.3	Methoden	78
6.3.1	Simulation von Quantifizierungsfehlern	78
6.3.2	Validierung im Phantomexperiment	78
6.3.3	<i>In-vivo</i> -Experimente	79
6.4	Ergebnisse	80
6.4.1	Simulation von Quantifizierungsfehlern	80
6.4.2	Validierung im Phantomexperiment	80
6.4.3	<i>In-vivo</i> -Experimente	82
6.5	Diskussion	82
6.6	Fazit	86

7	Spin-Lock-basierte Detektion biomagnetischer Oszillationen	87
7.1	Hintergrund	87
7.1.1	Rückblick: Magnetfelddetektion mittels Spin-Locking	88
7.1.2	Zielsetzung	89
7.1.3	Vorarbeiten und betreute Arbeiten	89
7.2	Theorie	89
7.2.1	Detektion mittels <i>Rotary-Saturation</i>	90
7.2.2	Detektion mittels <i>Rotary-Excitation</i>	90
7.3	Methoden	92
7.3.1	Konzept der REX-Bildgebung	92
7.3.2	Konzept des tREX-Verfahrens	93
7.3.3	REX-Präparationsmodule	94
7.3.4	Parameteroptimierung mittels Bloch-Simulation	94
7.3.5	Validierung im Phantomexperiment	95
7.3.6	<i>In-vivo</i> -Experimente	95
7.4	Ergebnisse	96
7.4.1	Parameteroptimierung mittels Bloch-Simulation	96
7.4.2	Validierung im Phantomexperiment	97
7.4.3	<i>In-vivo</i> -Experimente	101
7.5	Diskussion	104
7.6	Fazit	107
8	Zusammenfassung	109
9	Summary	115
10	Anhang	121
	Literaturverzeichnis	137
	Verzeichnis eigener Publikationen	151
	Abkürzungsverzeichnis	155
	Danksagung	159

KAPITEL

1

EINLEITUNG

Kardiovaskuläre Bildgebung. **Funktionelle** Bildgebung. **Echtzeit-**Bildgebung. **Quantitative** Bildgebung. **X-Kern-**Bildgebung. **Parallele** Bildgebung. **Fingerprinting**. Die Trends und Themenbereiche im Forschungsfeld der Magnetresonanztomographie (MRT) sind sowohl vielseitig als auch faszinierend. Für die Etablierung und Weiterentwicklung der MRT als bildgebendes Verfahren innerhalb der modernen klinischen Diagnostik ist die Zusammenarbeit unterschiedlicher Forschungsdisziplinen gefragt. Neben der grundlegenden physikalischen Erforschung der Kernspinresonanz (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) sind Kompetenzen der Medizin, Biologie, Biophysik, Informatik und der Ingenieurwissenschaften notwendig. Einen weiteren für die MRT essentiellen Baustein lieferten die Materialwissenschaften. Erst durch die Verfügbarkeit supraleitender Spulen konnten MRT-Systeme standardisiert mit starken Hauptmagnetfeldern ausgestattet werden, wodurch in modernen Kliniken Flussdichten von 1.5 T und 3 T etabliert sind. [1]

Der Trend zunehmend starke Hauptmagnetfelder in der MR-Tomographie einzusetzen, ist leicht erklärt [2]. Das messbare NMR-Signal nimmt quadratisch mit steigender Hauptmagnetfeldstärke B_0 zu. Neben erheblichen Optimierungen der Empfangstechnik sowie der für die Bildgebung benötigten Gradientensysteme erreichen Hochfeld-MRT-Systeme primär durch diesen Zusammenhang eine deutlich verbesserte räumliche Auflösung sowie eine Reduzierung der Messzeit. Während das erste MRT-Bild des menschlichen Körpers aus dem Jahr 1977 noch bei einer Flussdichte von 50 mT erzeugt wurde und bei einer Gesamtmesszeit mehrerer Stunden lediglich eine grobe Abgrenzung einzelner Organe erlaubte [3], werden heute an zahlreichen Forschungseinrichtungen Human-Tomographen mit 7 T [4] und sogar Ultrahochfeld-Geräte als Prototyp mit bis zu 9.4 T [5] und 11.7 T [6] betrieben. Im Bereich der Kardio-MRT werden bei 7 T räumliche Auflösungen im Submillimeterbereich realisierbar, wodurch selbst feine Strukturen des rechten Ventrikels sowie anatomische Details der Trabekel und der Papillarmuskeln beobachtbar sind. Weiterhin können zeitliche Auflösungen von bis zu 20 ms in der sogenannten Cine-Bildgebung erreicht werden [7]. Diese Fortschritte versprechen beispielsweise eine verbesserte Diagnostik in der funktionellen Herzbildgebung. MRT-Systeme mit Feldern über 7 T sind primär für physiologische und

medizinische Grundlagenforschung interessant. Im Bereich der Neurowissenschaften können Ultrahochfeld-Geräte die Auflösungsgrenze so weit verschieben, dass sich potentiell neue Erkenntnisse über die Konnektivität neuronaler Netze des Gehirns gewinnen lassen [2].

Neben der Proportionalität des messbaren NMR-Signals zur quadratischen Stärke des Hauptmagnetfeldes existiert jedoch noch eine weitere fundamentale Beziehung. Die Larmorfrequenz ω_0 , welche die Präzessionsfrequenz des ^1H -Kernspins um die Achse des statischen Magnetfeldes angibt, steigt proportional mit B_0 und liegt bei Hochfeld-Tomographen im oberen MHz-Bereich [8]. Dieser Umstand führt zu einer Konsequenz, auf welcher die grundlegende Motivation der vorliegenden Arbeit beruht. Die bei der Kernspinresonanz auftretenden Relaxationseffekte, welche für die Erzeugung des Bildkontrastes und für die klinische Diagnostik essentiell sind, zeigen ebenfalls eine Abhängigkeit von ω_0 . Dieses Phänomen ist in der Relaxationstheorie als Dispersion bekannt [9]. Die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 zeigt hierbei maximale Sensitivität für Prozesse, die im Frequenzbereich der Larmorpräzession ablaufen. Im Gewebe liegt der Fokus der Sensitivität auf der molekularen Bewegung des freien und gebundenen Wassers. Makromolekulare Bewegung, die dagegen im niederfrequenten Bereich anzutreffen ist, führt daher zu keiner effektiven Relaxation [10, 11]. An dieser Stelle wird ein grundlegendes Problem der MRT ersichtlich, da mit ω_0 ein fundamental wichtiger, physikalischer Parameter bereits bei der Installation des Tomographen festgelegt wird und nicht variiert werden kann. Bei modernen klinischen Geräten liegt die Larmorfrequenz so weit im hochfrequenten Bereich, dass eine Sensitivität der Relaxation auf niederfrequente Prozesse nicht erreicht wird. Vereinfacht formuliert liegen die Resonanzeffekte der Hochfeld-MRT im Bereich des UKW-Rundfunks und sind gegenüber makromolekulareren Prozessen im Gewebe weitgehend „blind“.

Eine Lösung dieser Problematik kann eine Technik liefern, deren Ursprung in den frühen Anfängen der Kernspinresonanz liegt. Bereits 1955 wurde vom Biophysiker Alfred Redfield ein Konzept vorgestellt, welches heute als Spin-Lock (SL) bekannt ist [12]. In einem SL-Experiment werden das dynamische Verhalten und die Relaxationseigenschaften eines Spin-Ensembles unter Anwendung eines kontinuierlichen und resonanten, magnetischen Wechselfeldes - dem sogenannten Spin-Lock-Feld - untersucht. Redfield entdeckte hierbei, dass im SL-Zustand ein Resonanzeffekt zweiter Ordnung auftritt. Sowohl die Relaxation als auch die Spin-Dynamik zeigen hierbei Sensitivität auf einen Frequenzbereich, der sich über die Amplitude des SL-Feldes regulieren lässt und typischerweise im niederfrequenten Hz- bis kHz-Bereich liegt. Somit bietet Spin-Locking in Kombination mit modernen Hochfeld-MRT-Systemen einen potentiellen Synergieeffekt, bei dem sowohl die Vorteile hoher NMR-Signale als auch die variable Sensitivität der Resonanzeffekte ausgenutzt werden können.

Spin-Lock-Experimente werden heute primär im Bereich der $T_{1\rho}$ -basierten MR-Bildgebung durchgeführt und erforscht [13]. Als $T_{1\rho}$ wird der Relaxationsprozess bezeichnet, welcher während der Einstrahlung des SL-Feldes beobachtet wird. In diesem Forschungsbereich konnte bereits belegt werden, dass die Relaxation im SL-Experiment auf Grund der speziellen Sensitivität auf den niederfrequenten Bereich makromolekulare Prozesse im untersuchten Gewebe abbilden kann [11]. Ein prominentes Beispiel für eine potentielle $T_{1\rho}$ -Anwendung ist die Analyse des Knorpelgewebes im Kniegelenk [14]. Die gemessene $T_{1\rho}$ -Relaxationszeit ist hierbei mit der relativen Proteoglykan-Konzentration korreliert und liefert somit wertvolle Informationen über den biochemischen Zustand bei degenerativen Knorpelschäden [15, 16]. Zudem bietet $T_{1\rho}$ für den Bereich der Neuroradiologie einen mög-

lichen Indikator für degenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer und Parkinson und könnte für eine frühe und spezifische Diagnostik eingesetzt werden, wie in [17, 18] gezeigt wurde. Besonders vielversprechend ist die $T_{1\rho}$ -Bildgebung jedoch für den Bereich der Kardio-MRT. Eine $T_{1\rho}$ -Quantifizierung im Herzmuskel bietet nach aktuellem Kenntnisstand einen potentiellen Biomarker für die native Detektion myokardialer Fibrose und kann somit eine Alternative zu der bislang etablierten LGE-Methode (*Late Gadolinium Enhancement*) darstellen, welche auf die Verabreichung eines Gadolinium-haltigen Kontrastmittels angewiesen ist [19–21].

Obwohl SL-basierte MR-Bildgebung zahlreiche faszinierende Anwendungsmöglichkeiten bereithält und aktuell für den Einsatz innerhalb der Kardio-MRT intensiv diskutiert wird, liegt eine Etablierung in der klinischen Routine noch in weiter Ferne [22]. Ein Hauptgrund hierfür ist die hohe Anfälligkeit des SL-Experimentes auf Feldinhomogenitäten, die generell bei Hochfeld-Tomographen verstärkt auftreten und bei der Bildgebung des Herzmuskels eine zentrale Rolle spielen [13]. In Konsequenz ist die $T_{1\rho}$ -basierte MRT anfällig für Bildartefakte und erhebliche Quantifizierungsfehler, wodurch der Einzug in die klinische Diagnostik bislang verhindert wurde [23, 24].

Das Ziel dieses Promotionsvorhabens ist die Entwicklung neuer, robuster Methoden der SL-basierten MR-Bildgebung. Die vorliegende Arbeit umfasst in einem ersten Schritt (Kapitel 4) die Einführung einer SL-Methode, welche eine Kompensation von Feldinhomogenitäten während des SL-Experimentes erzielt. Hierdurch soll eine stabile Präparation des $T_{1\rho}$ -Kontrastes auch bei hohen Feldabweichungen gewährleistet werden, um ein Grundgerüst für die $T_{1\rho}$ -Quantifizierung am 7 T-Hochfeld-MRT zu schaffen. Für die Realisierung dieses Zieles wird eine neue Pulssequenz vorgestellt, die auf Prinzipien der Selbstkompensation zurückgreift und hierfür einen maximal symmetrischen Aufbau der SL-Pulsabfolge ausnutzt. Die Kompensationstechnik wird mit bereits zuvor etablierten Methoden ausführlich verglichen. Im zweiten Schritt (Kapitel 5) werden Methoden für die myokardiale $T_{1\rho}$ -Quantifizierung im Kleintiermodell entwickelt. Da die Relaxationseigenschaften von $T_{1\rho}$ im komplexen Aufbau des Herzmuskels noch nicht vollständig geklärt sind [25], ist eine detaillierte Erforschung im Tiermodell notwendig. Jedoch werden hier Methoden benötigt, die sowohl den Hochfeld-Bedingungen am präklinischen Kleintier-Scanner als auch den physiologischen Bedingungen im Kleintiermodell standhalten. Zu diesem Zweck wird eine Kardio-MRT-Sequenz auf der Basis radialer Bildgebung präsentiert. Das neu vorgestellte Verfahren liefert in wenigen Minuten eine $T_{1\rho}$ -Quantifizierung im Myokard einer Maus. Im letzten Schritt (Kapitel 6) wird ein neuer $T_{1\rho}^*$ -Formalismus eingeführt, welcher eine analytisch exakte Beschreibung des Signalverlaufs bei Verwendung schneller Gradientenecho-Sequenzen nach der Ausführung von SL-Präparationen liefert. Dieser Ansatz wird für eine Korrektur der myokardialen $T_{1\rho}$ -Quantifizierung eingesetzt und unter *In-vivo*-Bedingungen erprobt.

In den Kapiteln 4-6 ist die Quantifizierung von $T_{1\rho}$ das übergeordnete, zentrale Ziel. In diesem Kontext werden sowohl die grundlegende SL-Präparationstechnik als auch die MR-Bildgebung im Herzmuskel und die Quantifizierungsgenauigkeit *in vivo* behandelt. Im Rahmen dieses Promotionsvorhabens wurde jedoch noch ein weiterer Aspekt des SL-Experimentes erforscht, welcher auf die Detektion biomagnetischer Felder abzielt. Während des SL-Experimentes ist eine Absorption ultra-schwacher, magnetischer Wechselfelder, die innerhalb der untersuchten Probe auftreten, beobachtbar, wenn deren Frequenz mit der Präzessionsfrequenz des Spin-Ensembles um die Achse des SL-Feldes übereinstimmt [26].

Wie in [27] gezeigt wurde, können mittels Spin-Locking sogar Felder im pT-Bereich detektiert werden, weshalb aktuell ein Einsatz der Technik für eine direkte Detektion neuronaler Aktivität diskutiert wird [28]. In diesem Fall würde eine niederfrequente, magnetische Oszillation neuronalen Ursprungs eine direkte Anregung der Magnetisierung bewirken, was ausschließlich im SL-Zustand auf Grund des verschobenen Resonanzverhaltens möglich ist. Der Nachweis neuronaler Aktivität kann anschließend über eine direkte Bildgebung der angeregten Magnetisierungskomponente erfolgen, wie erstmals in [29] vorgeschlagen wurde. Jedoch wird die Detektion ultra-schwacher, neuronaler Wechselfelder von statischen Feldabweichungen innerhalb des Tomographen empfindlich gestört, da diese Abweichungen typischerweise in der gleichen Größenordnung wie die zu detektierenden Oszillationen liegen [30]. Aus diesem Grund werden in Kapitel 7 die zuvor erarbeiteten Konzepte der robusten $T_{1\rho}$ -Bildgebung im Herz auf die SL-basierte Detektion magnetischer Wechselfelder übertragen. Das Ziel ist eine Detektion dynamischer Feldoszillationen bei einer simultanen Kompensation statischer Feldabweichungen. In diesem Zuge wird zudem ein neuartiges Verfahren vorgestellt, bei welchem biomagnetische Oszillationen mit dem standardmäßig verbauten Gradientensystem des MRTs emuliert und Detektionsexperimente für Validierungszwecke auch unter *In-vivo*-Bedingungen an klinischen Human-Tomographen durchgeführt werden können. Die hierbei entwickelten Sequenzen werden für die direkte Detektion neuronaler Aktivität ausgelegt und sollen darüber hinaus den Weg für die Quantifizierung biomagnetischer Felder mittels MRT bereiten.

KAPITEL

2

GRUNDLAGEN

Im folgenden Kapitel werden die zum Verständnis der vorliegenden Arbeit benötigten Grundlagen beschrieben. Die physikalischen Grundprinzipien der Kernspinresonanz werden hierbei kurz umrissen, wobei für ein tieferes Verständnis auf entsprechende Fachliteratur verwiesen wird [8, 31, 32]. Ein besonderer Fokus wird auf die Grundlagen des Spin-Lock-Experimentes sowie auf die hierbei auftretende $T_{1\rho}$ -Relaxation gerichtet, deren Grundprinzipien in [8, 12, 33] vertieft werden können. Im Kontext der Kernspintomographie werden die für diese Arbeit verwendeten Akquisitionstechniken der Bildgebung erläutert. Eine grundlegende Einführung in die MR-Bildgebung ist in [34–36] gegeben. Weitere themenspezifische Grundlagen werden jeweils zu Beginn der Kapitel 4–7 eingeführt.

2.1 Physikalische Grundlagen der Kernspinresonanz

In diesem Abschnitt werden die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz behandelt. Für die vorliegende Arbeit wird vor allem eine Modellierung der dynamischen Effekte sowie der Relaxationseffekte eines Spin-Ensembles über die Bloch-Gleichungen benötigt [37]. Hierzu wird zuerst eine quantenmechanische und anschließend eine semiklassische Beschreibung herangezogen.

2.1.1 Der Kernspin

Der Spin als intrinsische Eigenschaft eines Elementarteilchens ist eine quantisierte Größe, beschreibt den Eigendrehimpuls des jeweiligen Teilchens und nimmt je nach Teilchenart halb- oder ganzzahlige Vielfache des reduzierten Planckschen Wirkungsquantums \hbar an. Der Kernspin \vec{I} wiederum gibt den Gesamtdrehimpuls eines Atomkerns an und hängt von den Bahn- und Eigendrehimpulsen der vorhandenen Nukleonen ab. Der Betrag von \vec{I} wird durch die Kernspinquantenzahl I bestimmt. [38]

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

Kerne, welche über halb- oder ganzzahlige Werte von I verfügen, werden als MR-aktiv bezeichnet. Diese Konstellation tritt ein, wenn die Neutronen- oder Protonenzahl ungerade ist. Bei sowohl gerader Neutronen- als auch gerader Protonenzahl ergibt sich die Quantenzahl $I = 0$ und der Kern ist nicht MR-aktiv. Der Kernspin verfügt über $2I + 1$ diskrete Orientierungen, welche über die magnetische Kernspinquantenzahl m_I beschrieben werden. Der Erwartungswert $\langle I_z \rangle$ (bzgl. der z-Achse) kann die folgenden diskreten Werte annehmen: [8]

$$\langle I_z \rangle = m_I \hbar \quad \text{mit } m_I \in [-I, I] \quad \text{und } \Delta m_I = 1 \quad (2.2)$$

Der Kernspin stellt die Ursache des magnetischen Momentes $\vec{\mu}$ eines Atomkerns dar und ist mit diesem über die Proportionalitätskonstante γ verknüpft. [31]

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{I} = g \frac{\mu}{\hbar} \cdot \vec{I} \quad (2.3)$$

Hierbei beschreibt γ das gyromagnetische Verhältnis, welches wiederum vom dimensionslosen Landé-Faktor g und vom Magneton μ des betrachteten Teilchens abhängt. In der MR-Tomographie wird vor allem im klinischen Bereich der Kernspin des Wasserstoffatoms ^1H ausgenutzt [36]. Der Kern des Wasserstoffatoms, der lediglich aus einem Proton besteht, besitzt die Spin-Quantenzahl $I = 1/2$. Das gyromagnetische Verhältnis des Wasserstoffkerns beträgt $\gamma = 2.675\,221\,874\,4(11) \times 10^8 \text{ rad s}^{-1} \text{ T}^{-1}$ [39].

2.1.2 Quantenmechanische Beschreibung

Die $2I + 1$ diskreten Orientierungen des Kernspins sind energetisch entartet. In einem externen Magnetfeld \vec{B}_0 wird diese Entartung aufgehoben und es resultieren energetisch äquidistante Aufspaltungen der Zustände (s. Abb. 2.1), was als Kern-Zeeman-Effekt oder Hyperfeinaufspaltung bezeichnet wird [38]. Im Falle des ^1H -Kerns ergeben sich zwei mögliche Orientierungen bezüglich des externen Magnetfeldes. Der Zustand $|\uparrow\rangle$ mit $m = +\frac{1}{2}$ entspricht einer Orientierung in Richtung \vec{B}_0 . Der Zustand $|\downarrow\rangle$ mit $m = -\frac{1}{2}$ wird hingegen als antiparallel bezeichnet und entspricht einer \vec{B}_0 entgegengesetzten Orientierung. Für ein externes Magnetfeld in z-Richtung ergibt sich die potentielle Energie eines magnetischen Momentes aus dem Skalarprodukt $E = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0$ und somit die Energie des Kernspins im externen Magnetfeld aus dem Erwartungswert $\langle I_z \rangle$:

$$E = -\gamma m_I \hbar B_0 \quad (2.4)$$

Hierbei ist die parallele Ausrichtung $|\uparrow\rangle$ gegenüber der antiparallelen Ausrichtung $|\downarrow\rangle$ energetisch günstiger ($E_\uparrow < E_\downarrow$). Die Differenz ΔE kann wie folgt angegeben werden: [32]

$$\Delta E = E_\downarrow - E_\uparrow = -\gamma \hbar B_0 \cdot \left(-\frac{1}{2} - \frac{1}{2}\right) = \hbar \gamma B_0 \quad (2.5)$$

Die Zeeman-Aufspaltung ist somit proportional zum gyromagnetischen Verhältnis γ und zur Feldstärke B_0 des externen Magnetfeldes. Die Kreisfrequenz

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (2.6)$$

wird als Larmorfrequenz bezeichnet. Es lässt sich zeigen, dass die zeitliche Entwicklung der Erwartungswerte $\langle I_x \rangle$ und $\langle I_y \rangle$ eine Präzession um \vec{B}_0 mit der Kreisfrequenz ω_0 vollführt [40].

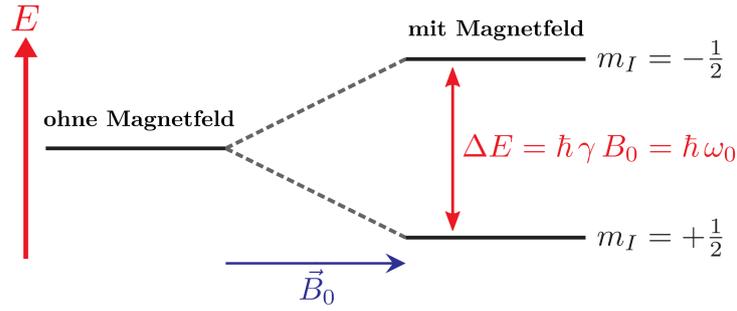


Abbildung 2.1: Termschema des Kern-Zeeman-Effektes für ein Spin-1/2-System. In Anwesenheit des externen Magnetfeldes \vec{B}_0 wird die Entartung der Energieniveaus aufgehoben. Die Energieniveaus der Zustände mit den magnetischen Kernspinquantenzahlen $m_I = \pm 1/2$ spalten mit $\Delta E = \hbar \gamma B_0$ auf.

2.1.3 Spin-Ensemble im thermischen Gleichgewicht

Die Kernspintomographie arbeitet auf makroskopischen Skalen mit einer Auflösung, die im Millimeter- bis bestenfalls im Submillimeterbereich liegt [35, 36]. Hierdurch wird stets ein ganzes Ensemble an Kernspins betrachtet. Diese Tatsache erlaubt es, auf eine makroskopische Betrachtung zu wechseln. Für ein Spin-Ensemble im thermischen Gleichgewicht folgt die Wahrscheinlichkeitsverteilung $P_{\pm 1/2}$ für die Besetzung der Energieniveaus E_{\uparrow} und E_{\downarrow} der Boltzmann-Statistik. [31]

$$P_{\pm 1/2} = \frac{e^{\pm \frac{1}{2} \frac{\Delta E}{k_B T}}}{e^{\frac{1}{2} \frac{\Delta E}{k_B T}} + e^{-\frac{1}{2} \frac{\Delta E}{k_B T}}} \quad (2.7)$$

Dabei ist T die Temperatur und k_B der Boltzmann-Faktor. Auf Grund der Zeeman-Aufspaltung ist $\Delta E > 0$, wodurch auch für die Besetzungszahlen $N_{\uparrow} - N_{\downarrow} > 0$ gilt. Diese Differenz legt die Anzahl derjenigen Kernspins fest, deren magnetische Momente sich nicht gegenseitig kompensieren.

$$N_{\uparrow} - N_{\downarrow} \propto P_{1/2} - P_{-1/2} = \frac{2}{1 + e^{-\frac{\Delta E}{k_B T}}} - 1 = \tanh\left(\frac{\Delta E}{2k_B T}\right) \quad (2.8)$$

Hieraus lässt sich eine Netto-Magnetisierung \vec{M}_0 , die in Richtung des externen Feldes polarisiert ist, berechnen: [31]

$$\begin{aligned} M_0 &= \frac{1}{2} \rho \hbar \gamma \tanh\left(\frac{\Delta E}{2k_B T}\right) \\ &\approx \rho \frac{\hbar^2 \gamma^2}{4k_B T} B_0 \quad \text{mit } \Delta E \ll 2k_B T \end{aligned} \quad (2.9)$$

Die effektive Magnetisierung ist demnach direkt proportional zur Magnitude B_0 des externen Feldes sowie zur Spindichte ρ . Weiterhin besteht eine Proportionalität zu γ^2 . In der Approximation von M_0 wird angenommen, dass die Zeeman-Aufspaltung klein gegenüber der thermischen Energie $k_B T$ ist. Diese Annahme ist bei Raumtemperatur erfüllt [36].

2.1.4 Präzession des Spin-Ensembles im NMR-Experiment

Auf mikroskopischer Ebene kann die zeitliche Entwicklung des Erwartungswertes $\langle \boldsymbol{\mu} \rangle$ des individuellen magnetischen Momentes eines Kernspins wie folgt beschrieben werden: [40]

$$\frac{\partial}{\partial t} \langle \boldsymbol{\mu} \rangle = \gamma \langle \boldsymbol{\mu} \rangle \times \mathbf{B} \quad (2.10)$$

Diese Beschreibung kann über die Kollinearität $\vec{\mu} = \gamma \vec{I}$ sowie über die Definition des Drehmomentes

$$\vec{T} = \frac{d}{dt} \vec{I} = \vec{\mu} \times \vec{B}, \quad (2.11)$$

durch Summation der einzelnen Kernspins einer Probe auf eine makroskopische Bewegungsgleichung für die effektive Magnetisierung übertragen werden: [37]

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

In einem NMR-Experiment setzt sich $\vec{B}(t)$ aus der statischen Komponente \vec{B}_0 des Hauptmagnetfeldes und aus der dynamischen Komponente $\vec{B}_1(t)$ eines in der Regel zirkular polarisierten Wechselfeldes zusammen: [36]

$$\vec{B}(t) = \vec{B}_0 + \vec{B}_1(t) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ B_0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} B_{1,x} \\ B_{1,y} \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} B_1(t) \cos(\omega_c t) \\ -B_1(t) \sin(\omega_c t) \\ B_0 \end{pmatrix} \quad (2.13)$$

Hierbei ist ω_c die Trägerfrequenz (*carrier frequency*) des eingestrahlten Wechselfeldes. Aus den Bewegungsgleichungen wird ersichtlich, dass das Hauptmagnetfeld B_0 eine konstante Präzession der Magnetisierung mit der Kreisfrequenz $\omega_0 = \gamma B_0$ um die z-Achse bewirkt. Dies entspricht dem makroskopischen Äquivalent zur Präzession der quantenmechanischen Erwartungswerte $\langle I_x \rangle$ und $\langle I_y \rangle$ [40]. Die Komponenten des Wechselfeldes \vec{B}_1 drehen die Magnetisierung dagegen um die x- und y-Achse. Ein besonderer Fall tritt ein, wenn ein resonantes Wechselfeld mit $\omega_c = \omega_0$ eingestrahlt wird. Befindet sich das System im thermischen Gleichgewicht, so kann die effektive Magnetisierung im Resonanzfall um einen beliebigen Winkel gedreht werden, wobei stets eine Magnetisierungskomponente M_{xy} in der transversalen Ebene erzeugt wird. Das Wechselfeld wird somit absorbiert und führt zu einem Zustand außerhalb des thermischen Gleichgewichtes [41]. Dies ist schematisch in Abb. 2.2 dargestellt.

In einem NMR-Experiment wird das Wechselfeld mit sogenannten Hochfrequenzspulen (HF-Spulen) erzeugt, die auf Grund der senkrechten Ausrichtung zum Hauptmagnetfeld die Magnetisierung gezielt auslenken können. Der Flipwinkel α wird über die Pulslänge τ und die Amplitude B_1 des HF-Pulses gesteuert. [34]

$$\alpha = \gamma \int_0^{\tau} B_1(t) dt \quad (2.14)$$

Auf Grund der Präzession um die z-Achse erzeugt die M_{xy} -Komponente des angeregten

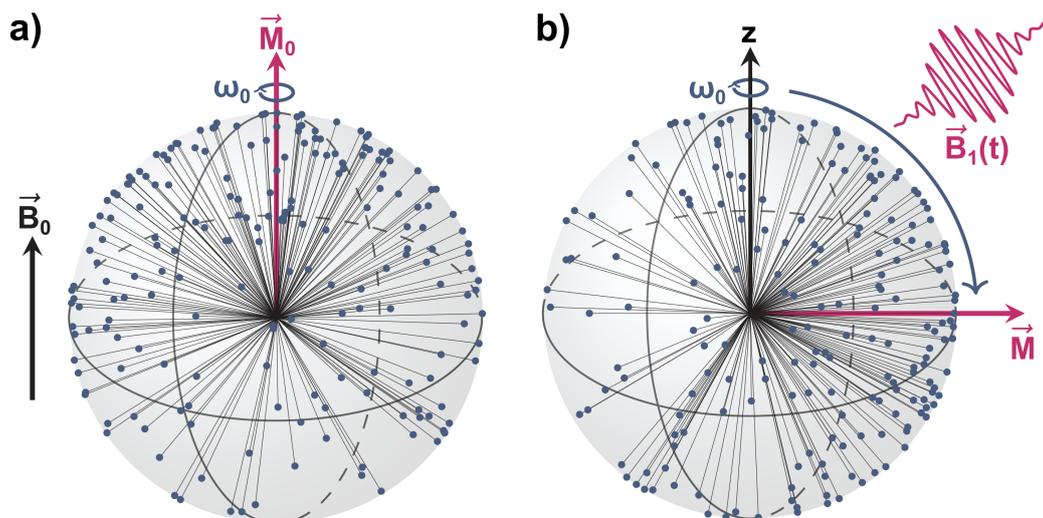


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der Dynamik eines Spin-Ensembles. Im thermischen Gleichgewicht **(a)** befinden sich gemäß der Boltzmann-Verteilung mehr Spins im Zustand $|\uparrow\rangle$, als im Zustand $|\downarrow\rangle$. Ein magnetisches Wechselfeld bewirkt im Resonanzfall die Anregung von Übergängen zwischen den Kernspin-Energieniveaus. In der makroskopischen Betrachtung wird das gesamte Spin-Ensemble rotiert **(b)**. Die effektive Magnetisierung befindet sich anschließend in der transversalen Ebene und vollführt eine Präzession mit ω_0 um die Achse des statischen Feldes \vec{B}_0 . Die schematische Darstellung orientiert sich an [40].

Spin-Ensembles ein magnetisches Wechselfeld, welches gemäß dem Induktionsprinzip durch geeignete Empfangsspulen detektiert werden kann. Für das detektierte Signal S gilt: [34]

$$\begin{aligned}
 S &\propto U_{ind} \\
 &\propto \frac{d}{dt} M_{xy}(t) \\
 &\propto \frac{d}{dt} M_0 \sin(\omega_0 t) \\
 &\propto \rho \frac{\hbar^2 \gamma^3}{4 k_B T} B_0^2
 \end{aligned} \tag{2.15}$$

Aus der Proportionalitätsbeziehung $S \propto B_0^2$ wird die Bedeutung des gewählten Hauptmagnetfeldes für die Messgröße des NMR-Experimentes, auf die bereits in der Einleitung verwiesen wurde, deutlich. Weiterhin trägt auch das gyromagnetische Verhältnis mit γ^3 entscheidend zur Signalmagnitude bei.

2.1.5 Relaxation

Das Spin-Ensemble kann durch Absorption eines resonanten, magnetischen Wechselfeldes in einen Zustand außerhalb des thermischen Gleichgewichtes angeregt werden. Die Rückkehr des Spin-Ensembles in das thermische Gleichgewicht wird als Relaxation bezeichnet. Die Relaxationszeiten unterschiedlicher Materialien oder Gewebe bilden die Grundlage des Bildkontrastes der MR-Tomographie. In den folgenden Abschnitten werden zuerst die beiden grundlegenden Mechanismen der T_1 - und T_2 -Relaxation erläutert und anschließend deren Dispersion - also deren Abhängigkeit vom statischen B_0 -Feld - diskutiert.

T₁: Spin-Gitter-Relaxation

Der Wiederaufbau der M_z -Komponente nach Anregung des Spin-Ensembles wird als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet. Dieser Relaxationsmechanismus basiert auf lokalen Magnetfeld-Fluktuationen, die eine zeitliche Störung der transversalen Magnetfeldkomponente bewirken [8]. Ursache dieser Fluktuationen sind beispielsweise die Brownsche Molekularbewegung in der Umgebung der Kernspins. Hierbei können Prozesse, die zeitlich im Bereich der Larmorfrequenz ablaufen, zu einer effektiven Relaxation führen, da hier Übergänge zwischen den Kernspin-Energieniveaus angeregt werden. Über Energieabgabe an die Umgebung des Spin-Ensembles gelangt das System schließlich wieder in den energetischen Grundzustand. Die Bezeichnung des Spin-Gitters stammt ursprünglich aus der Festkörperphysik. Im Kontext ^1H -basierter NMR ist die Modellierung des energetischen Austausches mit der Umgebung durch ein Gitter jedoch nicht geeignet, da hier keine kristalline Struktur betrachtet wird. In diesem Fall ist die Bezeichnung longitudinale Relaxation zutreffender. Der longitudinale Relaxationsprozess wird zeitlich als Prozess erster Ordnung beschrieben. Hierbei ist die Relaxationszeit T_1 das zeitliche Maß für die Relaxation des Spin-Ensembles in den Grundzustand. [37]

$$\frac{d}{dt} M_z(t) = \frac{1}{T_1} \left(M_0 - M_z(t) \right) \quad (2.16)$$

T₂: Spin-Spin-Relaxation

Die Spin-Spin-Relaxation bewirkt den Zerfall der transversalen Magnetisierung M_{xy} nach Anregung des Spin-Ensembles durch den Verlust der kohärenten Phase, die nur unmittelbar nach der Anregung gegeben ist. Im Gegensatz zur longitudinalen Relaxation führen zur transversalen Relaxation auch lokale statische Störungen $\Delta \vec{B}_{lok}$ des Hauptmagnetfeldes, welche auf die molekulare Umgebung der Kernspins zurückgehen [8]. Grund hierfür ist die zeitliche Akkumulation einer Phasendifferenz durch eine lokal geänderte Larmorfrequenz:

$$\Delta\phi(t) = \gamma \Delta B_{lok}^{\parallel} \cdot t \quad (2.17)$$

Hierbei trägt nur die longitudinale Komponente $\Delta B_{lok}^{\parallel}$ der statischen Störung zur Dephasierung bei. Lokale Fluktuationen im Bereich der Larmorfrequenz führen neben der longitudinalen Relaxation auch zur transversalen Relaxation. Wird ein Übergang zwischen den Kernspin-Energieniveaus angeregt, so geht dies mit dem Verlust der kohärenten Phase einher. Durch die Spin-Spin-Relaxation wird somit die Phasenkohärenz gestört und mit der Zeit abgebaut, was zum Abklingen des NMR-Signals führt. Diesen Vorgang bezeichnet man als freien Induktionszerfall. Die Relaxationszeit T_2 ist das zeitliche Maß des transversalen Relaxationsprozesses. [37]

$$\frac{d}{dt} M_{xy}(t) = -\frac{1}{T_2} M_{xy}(t) \quad (2.18)$$

T₂^{*}: Effektive transversale Relaxation

Bei einer Messung der transversalen Relaxation wird in einem NMR-Experiment in der Regel eine gegenüber T_2 verkürzte Relaxationszeit T_2^* beobachtet. Unter realistischen Versuchsbedingungen führen nicht nur Störungen des Hauptmagnetfeldes auf Grund der molekularen Umgebung der Kernspins zur Relaxation. Auch Inhomogenitäten des erzeugten Magnetfeldes, die auf die Apparatur selbst oder auf Suszeptibilitätssprünge in der Probe

zurückgehen, bewirken eine Dephasierung der Magnetisierung innerhalb einer untersuchten Volumeneinheit (Voxel). Dieser zusätzliche Beitrag zur Relaxation wird als T_2' bezeichnet. Die effektive transversale Relaxation wird somit durch

$$T_2^* = \left(\frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \right)^{-1} \quad (2.19)$$

beschrieben. Bei einer korrekten Durchführung eines Spin-Echo-Experimentes kann der Einfluss von T_2' eliminiert werden und das gemessene NMR-Signal kann zur Bestimmung der tatsächlichen T_2 -Zeit verwendet werden. [42]

Dispersion der T_1 - und T_2 -Relaxation

Im Folgenden wird die Abhängigkeit der Relaxationszeiten T_1 und T_2 von der Stärke des Hauptmagnetfeldes B_0 thematisiert. Dieses Phänomen der Feldabhängigkeit ist als Dispersion bekannt. Ein etabliertes Verfahren zur Vorhersage von Relaxationszeiten ist die Modellierung magnetischer Fluktuationen unter Berücksichtigung der Dipol-Dipol-Wechselwirkung benachbarter Kernspins. Neben der BPP-Theorie [43] (Bloembergen-Purcell-Pound-Theorie), die bereits 1948 eine umfangreiche Beschreibung der Spin-Relaxation lieferte, sind die sogenannten Solomon-Bloembergen-Gleichungen [9] eine wichtige Referenz.

Die BPP-Theorie betrachtet die rotatorische Translation und Diffusion von Molekülen in einer viskosen Flüssigkeit sowie die hierdurch entstehenden magnetischen Fluktuationen als dominierenden Relaxationsmechanismus. Ein einfaches Maß zur Beschreibung der Rotationsbewegung eines Moleküls ist dessen Korrelationszeit τ_c , welche die mittlere Zeit angibt, die ein Molekül benötigt, um eine Drehung um einen Radianten zu vollziehen. Für die Rotationsbewegung wird auf Grund thermaler Fluktuationen ein stochastischer Prozess angenommen, der über die folgende Autokorrelationsfunktion beschrieben wird: [8]

$$G(\tau) = G(0) e^{-|\tau|/\tau_c} \quad (2.20)$$

Über die Fouriertransformation dieser Autokorrelationsfunktion kann anschließend die spektrale Leistungsdichte $J(\omega)$ berechnet werden. Diese gibt die Wahrscheinlichkeit an, ein Molekül mit einer Rotationsfrequenz ω bei einer zugehörigen Korrelationszeit τ_c zu beobachten. [8]

$$J(\omega) = \mathcal{F}\{G(\tau)\}(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} G(\tau) e^{-i\omega\tau} d\tau = 2G(0) \frac{\tau_c}{1 + \omega^2 \tau_c^2} \quad (2.21)$$

Zur Modellierung magnetischer Fluktuationen wird innerhalb des BPP-Formalismus die Dipol-Dipol-Wechselwirkung benachbarter Kernspins herangezogen. Die Vorhersage der Relaxationszeiten T_1 und T_2 erfolgt über die Berechnung von Übergangswahrscheinlichkeiten innerhalb des Systems zweier dipolar-gekoppelter Spins. Diese werden im Rahmen eines störungstheoretischen Ansatzes berechnet. Eine vollständige Herleitung der Übergangswahrscheinlichkeiten auf Basis der Dipol-Dipol-Wechselwirkung wurde 1955 von Ioniel Solomon vorgestellt [9]. Die Relaxationszeiten werden schließlich aus den sogenannten Solomon-Bloembergen-Gleichungen abgeleitet: [9]

$$\begin{aligned} T_1^{-1} &= \frac{3}{10} k_{dd}^2 \left[J(\omega_0) + 4J(2\omega_0) \right] \\ &= \frac{3}{10} k_{dd}^2 \left[\frac{\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{4\tau_c}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right] \end{aligned} \quad (2.22)$$

$$\begin{aligned}
 T_2^{-1} &= \frac{3}{20} k_{dd}^2 \left[3 J(0) + 5 J(\omega_0) + 2 J(2\omega_0) \right] \\
 &= \frac{3}{20} k_{dd}^2 \left[3 \tau_c + \frac{5 \tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{2 \tau_c}{1 + 4 \omega_0^2 \tau_c^2} \right]
 \end{aligned}
 \tag{2.23}$$

Hier ist der Faktor k_{dd} die dipolare Kopplungskonstante. Die Terme der spektralen Leistungsdichte in Gl. 2.22 und 2.23 geben Aufschluss über die Effektivität des Relaxationsmechanismus (s. Abb. 2.3) für Prozesse unterschiedlicher Frequenzbereiche. Für Korrelationszeiten im Bereich $\tau_c \ll 1/\omega_0$ sind T_1 und T_2 näherungsweise identisch. Dieser Fall wird als „*extreme narrow case*“ bezeichnet. Durch die sehr schnelle Molekularbewegung ist hier weder die longitudinale, noch die transversale Relaxation effektiv. Für längere Korrelationszeiten wird sowohl der T_1 - als auch der T_2 -Mechanismus zunehmend effektiv. Läuft ein Prozess im Bereich $\tau_c \approx 1/\omega_0$ ab, so ist die Wahrscheinlichkeit für die Anregung von Übergängen maximal. In diesem Fall erreicht die longitudinale Spin-Gitter-Relaxation ihr Maximum der Effektivität und T_1 ist entsprechend kurz. Im Bereich $\tau_c \gg 1/\omega_0$ nimmt die Effektivität der longitudinalen Relaxation wieder ab. Die transversale Relaxation ist hingegen weiter effektiv, was sich am Term $J(0)$ in Gl. 2.23 ablesen lässt. Dieser Term berücksichtigt den Beitrag statischer Prozesse zum transversalen Relaxationsmechanismus, wodurch T_2 kein frequenzselektives Maximum aufweist. [8, 9]

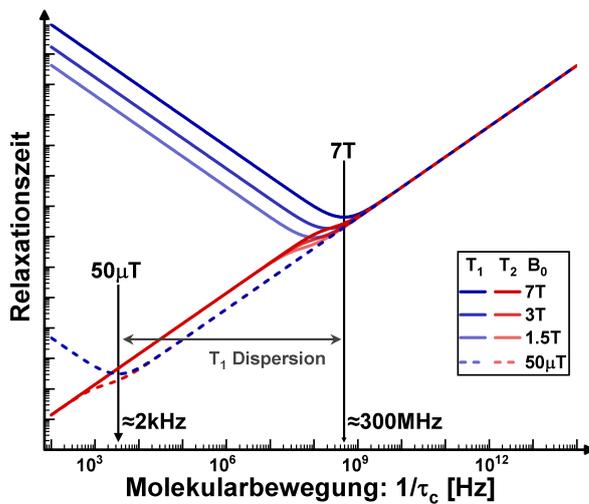


Abbildung 2.3: Qualitatives Verhalten der T_1 - und T_2 -Dispersion nach Gl. 2.22 und 2.23 für unterschiedliche Stärken des Hauptmagnetfeldes B_0 . Während T_2 keine relevante Dispersion zeigt, verfügt T_1 über eine maximale Sensitivität für Prozesse im Bereich der Larmorfrequenz. Für eine Sensitivität im unteren kHz-Bereich muss B_0 im Bereich des Erdmagnetfeldes liegen.

In Abb. 2.3 wurde weiterhin der Zusammenhang von T_1 und T_2 gegenüber der Korrelationszeit für unterschiedliche Stärken des Hauptmagnetfeldes B_0 dargestellt, um den Effekt der Dispersion zu veranschaulichen. Während T_2 kaum einen Dispersionseffekt aufweist, verschiebt sich das Maximum der Effektivität des T_1 -Mechanismus mit der Larmorfrequenz. Im Forschungsgebiet der Hochfeld-MRT bei $B_0 = 7 \text{ T}$ liegt das Maximum bei Prozessen im Bereich von 300 MHz. Erst bei extrem niedrigen Feldstärken $B_0 \approx 50 \mu\text{T}$, was der Größe des Erdmagnetfeldes entspricht, liegt das Maximum der Effektivität im unteren kHz-Bereich. Auf Grund der B_0^2 -Abhängigkeit (s. Gl. 2.15) beträgt das messbare NMR-Signal hier jedoch nur $\approx 5 \times 10^{-9} \%$ im Vergleich zur 7 T-Apparatur. An diesem einfachen Beispiel wird ersichtlich, dass eine Untersuchung niederfrequenter Prozesse über die gewöhnliche Spin-Gitter- oder Spin-Spin-Relaxation weder an modernen Hochfeld-MRT-Systemen noch an Ultra-Niederfeld-Systemen praktikabel ist.

2.1.6 Bloch-Gleichungen

Im folgenden Abschnitt wird die Dynamik der Spin-Präzession mit dem Effekt der Relaxation verknüpft. Dieses als Bloch-Gleichungen bekannte System von Differentialgleichungen wurde für Zwei-Niveau-Systeme erstmals von Felix Bloch formuliert: [37]

$$\frac{d}{dt} \vec{M}(t) = \begin{pmatrix} -1/T_2 & \omega_z(t) & -\omega_y(t) \\ -\omega_z(t) & -1/T_2 & \omega_x(t) \\ \omega_y(t) & -\omega_x(t) & -1/T_1 \end{pmatrix} \vec{M}(t) + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ M_0/T_1 \end{pmatrix} \quad (2.24)$$

Hierbei wurden die Abkürzungen $\omega_i = \gamma B_i$ mit $i = x, y, z$ verwendet. Für eine effiziente Simulation und eine anschließende Visualisierung der Magnetisierungstrajektorie von NMR-Experimenten ist die Darstellung der Bloch-Gleichungen im Laborsystem unvorteilhaft, da die Präzession um die z -Achse mit der Larmorfrequenz im MHz-Bereich stets berücksichtigt werden muss. Eine deutliche Vereinfachung bietet der Wechsel in ein rotierendes Koordinatensystem

$$(x, y, z) \rightarrow (x', y', z), \quad (2.25)$$

welches mit einer Frequenz $\Omega = \omega_0$ um die z -Achse des Laborsystems rotiert. Hierzu werden zwei Grundannahmen getroffen. Zum einen wird die transversale Komponente von $\vec{B}(t)$ durch ein zirkular polarisiertes Wechselfeld beschrieben:

$$\omega_x(t) = \omega_1 \cos(\omega_0 t + \phi) \quad (2.26)$$

$$\omega_y(t) = -\omega_1 \sin(\omega_0 t + \phi) \quad (2.27)$$

Zum anderen wird die longitudinale Komponente in die statische Komponente des Hauptmagnetfeldes und eine Störung $\Delta\omega(t)$ zerlegt, die z.B. eine Feldinhomogenität oder eine magnetische Fluktuation beschreibt.

$$\omega_z(t) = \omega_o + \Delta\omega(t) \quad (2.28)$$

Die Bloch-Gleichungen im rotierenden Koordinatensystem können somit letztlich in einer kompakten Matrixnotation ausgedrückt werden: [8]

$$\frac{d}{dt} \vec{M}'(t) = \begin{pmatrix} -1/T_2 & \Delta\omega & -\omega_1 \sin(\phi) \\ -\Delta\omega & -1/T_2 & \omega_1 \cos(\phi) \\ \omega_1 \sin(\phi) & -\omega_1 \cos(\phi) & -1/T_1 \end{pmatrix} \vec{M}'(t) + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ M_0/T_1 \end{pmatrix} \quad (2.29)$$

Im einfachsten Fall sind $\Delta\omega$, ω_1 und ϕ zeitlich konstant und die Bloch-Gleichungen können als homogene, lineare Differentialgleichung 1. Ordnung exakt gelöst werden. Im Allgemeinen kann jedoch $\Delta\omega(t)$ eine zeitabhängige Störung sein und $\omega_1(t)$ und $\phi(t)$ drücken die Amplituden- bzw. Phasenmodulation eines HF-Pulses aus. In diesem Fall werden die Bloch-Gleichungen numerisch durch Integrationsverfahren (z.B. Runge-Kutta-Verfahren) gelöst.

2.2 Spin-Locking

Der zentrale Ausgangspunkt für nahezu jede im Rahmen dieses Promotionsvorhabens durchgeführte Messung ist das Spin-Lock-Experiment. Im folgenden Abschnitt werden die Grundlagen der Spin-Lock-Technik erläutert. Anschließend wird ein auftretender Konflikt zu den Bloch-Gleichungen thematisiert, wodurch in Konsequenz die Relaxationszeiten $T_{1\rho}$ und $T_{2\rho}$ innerhalb modifizierter Bloch-Gleichungen eingeführt werden. Letztlich wird noch das Phänomen der Dispersion innerhalb der Spin-Lock-Bedingung behandelt.

2.2.1 Das Spin-Lock-Experiment

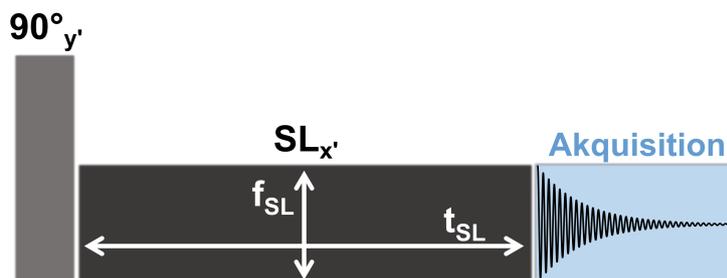


Abbildung 2.4: HF Pulsdiagramm eines SL-Experimentes. Ein initialer 90° -Puls präpariert die Magnetisierung auf die x' -Achse. Anschließend wird ein SL-Puls in Richtung der x' -Achse für die Dauer t_{SL} mit der Amplitude f_{SL} eingestrahlt. Während dieser Zeit findet eine Interaktion der transversalen Magnetisierung mit dem resonanten Wechselfeld statt. Im Anschluss wird ein NMR-Signal beispielsweise über die Messung des freien Induktionszerfalls aufgezeichnet.

Das Spin-Lock-Experiment (s. Abb. 2.4) betrachtet einen Sonderfall der Interaktion transversaler Magnetisierung mit einem magnetischen Wechselfeld [12]. Hierzu wird zuerst die Annahme getroffen, dass die Magnetisierung \vec{M}_0 initial durch einen 90° -Puls vollständig auf die x' -Achse des rotierenden Koordinatensystems präpariert wurde.

$$\vec{M}_{\text{init}} = M_0 \cdot \vec{e}_{x'} \quad (2.30)$$

Anschließend wird ein resonantes, zirkular polarisiertes Wechselfeld mit konstanter Amplitude B_{SL} und der Phase $\phi = 0$ eingestrahlt, so dass die Richtung der Magnetisierung und des Wechselfeldes kollinear sind (s. Abb. 2.5).

$$\vec{B}_{SL} = B_{SL} \begin{pmatrix} \cos(\omega_0 t) \\ -\sin(\omega_0 t) \\ 0 \end{pmatrix} = B_{SL} \cdot \vec{e}_{x'} \quad (2.31)$$

Diese Konstellation entspricht der Spin-Lock-Bedingung und das eingestrahlte Wechselfeld wird als Spin-Lock-Feld bezeichnet. Auf Grund der Kollinearität bewirkt das SL-Feld keine Rotation der effektiven Magnetisierung. Vielmehr verhält sich \vec{B}_{SL} im rotierenden Koordinatensystem wie das statische \vec{B}_0 -Feld im Laborsystem und verursacht eine Präzession des Spin-Ensembles um die Richtung der SL-Achse. Die entsprechende Frequenz oder Kreisfrequenz dieser Präzession wird üblicherweise zur Angabe der SL-Amplitude herangezogen:

$$f_{SL} = \frac{\omega_{SL}}{2\pi} = \frac{\gamma B_{SL}}{2\pi} \quad (2.32)$$

Typische Amplituden eines SL-Experimentes sind $\approx 10 \dots 1000$ Hz, da B_{SL} im niedrigen μT -Bereich liegt. Die Spin-Dynamik zeigt hierdurch Eigenschaften, die sonst nur in Experimenten an Ultra-Niederfeld-Apparaturen beobachtet werden können. Zusätzlich kann die Dynamik des Spin-Systems durch die Wahl der SL-Amplitude variiert werden. Eine Limitierung der oberen Grenze von f_{SL} stellt die Hardware des HF-Pulsverstärkers sowie die spezifische Absorptionsrate im *In-vivo*-Experiment dar [13].

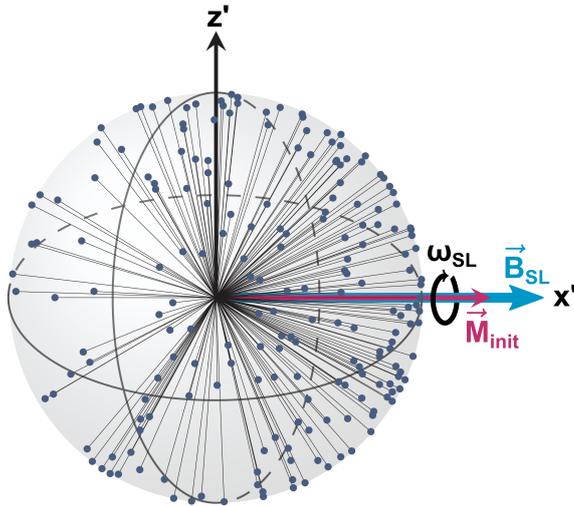


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung der Dynamik eines Spin-Ensembles innerhalb der SL-Bedingung. Nachdem die Magnetisierung vor Beginn des Experimentes auf die x' -Achse präpariert wurde, wird ein magnetisches Wechselfeld resonant und in Phase zur Magnetisierung eingestrahlt. Dieses bewirkt in Analogie zum Hauptmagnetfeld im Laborsystem eine Präzession des Spin-Ensembles im rotierenden System um die Achse des Spin-Lock-Feldes.

2.2.2 Modifizierte Bloch-Gleichungen

In diesem Abschnitt wird die zeitliche Entwicklung der effektiven Magnetisierung innerhalb des Spin-Lock-Experimentes thematisiert. Bei Anwendung der gewöhnlichen Bloch-Gleichungen (Gl. 2.29) auf die Bedingungen $\omega_1 = \omega_{SL}$, $\phi = 0$, $\Delta\omega = 0$ und $\vec{M}'_{\text{init}} = (M_0, 0, 0)^T$ ist das System der Differentialgleichungen für die x' -Komponente der Magnetisierung entkoppelt und eine Lösung kann allgemein und exakt berechnet werden:

$$M'_x(t) = M_0 e^{-t/T_2} \quad (2.33)$$

Für den Fall einer verschwindenden SL-Amplitude $\omega_{SL} = 0$ können die Lösungen der y - und z -Komponenten ebenfalls exakt angegeben werden:

$$M'_y(t) = 0 \quad (2.34)$$

$$M'_z(t) = M_0 (1 - e^{-t/T_1}) \quad (2.35)$$

Betrachtet man den allgemeinen Fall $\omega_{SL} \geq 0$, so sind beide Lösungen für M'_y und M'_z von Null verschieden und zeigen teilweise Oszillationen um die Achse des SL-Feldes. Jedoch werden diese Oszillationen stark durch die Amplitude des SL-Feldes gedämpft, weshalb für realistische Größenordnungen der Relaxationszeiten im ms-Bereich und bereits ab moderaten SL-Amplituden $f_{SL} \approx 10$ Hz die Approximation $M'_y(t) \approx M'_z(t) \approx 0$ gerechtfertigt ist. Somit prognostizieren die Bloch-Gleichungen in ihrer originalen Form den Zerfall der Magnetisierung mit der Relaxationszeit T_2 als dominanten Effekt bei der Anwendung moderater SL-Felder.

Diese Vorhersagen des Verhaltens der Magnetisierung gehen davon aus, dass die Bloch-Gleichungen uneingeschränkt auf die Problematik der SL-Bedingung anwendbar sind. Jedoch wurde 1955 von Alfred Redfield in der Publikation „*Nuclear Magnetic Resonance Saturation and Rotary Saturation in Solids*“ ein Defekt der Bloch-Gleichungen entdeckt [12]. In Experimenten mit unterschiedlichen Kernen (^{23}Na , ^{27}Al , ^{63}Cu) wurden hierbei Ergebnisse erzielt, bei denen vor allem das Relaxationsverhalten in der SL-Bedingung weder mit den Bloch-Gleichungen [37] noch mit der BPP-Theorie [43] vereinbart werden kann. Es wurde nachgewiesen, dass die Relaxationszeit vielmehr von der Amplitude des verwendeten SL-Feldes abhängt und im Allgemeinen über der prognostizierten T_2 -Zeit liegt.

Neben experimentellen Erkenntnissen lieferte Redfields Arbeit ein neues Grundgerüst der

Relaxationstheorie, welches für den speziellen Fall der SL-Bedingung herangezogen werden kann. In diesem Formalismus werden die Relaxationszeiten $T_{1\rho}$ und $T_{2\rho}$ in Kombination mit einem neuen Quasi-Gleichgewichtszustand $M_{0\rho}$ eingeführt. Hierbei ist $T_{1\rho}$ die Relaxationszeit der Spin-Lock-Komponente entlang des SL-Feldes und $T_{2\rho}$ beschreibt die Relaxation in der zum SL orthogonalen Spin-Tip-Ebene (s. Abb. 2.6). $M_{0\rho}$ ist in Analogie zu M_0 ein Gleichgewichtszustand, welcher im Falle eines für eine unendliche Dauer eingestrahlten SL-Pulses erreicht wird.

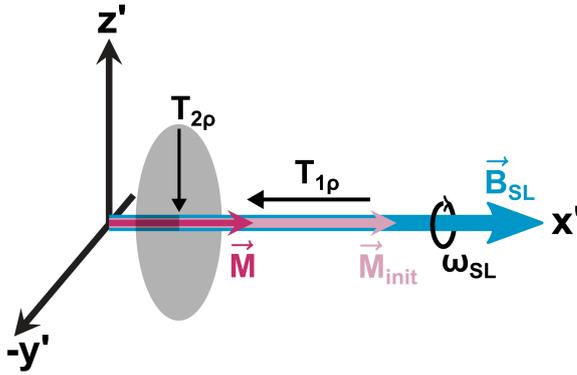


Abbildung 2.6: Illustration der in der SL-Bedingung ablaufenden Relaxationsmechanismen. Entlang der Achse des SL-Feldes (x') relaxiert die Spin-Lock-Komponente mit $T_{1\rho}$. In der hierzu orthogonalen Spin-Tip-Ebene ($y'z'$ -Ebene) relaxiert die Magnetisierung mit $T_{2\rho}$. Unter idealen Bedingungen wird während des SL-Experimentes jedoch keine Spin-Tip-Komponente erzeugt.

Die Notation ρ wurde auf Grund der Ähnlichkeit der Aussprache des griechischen Buchstabens Rho mit dem englischen Begriff „*rotating frame relaxation*“ gewählt [8]. Dieser Terminus ist in sofern irreführend, da suggeriert wird, dass die Relaxation auf Grund der Wahl des rotierenden Koordinatensystem variiert. Jedoch sind die veränderten Relaxationseigenschaften gegenüber T_1 und T_2 eine Konsequenz der Anwesenheit des im rotierenden Bezugssystem stationären SL-Feldes, welches die experimentellen Bedingungen grundlegend ändert. In [12] wird hierzu argumentiert, dass die Vorhersagen der Bloch-Gleichungen für das SL-Experiment grundlegende Gesetze der Thermodynamik verletzen, da sie eine Abnahme der Entropie für einen irreversiblen Prozess beschreiben. Für eine korrekte Beschreibung von SL-Experimenten werden daher modifizierte Bloch-Gleichungen benötigt. Ein vollständiger Formalismus muss hierbei auch den Gleichgewichtszustand $M_{0\rho}$ berücksichtigen. Da jedoch für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimente stets $B_{SL} \ll B_0$ gilt und somit auch $M_{0\rho} \ll M_0$ erfüllt ist, werden modifizierte Bloch-Gleichungen der folgenden Form verwendet: [44]

$$\frac{d}{dt} \vec{M}'(t) = \begin{pmatrix} -1/T_{1\rho} & \Delta\omega & 0 \\ -\Delta\omega & -1/T_{2\rho} & \omega_{SL} \\ 0 & -\omega_{SL} & -1/T_{2\rho} \end{pmatrix} \vec{M}'(t) \quad (2.36)$$

Diese Gleichungen berücksichtigen die Spin-Dynamik, die im Wesentlichen aus der Rotation der Magnetisierung um die x' -Achse mit ω_{SL} als Konsequenz des Spin-Locks besteht. Rotationen um die z' -Achse können zusätzlich aus statischen oder zeitabhängigen Feldinhomogenitäten $\Delta\omega$ hervorgerufen werden. Außerdem beschreibt das vorliegende System von Differentialgleichungen die Relaxation der Spin-Lock-Komponente mit $T_{1\rho}$ und die Relaxation der Spin-Tip-Komponenten mit $T_{2\rho}$.

2.2.3 Dispersion der $T_{1\rho}$ - und $T_{2\rho}$ -Relaxation

Der von Redfield im Bereich der Festkörper-NMR eingeführte $T_{1\rho}$ -Formalismus wurde später auf ^1H -basierte NMR in Flüssigkeiten übertragen [45]. Die hierbei eingeführte Relaxationstheorie wurde weiterhin in Lehrbüchern ausführlich behandelt [32, 33]. Kompakte Zusammenfassungen der Relaxationstheorie für die SL-Bedingung befinden sich in [11, 46]. In Analogie zur Vorhersage des Relaxationsverhaltens auf Basis der Dipol-Dipol-Wechselwirkung können die Eigenschaften der $T_{1\rho}$ - und $T_{2\rho}$ -Zeiten wie folgt beschrieben werden: [46]

$$T_{1\rho}^{-1} = \frac{3}{20} k_{dd}^2 \tau_c \left[\frac{3 \sin^2 \theta \cos^2 \theta}{1 + \omega_e^2 \tau_c^2} + \frac{3 \sin^4 \theta}{1 + 4\omega_e^2 \tau_c^2} + \frac{2 + 3 \sin^2 \theta}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{8 - 6 \sin^2 \theta}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right] \quad (2.37)$$

$$T_{2\rho}^{-1} = \frac{3}{80} k_{dd}^2 \tau_c \left[3 \left(3 \cos^2 \theta - 1 \right)^2 + \frac{30 \sin^2 \theta \cos^2 \theta}{1 + \omega_e^2 \tau_c^2} + \frac{3 \sin^4 \theta}{1 + 4\omega_e^2 \tau_c^2} + \frac{20 - 6 \sin^2 \theta}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{8 + 12 \sin^2 \theta}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right] \quad (2.38)$$

In dieser allgemeinen Darstellung wird berücksichtigt, dass die Trägerfrequenz des SL-Feldes nicht exakt der Larmorfrequenz entsprechen muss. Diese kann einen Offset $\Delta\omega$ aufweisen, wodurch die Richtung des SL-Feldes um den Winkel θ verkippt wird. Weiterhin wird die effektive Präzessionsfrequenz in diesem Zustand ω_e betragen.

$$\theta = \tan^{-1} \left(\frac{\omega_{SL}}{\Delta\omega} \right) \quad \omega_e = \sqrt{\omega_{SL}^2 + \Delta\omega^2} \quad (2.39)$$

Die Relaxationszeiten $T_{1\rho}$ und $T_{2\rho}$ zeigen somit eine direkte Abhängigkeit von ω_0 , ω_{SL} und $\Delta\omega$. Im Falle einer idealen SL-Bedingung ($\Delta\omega = 0$) vereinfachen sich Gl. 2.37 und 2.38 und das Verhalten der $T_{1\rho}$ - und $T_{2\rho}$ -Relaxation kann mit der gewöhnlichen Spin-Gitter- und Spin-Spin-Relaxation über die Terme $J(\omega)$ der spektralen Leistungsdichtefunktionen verglichen werden: [46]

$$\begin{aligned} T_{1\rho}^{-1} &= \frac{3}{20} k_{dd}^2 \left[3 J(2\omega_{SL}) + 5 J(\omega_0) + 2 J(2\omega_0) \right] \\ &= \frac{3}{20} k_{dd}^2 \left[\frac{3 \tau_c}{1 + 4\omega_{SL}^2 \tau_c^2} + \frac{5 \tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{2 \tau_c}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right] \end{aligned} \quad (2.40)$$

$$\begin{aligned} T_{2\rho}^{-1} &= \frac{3}{80} k_{dd}^2 \left[3 J(0) + 3 J(2\omega_{SL}) + 14 J(\omega_0) + 20 J(2\omega_0) \right] \\ &= \frac{3}{80} k_{dd}^2 \left[3 \tau_c + \frac{3 \tau_c}{1 + 4\omega_{SL}^2 \tau_c^2} + \frac{14 \tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{20 \tau_c}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right] \end{aligned} \quad (2.41)$$

Hierbei fällt im Vergleich zu Gl. 2.22 und 2.23 auf, dass für die ideale SL-Bedingung neben der Larmorfrequenz auch die SL-Amplitude in den Termen der spektralen Leistungsdichte auftritt. Bei $T_{2\rho}$ tritt ähnlich wie bei T_2 der Term $J(0)$ auf, da dieser Relaxationsmechanismus von statischen Prozessen dominiert wird (s. Abb. 2.7). Bei $T_{1\rho}$ tritt dagegen kein statischer Term auf, obwohl die Relaxation in der transversalen Ebene stattfindet. Diese Eigenschaft ist der Grund für die Bezeichnung „*Spin-Lock*“ (engl. *to lock*, sperren). Das SL-Feld unterdrückt effektiv die Dephasierung der Spins in der transversalen Ebene. Die faszinierendste Eigenschaft der $T_{1\rho}$ -Relaxation lässt sich am Term $J(2\omega_{SL})$ ablesen. Hier

wird ersichtlich, dass sich $T_{1\rho}$ näherungsweise wie der T_1 -Relaxationsmechanismus bei extrem schwachen Feldstärken des Hauptmagnetfeldes verhält. Die $T_{1\rho}$ -Relaxation wird somit maximal effektiv bei Prozessen, die im Hz- bis kHz-Bereich ablaufen und kann durch die Wahl der SL-Amplitude ω_{SL} angepasst werden. Dieses Phänomen wird als Dispersion der $T_{1\rho}$ -Relaxation bezeichnet. Im Grenzfall $\omega_{SL} \rightarrow 0$ gilt $T_{1\rho} \rightarrow T_2$ (vgl. Gl. 2.23 und 2.40).

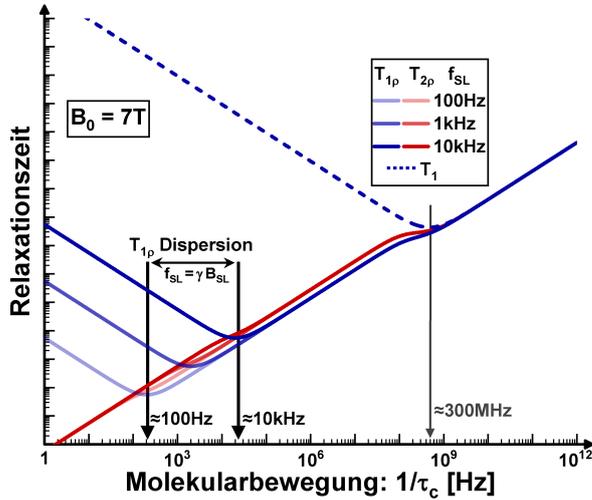


Abbildung 2.7: Qualitatives Verhalten der $T_{1\rho}$ - und $T_{2\rho}$ -Dispersion nach Gl. 2.40 und 2.41 für unterschiedliche SL-Amplituden f_{SL} . Während $T_{2\rho}$ keine relevante Dispersion zeigt, besitzt $T_{1\rho}$ eine maximale Sensitivität für Prozesse im Bereich der eingestellten SL-Amplitude. $T_{1\rho}$ weist somit ein ähnliches Verhalten wie die T_1 -Relaxation an Ultra-Niederfeld-Geräten auf und zeigt maximale Sensitivität im Hz- bis kHz-Bereich.

Aufgrund des komplexen Aufbaues biologischen Gewebes resultiert das gemessene NMR-Signal (z.B. im Muskelgewebe) aus ^1H -Kernen mehrerer Kompartimente. Hierbei wird grob zwischen freiem Wasser, gebundenem Wasser und Makromolekülen unterschieden [11]. Extrazelluläre und intrazelluläre Wassermoleküle können sich weitgehend frei bewegen. Deren spektrale Verteilung ähnelt daher in weiten Frequenzbereichen einer Gleichverteilung (s. Abb. 2.8). Ein weiteres Kompartiment ist das sogenannte gebundene Wasser. Dieses kann in der Umgebung von Proteinen gebunden sein, wodurch die Bewegungsfreiheit und in Konsequenz die spektrale Verteilung deutlich eingeschränkt wird. Der T_1 -Relaxationsmechanismus verfügt über eine maximale Sensitivität im Bereich des freien und gebundenen Wassers. Das dritte Kompartiment stellen Makromoleküle, wie intrazelluläre Proteine oder extrazelluläres Bindegewebe (z.B. Kollagen), dar. In der Regel ist eine direkte Messung der ^1H -Kerne dieser Strukturen nicht möglich, da deren Signale während der Akquisition zu schnell zerfallen [10]. Jedoch finden Interaktionen der Makromoleküle mit gebundenem Wasser, z.B. über die Dipol-Dipol-Wechselwirkung, statt, welche im niederfrequenten Bereich weit unterhalb der Larmorfrequenz ablaufen [25]. Über die speziellen Eigenschaften der $T_{1\rho}$ -Dispersion kann die Sensitivität in diesen Bereich verschoben werden (s. Abb. 2.8). Dies kann in der $T_{1\rho}$ -basierten MR-Bildgebung beispielsweise für die Detektion myokardialer Fibrose ausgenutzt werden [19]. Hierbei ist die Grundannahme, dass nach einem Myokardinfarkt Kollagene in der Struktur des Herzmuskelgewebes angelagert werden. Die langkettigen Verbindungen verschieben die spektrale Verteilung der dominierenden Prozesse in den niederfrequenten Bereich. Während T_2 primär die statischen Effekte widerspiegelt und T_1 einen zu hohen Frequenzbereich abbildet, kann bei einer Messung von $T_{1\rho}$ eine erhöhte Relaxationszeit in fibrotischen Narben beobachtet werden [25]. Dieses Phänomen stellt eine wichtige Motivation für die im Rahmen dieses Promotionsvorhabens durchgeführten Studien dar.

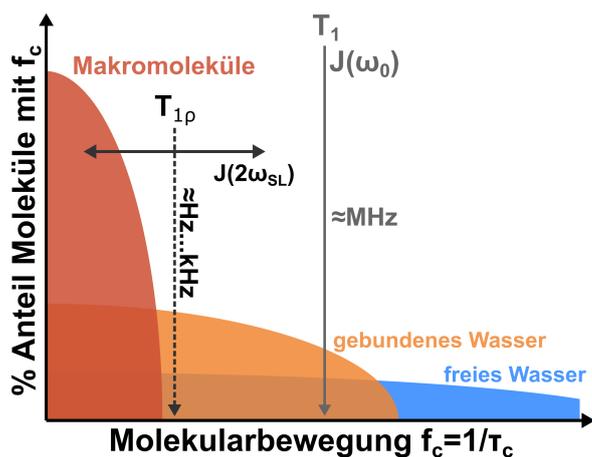


Abbildung 2.8: Sensitivität der T_{1c} -Relaxation auf Prozesse der makromolekularen Ebene in biologischem Gewebe. Während die T_1 -Relaxation primär durch Prozesse gebundenen und freien Wassers verursacht wird, kann mittels T_{1p} die Sensitivität in den makromolekularen Bereich über die Wahl der SL-Amplitude verschoben werden.

2.3 Grundlagen der Kernspintomographie

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Entwicklung neuer Methoden Spin-Lock-basierter MR-Bildgebung. Der zentrale Ausgangspunkt ist das im letzten Abschnitt behandelte Spin-Lock-Experiment. Dieses wird als globale Präparation vor der eigentlichen Bildakquisition durchgeführt [47]. Im Wesentlichen kann das SL-Experiment als Kontrastpräparation aufgefasst werden. Das Ziel der Bildakquisition besteht darin, den präparierten Kontrast möglichst ohne Beeinflussung durch weitere Sequenzparameter abzubilden. Eine hierfür ideale Sequenz spiegelt ohne Präparation lediglich die örtliche Verteilung der Spindichte wider. Im folgenden Abschnitt werden Grundlagen der Kernspintomographie umrissen. Eine ausführliche Einführung in die MR-Bildgebung kann in [34–36] nachgeschlagen werden. Die Spin-Lock-basierte MR-Bildgebung wird schließlich auf Basis einer Turbo-Spin-Echo-Sequenz eingeführt. Im letzten Abschnitt liegt der Fokus auf der Bildgebung mittels radialer und spiraler Datenakquisition, da diese Techniken für die Entwicklung einer neuen Methode der myokardialen T_{1p} -Bildgebung (radiale Akquisition, Kapitel 5-6) sowie zur Detektion ultra-schwacher magnetischer Oszillationen (spirale Akquisition, Kapitel 7) eingesetzt werden.

2.3.1 Ortskodierung und k-Raum-Formalismus

Im diesem Abschnitt werden die Grundkonzepte der Ortskodierung der Kernspintomographie sowie der k-Raum-Formalismus behandelt. Hierzu wird eine Beschreibung des gemessenen NMR-Signals eingeführt und anschließend grundlegende Abbildungseigenschaften der zweidimensionalen Fourier-Bildgebung erläutert.

Ortskodierung mittels Gradientenspulen

Die Ortskodierung eines gemessenen NMR-Signals erfolgt durch eine räumliche Variation des Hauptmagnetfeldes innerhalb der Probe [48] und wird über das Gradientensystem des MR-Tomographen reguliert. Das Gradientenfeld \vec{G} wird in drei unabhängige Komponenten

G_x , G_y und G_z unterteilt und erzeugt eine lineare Modulation der Larmorfrequenz entlang der jeweiligen orthogonalen Raumrichtungen:

$$\omega_0(x, y, z) = \gamma \left(B_0 + \vec{r} \cdot \vec{G} \right) = \gamma \left(B_0 + x G_x + y G_y + z G_z \right) \quad (2.42)$$

Die einzelnen Komponenten des Gradientenfeldes werden durch drei separate Spulensysteme erzeugt und können individuell gesteuert werden. Ein wichtiger Schritt zum Verständnis der Ortskodierung ist, dass auch die x- und y-Komponenten des Gradientensystems eine lineare Variation der z-Komponente des Magnetfeldes generieren und somit die Larmorfrequenz variieren. Durch geeignete Superpositionen der Komponenten können beliebige Rotationen der ω_0 -Modulation erreicht werden.

Beschreibung des gemessenen NMR-Signals

Das NMR-Signal wird über die Empfangsspulen des Tomographen aufgezeichnet und misst den transversalen Anteil der Magnetisierung durch eine Induktionsspannung (s. Gl. 2.15). Dieses induzierte Signal beinhaltet spektrale Informationen der Relaxation und der räumlichen Verteilung der untersuchten Probe. Auf Grund der Larmor-Präzession ist das induzierte Signal jedoch auf eine Trägerfrequenz im MHz-Bereich moduliert. Vor der Akquisition wird das Signal um die Trägerfrequenz ω_0 demoduliert. Durch diesen Schritt kann die relevante spektrale Information des Messsignals im Analog-Digital-Wandler (ADC, *analog-to-digital converter*) effizienter mit einer Bandbreite im oberen kHz-Bereich abgetastet werden. Außerdem kann das aufgezeichnete Signal somit mathematisch einfacher behandelt werden, da die Demodulation dem Wechsel vom Laborsystem in das rotierende System entspricht. Bei Vernachlässigung von Relaxationseffekten während der Akquisition und Annahme eines idealen homogenen Magnetfeldes innerhalb der gesamten Probe kann das resultierende Signal S wie folgt beschrieben werden: [34]

$$S(t) = \int \int \int P(\vec{r}) e^{-i\phi(\vec{r}, t)} d^3r \quad (2.43)$$

Das Signal S ist das Resultat eines Volumenintegrals, wobei innerhalb der Probe unterschiedliche Richtungen der effektiven Magnetisierung in der transversalen Ebene berücksichtigt werden. Diese Richtungen werden in Gl. 2.43 über Phasen $\phi(\vec{r}, t)$ der komplexen Exponentialfunktion formuliert. Werden während der Akquisition Gradienten zum Zwecke der Ortskodierung geschaltet, so kann die zeitliche Entwicklung der Phasen folgendermaßen beschrieben werden:

$$\phi(\vec{r}, t) = \phi_0(\vec{r}) + x \int_0^t \gamma G_x(t') dt' + y \int_0^t \gamma G_y(t') dt' + z \int_0^t \gamma G_z(t') dt' \quad (2.44)$$

Zu Beginn der Akquisition sind die Phasen $\phi(\vec{r}, 0) = \phi_0(\vec{r})$ und können im Allgemeinen von Null verschieden und über die Ausdehnung der Probe variabel sein. Weiterhin wurde in Gl. 2.43 eine ortsabhängige Funktion

$$P(\vec{r}) \propto \rho(\vec{r}) \cdot g(\vec{r}, t_{SL}, f_{SL}, T_{1\rho}, T_{2\rho}) \quad (2.45)$$

eingeführt, die sich aus der Spindichte $\rho(\vec{r})$ und einer Gewichtungsfunktion $g(\vec{r})$ zusammensetzt, wobei g beispielsweise den Einfluss eines SL-Experimentes als Präparation vor der Bildgebung berücksichtigt. Der letzte Schritt der Beschreibung des NMR-Signals ist die Definition des Vektors

$$\vec{k}(t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(t') dt'. \quad (2.46)$$

Hierdurch kann die Signalgleichung unter Berücksichtigung von Gl. 2.44 wie folgt umformuliert werden:

$$S(\vec{k}) = \int_V P(\vec{r}) e^{-i\vec{r}\vec{k}} d\vec{r} \quad (2.47)$$

$$= \mathcal{F}\{P(\vec{r})\}(\vec{k}) \quad (2.48)$$

In diesem Fall entspricht das gemessene Signal S der Fouriertransformation von P in einem komplexen Frequenzraum, der als k -Raum bezeichnet wird. Über die zeitliche Parametrisierung $\vec{k}(t)$, die über das Gradientensystem gesteuert wird, kann eine Trajektorie im k -Raum festgelegt werden. Somit wird $P(\vec{r})$ effektiv im Frequenzraum gemessen und kann entsprechend über eine inverse Fouriertransformation rekonstruiert werden.

$$P(\vec{r}) = (2\pi)^{-3} \cdot \mathcal{F}^{-1}\{S(\vec{k})\}(\vec{r}) \quad (2.49)$$

Im realen Experiment wird der k -Raum auf Grund der endlichen Bandbreite des verwendeten ADCs in diskreter Form akquiriert. Weiterhin wird auch nur ein endlicher Ausschnitt des k -Raums in der Umgebung des k -Raum-Zentrums ($\vec{k} = 0$) gemessen. Im einfachsten Fall befinden sich die aufgenommenen Daten auf einem kartesischen Gitter und P kann in Form einer Matrix über eine diskrete inverse Fouriertransformation rekonstruiert werden.

Schichtselektion

Ein wichtiges Werkzeug der MR-Bildgebung, das in dieser Arbeit standardmäßig verwendet wird, ist die schichtselektive Anregung von Kernspins, oder kurz die Schichtselektion. Wird während der Ausführung eines HF-Anregungspulses ein Gradient (nach Konvention in z -Richtung) geschaltet, so ist die Resonanzbedingung für die Anregung des Spin-Ensembles nicht an jedem Ort gleichermaßen erfüllt. Es wird vielmehr eine Schicht innerhalb der Probe angeregt, deren Schichtdicke Δz und deren Abstand z_0 vom Isozentrum des Tomographen ($x, y, z = 0$) näherungsweise wie folgt beschrieben werden können: [49]

$$\Delta z = \frac{2\pi BW}{\gamma G_z} \quad (2.50)$$

$$z_0 = \frac{\omega_c - \omega_0}{\gamma G_z} \quad (2.51)$$

Hierbei wird angenommen, dass dem eingestrahlten HF-Puls, dessen Amplitudenmodulation beispielsweise Gauss- oder Sinc-förmig sein kann, eine Bandbreite BW zugeordnet werden kann, wodurch die Schichtdicke festgelegt wird. Über die Wahl der Trägerfrequenz ω_c des HF-Pulses kann das Schichtzentrum in die Position z_0 verschoben werden. Eine genauere Beschreibung sowie eine Optimierung der effektiven Schichtprofile bietet der Shinnar-LeRoux-Algorithmus, der an modernen Tomographen bereits oftmals standardmäßig implementiert ist [50].

2D Fourier-Bildgebung

Durch die Ausnutzung der Schichtselektion im direkten Anschluss an ein SL-Experiment wird die Problematik der Ortskodierung um eine Dimension reduziert. Die zuvor eingeführte Signalgleichung (s. Gl. 2.48) wird somit von einem Volumenintegral auf ein Flächenintegral vereinfacht. Für die Kodierung in x - und y -Richtung können anschließend klassische

Bildgebungstechniken, wie Spin-Echo-, Gradienten-Echo- oder Echo-Planar-Akquisitionen verwendet werden [34]. Das gemeinsame Grundgerüst dieser Methoden ist der Ansatz der Fourier-Bildgebung und das Konzept der Akquisition des k -Raums, der in diesem Fall in zwei Dimensionen abgetastet wird. In Abb. 2.9 wurde der prinzipielle Zusammenhang der Abtastung eines k -Raums mit einem rekonstruierten Bild veranschaulicht. Daraus ergeben sich die folgenden, grundlegenden Abbildungseigenschaften: [36]

$$FOV_x = N_x \cdot \Delta x = \frac{1}{\Delta k_x} \quad FOV_y = N_y \cdot \Delta y = \frac{1}{\Delta k_y} \quad (2.52)$$

$$\Delta x = \frac{1}{2 k_x^{max}} \quad \Delta y = \frac{1}{2 k_y^{max}} \quad (2.53)$$

Die Ausdehnung FOV (*field-of-view*) des resultierenden Bildes wird über die Schrittweite der Abtastung des k -Raums Δk festgelegt. Die Auflösung Δx des Bildes wird dagegen über die Ausdehnung k_{max} des akquirierten k -Raums definiert. Im Allgemeinen sind sowohl die akquirierten Daten des k -Raums als auch die rekonstruierten Daten des Bildraums komplexwertig. In Abb. 2.9 wird dies durch eine einfache Simulation eines analytischen Phantoms veranschaulicht. Das rekonstruierte Bild kann in ein Magnituden-Bild mit einem dazugehörigen Phasen-Bild zerlegt werden. Das Magnituden-Bild zeigt in diesem Beispiel die Spindichte, während das Phasen-Bild die Ausrichtung der effektiven Magnetisierung widerspiegelt.

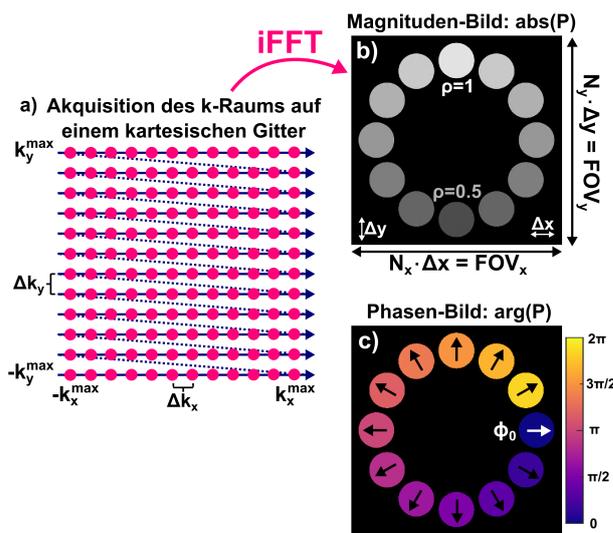


Abbildung 2.9: Konzept der kartesischen k -Raum Akquisition (a) und Abbildungseigenschaften der 2D Fourierbildgebung. Die Daten des k -Raums wurden in einer Simulation von 12 analytischen Phantomen generiert. Es wurden unterschiedliche Spindichten ρ und Ausrichtungen ϕ_0 der effektiven Magnetisierung betrachtet. Hierdurch ist sowohl der k -Raum (a) als auch der Bildraum (b-c) komplexwertig. Die Information der Spindichte ρ wird im rekonstruierten Magnituden-Bild (b) und die Ausrichtung ϕ_0 im dazugehörigen Phasen-Bild (c) widerspiegelt.

Eine weitere wichtige Eigenschaft des k -Raums ist, dass dessen Informationsgehalt grob in ein k -Raum-Zentrum und eine k -Raum-Peripherie zerlegt werden kann. Während das Zentrum primär die Information des Bildkontrastes enthält, sind die Informationen der Kanten und der feinen Strukturen im hochfrequenten Anteil in der Peripherie gespeichert. Dies lässt sich in einer Simulation veranschaulichen, in der unterschiedliche Filtermasken über den zweidimensionalen k -Raum gelegt werden und anschließend eine Bildrekonstruktion mittels inverser Fouriertransformation durchgeführt wird. Im Beispiel in Abb. 2.10 wird die Zerlegung des k -Raums für unterschiedliche $T_{1\rho}$ -Gewichtungen demonstriert. Hierbei bleibt die Information der Kontrastpräparation auch noch näherungsweise bei einer Bildrekonstruktion des reinen k -Raum-Zentrums erhalten. Diese Eigenschaft wird im Rahmen der vorliegenden Arbeit speziell für die Entwicklung einer beschleunigten $T_{1\rho}$ -Quantifizierung ausgenutzt (s. Kapitel 5).

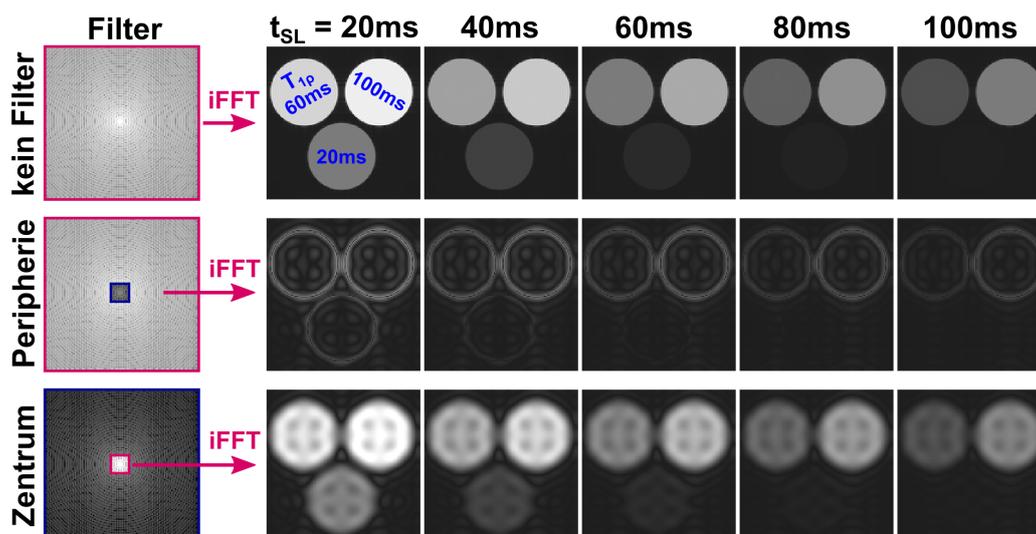


Abbildung 2.10: Zerlegung des Informationsgehaltes des k -Raums in k -Raum-Zentrum und k -Raum-Peripherie. Wird lediglich die Information der Peripherie für die Rekonstruktion verwendet, so bleiben primär die Informationen der Kanten erhalten. Die Information des Zentrums liefert dagegen den grundlegenden Kontrast der Bilder. In diesem Beispiel wurden drei analytische Phantome mit unterschiedlichen $T_{1\rho}$ -Zeiten und -Gewichtungen simuliert ($S \propto \exp(-t_{SL}/T_{1\rho})$).

2.3.2 Spin-Lock präparierte TSE-Bildgebung

In diesem Abschnitt wird das Konzept einer einfachen Spin-Lock-präparierten MR-Sequenz mit kartesischer Akquisition des k -Raums erläutert. Ein klassisches Beispiel für eine kartesische Abtastung liefert die Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TSE-Sequenz), deren Akquisitionstechnik in der vorliegenden Arbeit für die Implementierung einer Gold-Standard-Methode für die $T_{1\rho}$ -Quantifizierung verwendet wird. Das erste Verfahren der $T_{1\rho}$ -Bildgebung wurde in [47] vorgestellt. Hier wurde im direkten Anschluss des SL-Experimentes das Bildgebungsmodul einer Spin-Echo-Sequenz ausgeführt. Die im Folgenden beschriebene Sequenz orientiert sich jedoch an der Methode von Charagundla et al. [23]. Hier wird durch einen zusätzlichen 90° -Puls die SL-Komponente der Magnetisierung vor der Bildgebung von der x' -Achse zurück auf die z' -Achse gedreht. Im Anschluss wird ein Crusher-Gradient ausgeführt, der die verbleibende Spin-Tip-Komponente in der transversalen Ebene dephasiert. Hierdurch ist die $T_{1\rho}$ -Präparation abgeschlossen und die Bildgebung kann prinzipiell mit einem beliebigen Bildgebungsmodul durchgeführt werden. Das Sequenzdiagramm der Spin-Lock-präparierten TSE ist in Abb. 2.11a dargestellt.

Die grundlegende Idee der TSE-Technik besteht darin, ein Spin-Echo zum Zeitpunkt der Akquisition des k -Raum-Zentrums zu generieren. Dies wird durch eine geeignete Kombination schichtselektiver Anregungspulse (90°) und Refokussierungspulse (180°) erreicht. Für jede Abtastung einer Zeile des k -Raums wird ein Spin-Echo benötigt. Hierzu ist eine korrekte Abstimmung sogenannter Lesegradien G_R (*Readout Gradient*) mit dem Timing des Spin-Echos (Echozeitpunkt T_E nach dem Anregungspuls) und dem ADC notwendig. Da der k -Raum bei kartesischer Abtastung zeilenweise akquiriert wird, werden sogenannte Phasenkodiergradienten G_P eingesetzt, die die Trajektorie in k_y -Richtung vor der Akquisition verschieben. Ein grundlegendes Problem der SL-basierten Bildgebung ist, dass nach Präparation und Akquisition eine Wartezeit T_{rec} eingebaut werden muss, da erst wieder

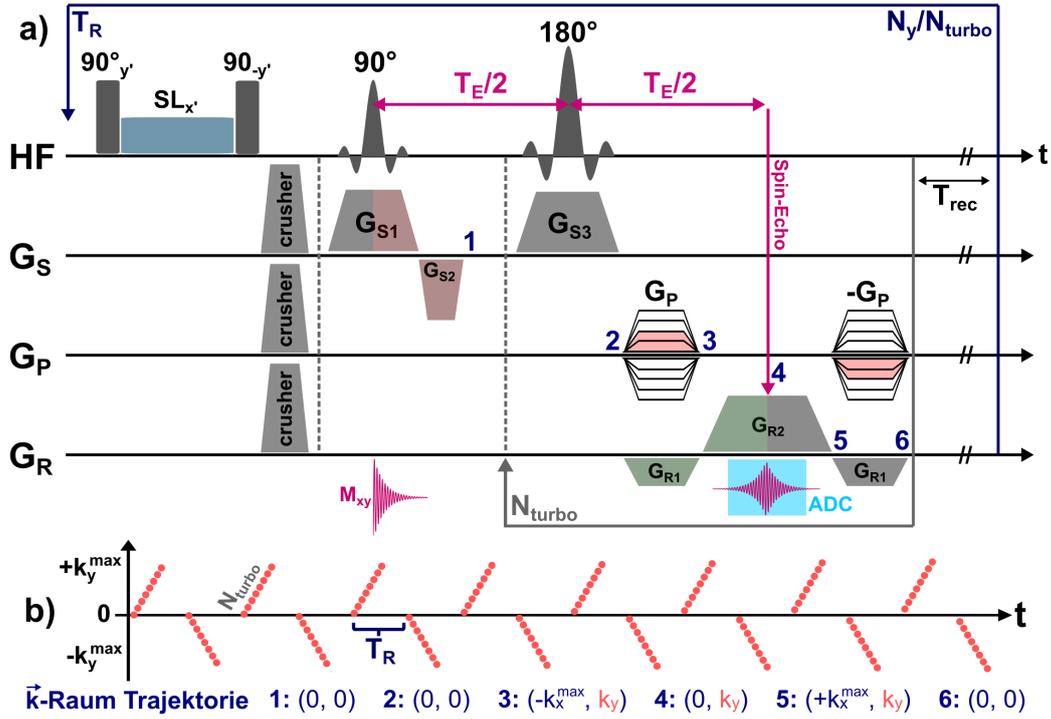


Abbildung 2.11: Sequenzdiagramm einer SL-präparierten TSE-Sequenz. Nach Präparation der $T_{1\rho}$ -Gewichtung auf die z' -Achse wird eine kartesische Akquisition des k -Raums während der Erzeugung mehrerer Spin-Echos durchgeführt. Neben der Pulssequenz HF zeigt das Diagramm die Schichtgradienten G_S , die Phasenkodiergradienten G_P und die Readout-Gradienten G_R . Die blauen Buchstaben 1-6 kennzeichnen Eckpunkte der kartesischen k -Raum Trajektorie und werden in b) erklärt. Hier wird außerdem die Reihenfolge der Phasenkodierung gemäß dem Centric-Encoding-Prinzip illustriert.

longitudinale Magnetisierung über die T_1 -Relaxation aufgebaut werden muss. Um Messzeit zu reduzieren, wird zum einen lediglich eine partielle Wiederherstellung von M_0 in Kauf genommen und zum anderen werden gleich mehrere Zeilen des k -Raums nach einer Präparation akquiriert. Für die Aufnahme eines MR-Bildes mit N_y Phasenkodierschritten werden bei einem Turbo-Faktor N_{turbo} insgesamt N_y/N_{turbo} SL-Präparationen benötigt. Ein weiterer Vorteil der TSE-Technik ist, dass zum Zeitpunkt der Formation der Spin-Echos ein maximales Messsignal zur Verfügung steht, da der Effekt der T_2^* -Relaxation durch die T_2 -Relaxation ersetzt wird [34]. Um die Information der $T_{1\rho}$ -Präparation optimal zu erhalten, werden die Phasenkodierschritte so angeordnet, dass die Umgebung des k -Raum-Zentrums stets mit dem ersten Spin-Echo akquiriert wird. Diese Methode wird als „*Centric Encoding*“ bezeichnet und ist in Abb. 2.11b veranschaulicht. Die Signalgleichung der SL-präparierten TSE-Sequenz kann somit in Analogie zur Signalgleichung der einfachen Spin-Echo-Sequenz wie folgt beschrieben werden: [47]

$$S_{TSE} \propto \rho \cdot e^{-T_E/T_2} \cdot (1 - e^{-T_{rec}/T_1}) \cdot e^{-t_{SL}/T_{1\rho}} \quad (2.54)$$

$$= \tilde{S}_0 \cdot e^{-t_{SL}/T_{1\rho}} \quad (2.55)$$

Wird die Echozeit T_E minimiert und $T_{rec} \approx 5T_1$ gewählt, so erzeugt die Sequenz eine näherungsweise reine $T_{1\rho}$ -Gewichtung, die lediglich von der Spindichte überlagert wird. Unter realistischen Bedingungen liegt jedoch auch eine T_1 - und T_2 -Gewichtung vor. Allerdings

können diese zusätzlichen Gewichtungen sowie die Spindichte als konstanter Vorfaktor \tilde{S}_0 der Proportionalität aufgefasst werden. Somit kann durch eine Variation der SL-Zeit t_{SL} über die Akquisition mehrerer Bilder eine Quantifizierung von $T_{1\rho}$ erfolgen.

2.3.3 Radiale und spirale Bildakquisition

In diesem Promotionsvorhaben wird eine neue Methoden der myokardialen $T_{1\rho}$ -Quantifizierung und ein Verfahren zur Detektion ultra-schwacher, magnetischer Oszillationen mittels Spin-Locking entwickelt. In beiden Projekten wird auf Akquisitionstechniken zurückgegriffen, bei denen der k-Raum nicht auf einem kartesischen Gitter abgetastet wird. Daher werden im folgenden Abschnitt Grundlagen der radialen und spiralen MR-Bildgebung erläutert.

Radiale Bildgebung

Die in Abschnitt 2.3.2 eingeführte SL-präparierte TSE-Sequenz eignet sich in erster Linie für Experimente an Phantomen, da hier die Gesamtmesszeit nur eine untergeordnete Rolle spielt und auch der Einfluss von Bewegung ausgeschlossen werden kann. In solchen sogenannten Phantomexperimenten stellt die TSE-Sequenz auf Grund ihrer klar definierten Abbildungseigenschaften einen Gold-Standard dar und wird häufig für Validierungszwecke eingesetzt [23]. Im *In-vivo*-Experiment und insbesondere bei der Bildgebung des Herzmuskels ist die Bildakquisition mittels TSE gegenüber anderen Verfahren jedoch klar im Nachteil. Durch die Verwendung eines Gradienten-Echos (GRE) kann die Akquisition einzelner k-Raum-Zeilen dagegen deutlich beschleunigt werden, da kein zusätzlicher Refokussierungspuls für die Erzeugung eines Spin-Echos benötigt wird. In Folge können mehr Akquisitionen in der Ruhephase des Herzzyklus (Diastole) durchgeführt werden, wodurch effektiv eine höhere Robustheit gegenüber der Bewegung und dem Blutfluss erreicht wird. Weiterhin kann die Akquisition des k-Raums zusätzlich in radialer Richtung durchgeführt werden. Der Vorteil hierbei ist, dass das k-Raum-Zentrum, in dem der Informationsgehalt des Bildkontrastes gespeichert ist, somit bei jeder Akquisition gemessen wird. Neben dem mittelnden Effekt durch diese Überabtastung des k-Raum-Zentrums zeigen radiale GRE-Sequenzen im Vergleich zu kartesischen GREs eine nochmals verbesserte Robustheit gegenüber Bewegungsartefakten [51, 52] und erlauben einen effizienten Einsatz sogenannter KWIC-Filter-Methoden [53] für die Beschleunigung von Relaxationszeitmessungen (s. Kapitel 5).

In Abb. 2.12a ist das Sequenzdiagramm einer radialen GRE-Sequenz dargestellt. Im Vergleich zur TSE-Sequenz ist hier eine Unterteilung in Lesegradient und Phasenkodiergradient nicht sinnvoll, da während der Akquisition zwei logische Gradienten ($G_{R,1}$ und $G_{R,2}$) in unterschiedlichen Linearkombinationen geschaltet werden und damit keine klassische Frequenz- und Phasenkodierung mehr vorliegt. Die Kombination dieser Gradienten bestimmt die Richtung der Akquisition, die im Folgenden als Projektion bezeichnet wird. Im k-Raum wird bei jeder Projektion eine radiale Trajektorie durchlaufen, deren Polarwinkel ϕ wie folgt definiert wird:

$$\phi = \tan^{-1} \left(\frac{g_{R,2}}{g_{R,1}} \right) \quad (2.56)$$

Hierbei sind $g_{R,1}$ und $g_{R,2}$ die Amplituden der trapezförmigen Readout-Gradienten. Vor der Aufnahme einer Projektion werden geeignete Prephasier-Gradienten ($g_{P,1}$ und $g_{P,2}$)

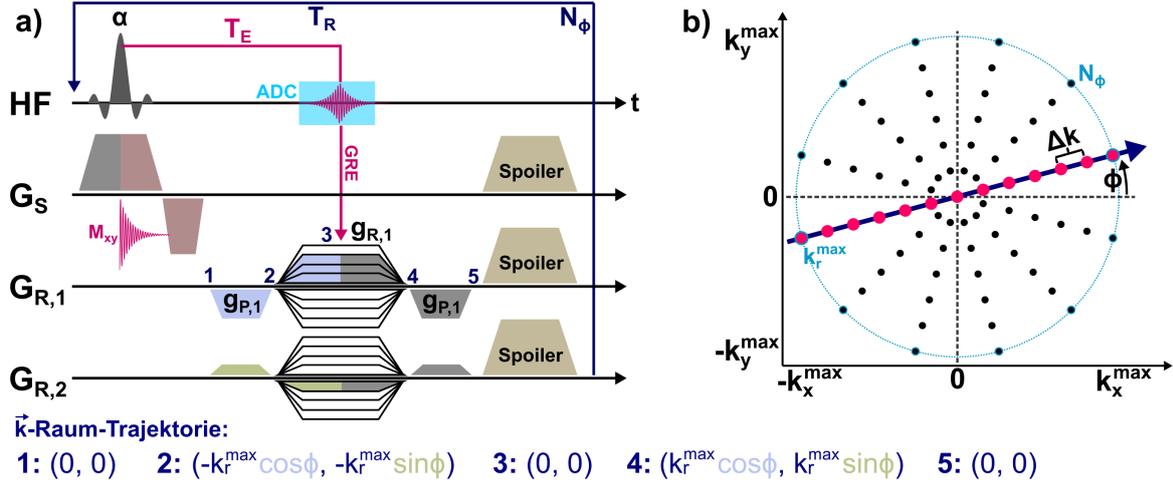


Abbildung 2.12: Sequenzdiagramm einer radialen GRE-Sequenz (a) und Abtastung des radialen k -Raums (b). Die schichtselektive Anregung erfolgt mit einem Flipwinkel α . Zum Zeitpunkt T_E nach der Anregung wird ein Gradienten-Echo generiert in dem das Zentrum des k -Raums akquiriert wird. Die Richtung der Projektion wird durch den Polarwinkel ϕ definiert und über die Kombination der Readout-Gradienten $G_{R,1}$ und $G_{R,2}$ gesteuert. Bevor eine weitere Projektion akquiriert wird, werden Spoiler-Gradienten ausgeführt, um verbleibende transversale Magnetisierung zu dephasieren.

ausgeführt, die gewährleisten, dass nach der Hälfte der Akquisitionszeit die radiale Trajektorie durch das k -Raum-Zentrum läuft, wodurch das Gradienten-Echo erzeugt wird. Nach der Aufnahme einer Projektion werden diese Gradienten nochmals ausgeführt und anschließend Spoiler-Gradienten geschaltet. Hierdurch wird die verbleibende transversale Magnetisierung in jedem T_R -Zyklus gleichermaßen dephasiert, um stimulierte Echos in den folgenden Akquisitionen zu verhindern. In [52] werden gegenüber der Sequenz in Abb. 2.12 nochmals effizientere Spoiling-Ansätze thematisiert. Bei der Wahl eines quadratischen FOV mit isotroper Auflösung

$$FOV_x = FOV_y = FOV \quad \Delta x = \Delta y \quad N_x = N_y = N_{xy} \quad (2.57)$$

sind die Amplituden der Lesegradien weiterhin über eine Kreisbeziehung verknüpft:

$$g_{R,1}^2 + g_{R,2}^2 = \text{const} \quad (2.58)$$

Die Abbildungseigenschaften der kartesischen Fourier-Bildgebung können somit teilweise auf die radiale GRE-Sequenz übertragen werden. Die maximal mögliche Auflösung Δx des rekonstruierten Bildes im Ortsraum wird durch die maximale Ausdehnung k_r^{\max} der radialen Trajektorien im k -Raum und letztlich durch das erzeugte Gradientenmoment der Readout-Gradienten limitiert:

$$\Delta x \geq \frac{1}{2 k_r^{\max}} \quad (2.59)$$

Da die Daten im k -Raum nicht auf einem kartesischen Gitter liegen, existiert jedoch keine klare Definition für Δk_x oder Δk_y . Über die Bandbreite BW des ADCs und die Amplituden der Readout-Gradienten kann jedoch Δk in radialer Richtung so gewählt werden, dass

$$\Delta k = \frac{1}{FOV} = \gamma \frac{\sqrt{g_{R,1}^2 + g_{R,2}^2}}{2\pi BW} \quad (2.60)$$

in einem quadratischen FOV erfüllt ist [34, 52]. Weiterhin ergibt sich aus dem Nyquist-Kriterium eine wichtige Bedingung für die minimal benötigte Anzahl an Projektionen, da in der Peripherie des k-Raums gegenüber dem Zentrum eine Unterabtastung vorliegt. Um Unterabtastungsartefakte zu vermeiden, müssen mindestens

$$N_\phi \geq \frac{\pi}{2} N_{xy} \quad (2.61)$$

Projektionen aufgenommen werden [53]. Bei der radialen GRE-Sequenz werden üblicherweise kleine bis mittlere Flipwinkel α für die Schichtanregung verwendet. Die gemessene Signalintensität des k-Raum-Zentrums hängt daher von der initial präparierten, longitudinalen Magnetisierungskomponente M_z^{init} und deren zeitlichen Entwicklung ab: [54]

$$M_z(t) = M_z^{SS} - (M_z^{SS} - M_z^{\text{init}}) e^{-t/T_1^*} \quad (2.62)$$

$$M_z^{SS} = M_0 \frac{1 - \exp(-T_R/T_1)}{1 - \exp(-T_R/T_1^*)} \quad (2.63)$$

$$T_1^* = \left(\frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_R} \ln(\cos(\alpha)) \right)^{-1} \quad (2.64)$$

Hierbei läuft M_z nach mehreren T_R -Zyklen in ein Gleichgewicht M_z^{SS} . Die effektiv beobachtete Relaxationszeit dieses Prozesses wird als T_1^* bezeichnet. Dieser Parameter hängt von T_1 selbst und den Sequenzparametern T_R und α ab. Üblicherweise werden GRE-Sequenzen für eine schnelle Bildakquisition eingesetzt. Ein prominentes Beispiel hierfür ist die FLASH-Sequenz (*Fast Low-Angle Shot*, [55]) bei der typischerweise nur die Akquisitionen im Gleichgewichtszustand für die Bildgebung verwendet werden. Der transiente Übergang von M_z^{init} zu M_z^{SS} wird hierbei oftmals verworfen (*dummy-scans*). Soll jedoch wie beim Spin-Lock-Experiment eine Bildgebung der Kontrastpräparation erfolgen, ist gerade der transiente Signalanteil von Interesse. Die Signalgleichung einer SL-präparierten radialen GRE-Sequenz kann nach Annahme von $M_z^{\text{init}} = M_0 e^{-t_{SL}/T_{1\rho}}$ wie folgt beschrieben werden:

$$S_{GRE}(t) \propto e^{-T_E/T_2^*} \cdot \left(M_z^{SS} \left(1 - e^{-t/T_1^*} \right) - M_0 e^{-t/T_1^*} e^{-t_{SL}/T_{1\rho}} \right) \quad (2.65)$$

Im Gegensatz zur Signalgleichung der TSE-Sequenz liegt hier eine $T_{1\rho}$ -Gewichtung vor, die vom Akquisitionszeitpunkt, den Sequenzparametern sowie von den Relaxationszeiten T_2^* und T_1 abhängt. Lediglich die erste Projektion, welche direkt nach der SL-Präparation akquiriert wird, enthält einen $T_{1\rho}$ -Informationsgehalt, der mit dem Signal der TSE vergleichbar ist. Im Grenzfall unendlich vieler Projektionen ist die Information der Kontrastpräparation vollständig verloren. In Kapitel 5 wird eine radiale GRE-Sequenz mit SL-Präparation vorgestellt, die diese Problematik umgeht und für eine Quantifizierung von $T_{1\rho}$ im Myokard verwendet werden kann.

Spirale Bildgebung

Im letzten Teilprojekt dieser Arbeit wird eine Akquisitionstechnik verwendet, die gegenüber der radialen Bildgebung nochmals beschleunigt ist. Hierbei wird der k-Raum nicht mehr während der Ausführung konstanter trapezförmiger Lesegradien, sondern zeitlich variabler Gradienten akquiriert. Die im k-Raum resultierende Trajektorie ist hierbei spiralförmig und ermöglicht eine zeitlich sehr effiziente Abtastung, was z.B. für eine Echtzeit-Bildgebung genutzt werden kann. Eine präzise Ausführung spiraler Trajektorien ist nur mit modernsten Gradientensystemen realisierbar und stellt eine große technische Herausforderung dar [56].

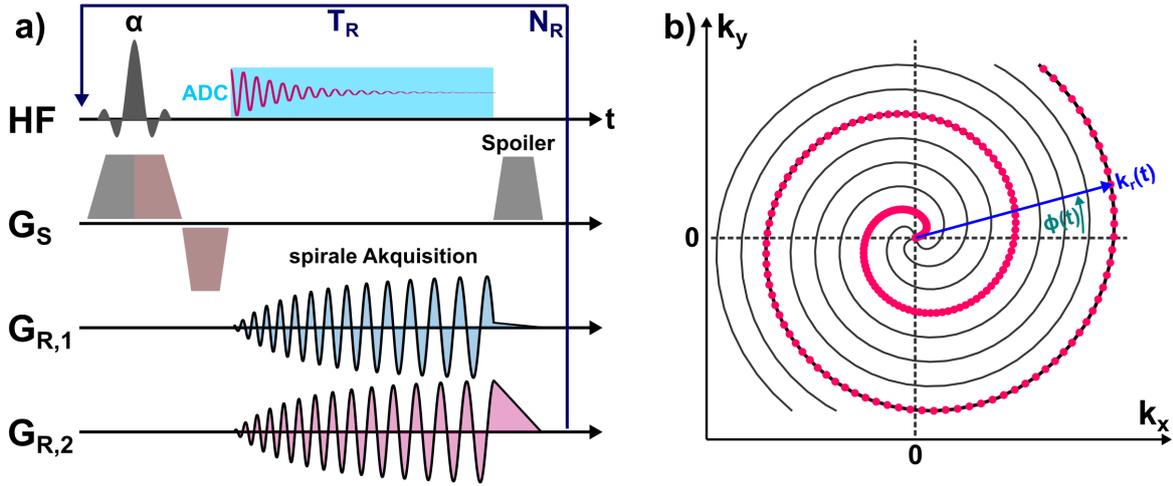


Abbildung 2.13: Sequenzdiagramm einer Spiral-Sequenz (a) und Abtastung des spiralen k-Raums (b). Die schichtselektive Anregung erfolgt mit dem Flipwinkel α . Im Gegensatz zur TSE- oder GRE-Sequenz wird der k-Raum akquiriert, während die logischen Lesegradien phasenverschoben oszillieren, wodurch der k-Raum vom Zentrum nach außen auf einer spiralen Trajektorie abgetastet wird. Diese Verfahren kann segmentiert werden, wobei nach einer neuen Schichtanregung eine um $\Delta\phi$ rotierte Trajektorie verwendet wird.

In Abb. 2.13 ist eine beispielhafte Spiral-Sequenz dargestellt. Nach der schichtselektiven Anregung und der Ausführung des Schichtrephasierers befindet sich die k-Raum-Trajektorie im Zentrum $\vec{k} = 0$. Der ADC wird bereits an dieser Stelle gestartet. Anschließend werden oszillierende Lesegradien ausgeführt, deren Amplitude stetig vergrößert wird. Das Ziel ist eine Akquisition des k-Raums von innen nach außen auf einer spiralen Bahn. Die Trajektorie kann beispielsweise durch zwei Funktionen $k_r(t)$ und $\phi(t)$ parametrisiert werden. [57]

$$k_r(t) = k_r^{max} \cdot \frac{e^{a\phi(t)} - 1}{e^{2\pi a N} - 1} \quad \text{mit } a > 0 \quad (2.66)$$

$$\phi(t) = 2\pi N \cdot \frac{\sqrt{t_{adc}(1-b) + b}}{t_{adc}} \cdot \frac{t}{\sqrt{t(1-b) + b}} \quad \text{mit } b \geq 0 \quad (2.67)$$

Hierbei ist N die Anzahl der spiralen Umdrehungen, t_{adc} die Gesamtdauer der Akquisition und a bzw. b sind dimensionslose Parameter, welche die Geometrie sowie die zeitliche Parametrisierung der Trajektorie festlegen. Über den Parameter a kann beispielsweise zwischen einer archimedischen Spirale ($a \approx 0$) und einer logarithmischen Spirale ($a \approx 1$) fließend gewählt werden. Der Parameter b ändert die Bahngeschwindigkeit der Akquisition entlang der Trajektorie. Hier führt $b = 1$ zu einer konstanten Winkelgeschwindigkeit und $b = 0$ zu einer konstanten Bahngeschwindigkeit der Abtastung. Die Anzahl der insgesamt akquirierten Datenpunkte N_{adc} hängt weiterhin von der gewählten Bandbreite des ADCs ab. Für eine Erfüllung des Nyquist-Kriteriums in einem quadratischen FOV mit isotroper Auflösung müssen zwei Minimalanforderungen erfüllt sein:

$$N \geq \frac{N_{xy}}{2} \quad (2.68)$$

$$N_{adc} \geq \frac{\pi}{4} N_{xy}^2 \quad (2.69)$$

Für die technische Umsetzung einer gewünschten k-Raum-Trajektorie werden Gradienten-Trajektorien aus den zeitlichen Ableitungen von $k_x(t)$ und $k_y(t)$ berechnet (s. Gl. 2.46):

$$g_{R,1} = \frac{1}{\gamma} \frac{d}{dt} k_x(t) = \frac{1}{\gamma} \frac{d}{dt} k_r(t) \cos(\phi(t)) \quad (2.70)$$

$$g_{R,2} = \frac{1}{\gamma} \frac{d}{dt} k_y(t) = \frac{1}{\gamma} \frac{d}{dt} k_r(t) \sin(\phi(t)) \quad (2.71)$$

$$(2.72)$$

Hierbei müssen die technischen Limitierungen des verwendeten Gradientensystems berücksichtigt werden. Es darf zu keinem Zeitpunkt eine zu hohe Gradientenstärke oder eine zu schnelle Änderung der Gradientenstärke (*Slewrate*) stattfinden. Durch diese technischen Grenzen ist in der Regel eine vollständige Akquisition des k-Raums mit einer einzigen Spirale nicht möglich, da auf Grund der T_2^* -Relaxation und der Sensitivität gegenüber Feldinhomogenitäten t_{adc} möglichst gering gehalten werden muss [56]. Eine einfache Lösung ist die Segmentierung in beispielsweise $N_R = 4$ Spiralen (s. Abb. 2.13b), wobei vor jeder Akquisition eine separate Schichtanregung erfolgt und nach jeder Akquisition die verbleibende Magnetisierung in der transversalen Ebene durch Spoiler-Gradienten dephasiert wird. Die einzelnen Trajektorien-Segmente werden jeweils um den Winkel $\Delta\phi = 2\pi/N_R$ rotiert. In Kapitel 7 wird spirale Bildgebung für eine SL-basierte Detektion ultra-schwacher magnetischer Oszillationen eingesetzt. Hierbei ist nicht eine Echtzeit-Bildgebung das Ziel, sondern eine Sequenz, die nach jeder SL-Präparation ein vollständig akquiriertes Bild erzeugt.

KAPITEL

3

MATERIAL UND METHODEN

Im Folgenden wird die verwendete Hardware und die Versuchsaufbauten für die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimente am 7T Hochfeld-MRT sowie am klinischen 3T Human-MRT erläutert. Es wird weiterhin beschrieben, wie die hierzu neu entwickelten MR-Sequenzen an den Geräten implementiert wurden. Anschließend wird die Durchführung von *In-vivo*-Experimenten thematisiert und es werden die in Phantomexperimenten untersuchten Materialien aufgelistet.

3.1 Experimente am 7T Hochfeld-MRT

Die präsentierten Ergebnisse der Kapitel 4-6 wurden an einem Hochfeld-MRT (Bruker BioSpec B-C 70/30, Bruker BioSpin MRI GmbH, Ettlingen, Deutschland) erzielt. Dieses Gerät bietet ein Hauptmagnetfeld von $B_0 = 7.05\text{ T}$ bei einer horizontalen Bohrung mit einem Durchmesser von 30 cm. Die maximale Gradientenstärke wird nominell mit 397 mT m^{-1} angegeben und der Innendurchmesser des Gradientensystems beträgt 12 cm. Der Hochfrequenz-Sendeverstärker hat eine maximale Leistung von 500 W. Als Sendee- und Empfangsspule werden Volumenspulen (sogenannte Birdcage-Resonatoren) eingesetzt, die im Quadraturmodus betrieben werden. Der Tomograph ist für die präklinische Forschung ausgelegt und ermöglicht die Messung von Phantomen sowie die Durchführung von *In-vivo*-Experimenten im Rahmen von Kleintierstudien.

3.1.1 Implementierung neuer MR-Sequenzen

Im Zuge dieser Arbeit wurden mehrere neue MR-Sequenzen am Hochfeld-MRT implementiert. Die Sequenzprogrammierung wurde basierend auf ParaVision 4.0 durchgeführt und unterteilt sich jeweils in Puls- und Methodenprogramme. Die Pulsprogramme (.ppg) wurden in einer vom Hersteller speziell konzipierten Programmiersprache entwickelt. Diese legen die zeitliche Abfolge von Puls-, Gradienten-, Trigger- und Akquisitionsbefehlen fest und bilden somit die grundlegende Basis der MR-Sequenz. Hierbei kann das Pulsprogramm auf

Parameter (z.B. Delays, Pulsamplituden, Gradientenamplituden) zugreifen, die zuvor im Methodenprogramm definiert wurden. Die Methodenprogramme wurden in der Programmiersprache *C* implementiert und verknüpfen letztlich die Pulsprogramme mit der Benutzeroberfläche. Innerhalb der Methodenprogrammierung wird die eigentliche Berechnung der Sequenzparameter durchgeführt, wobei zusätzliche Sicherheitsroutinen gewährleisten, dass die Hardware des MRT-Systems nicht überlastet wird.

Spin-Lock Präparationsmodule

Für die Durchführung von Spin-Lock-Experimenten wurden entsprechende Präparationsmodule implementiert, die im Wesentlichen aus Pulsbefehlen aufgebaut sind. Hierzu werden 90° -Anregungspulse und 180° -Refokussierungspulse benötigt, die durch bestehende Routinen des Herstellers erzeugt werden. Die Spin-Lock-Pulse wurden von Grund auf neu implementiert. Hierbei verfügt ein SL-Puls über folgende Eigenschaften:

- Pulsform
- Pulsdauer τ_{SL}
- Pulsphase ϕ_{SL}
- Pulsamplitude f_{SL}

Die Pulsform entspricht bei Spin-Locking im sogenannten „continuous-wave-Betrieb“ einem einfachen Rechteckpuls [47]. Eine für HF-Pulse übliche Amplitudenmodulation findet somit nicht statt. Hierdurch sendet der HF-Verstärker dauerhaft ein sinusförmiges Signal, welches als Trägerfrequenz die Larmorfrequenz ω_0 verwendet und durch den Quadraturmodus der Volumenspule in einem zirkular polarisierten Feld resultiert. Die relative Pulsphase wird nach Konvention mit $\phi_{SL} = 0$ gewählt und entspricht damit der x' -Achse bzgl. des rotierenden Koordinatensystems. Die Pulsdauer wird auf einem Raster von $1 \mu\text{s}$ eingestellt und liegt typischerweise im Bereich 1...100 ms. Die Amplitude eines SL-Pulses wird in der Fachliteratur üblicherweise in Hz angegeben und bezieht sich somit in Analogie zur Larmorfrequenz auf die Präzessionsfrequenz f_{SL} des Spin-Ensembles bzgl. des SL-Feldes [13]. Die SL-Amplitude wird innerhalb der Methodenprogrammierung durch einen Wert in dB gesteuert und dem Pulsprogramm als Dämpfung des Sendeverstärkers übergeben.

Insgesamt wurden fünf verschiedene Verfahren der SL-Präparation implementiert, die sich in ihren Kompensationstechniken von B_0 - und B_1^+ -Inhomogenitäten unterscheiden. Dies wird ausführlich in Kapitel 4 thematisiert. Optional können adiabatische Anregungspulse für die SL-Präparation verwendet werden. Die Amplituden- und Phasenmodulation dieser Pulse werden nach dem in [58] vorgestellten Formalismus programmiert. Weiterhin wurden sogenannte Crusher-Gradienten am Ende der SL-Präparation implementiert. Diese werden simultan auf den physikalischen x -, y - und z -Kanälen des Gradientensystems ausgeführt und gewährleisten eine Dephasierung verbleibender transversaler Magnetisierung [13, 59].

Bildakquisition

Die SL-Präparation erzeugt bei korrekter Anwendung eine $T_{1\rho}$ -Gewichtung der präparierten longitudinalen Magnetisierung M_z . Prinzipiell kann im Anschluss an diese Magnetisierungspräparation eine beliebige Readout-Sequenz für die Bildakquisition eingesetzt werden. Jedoch ist die Information der $T_{1\rho}$ -Gewichtung nur unmittelbar nach der Präparation abrufbar, da sich das Spin-Ensemble durch die T_1 -Relaxation wieder dem thermischen Gleichgewicht annähert [60]. In dieser Arbeit werden verschiedene bereits implementierte Sequenzen als Readout verwendet und erweitert. Hierbei ist es von zentraler Bedeutung, dass die Information des k -Raum-Zentrums direkt nach der SL-Präparation akquiriert wird.

Zum Einsatz kam im einfachsten Fall eine TSE-Sequenz. In diesem Fall ersetzt die SL-Präparation eine bereits vorgesehene, optionale Inversion, die üblicherweise für die T_1 -Quantifizierung eingesetzt wird. Hierbei kann ein „*Centric-Encoding-Modus*“ gewählt werden, wodurch gewährleistet wird, dass der k -Raum segmentweise abgetastet wird und die Phasenkodierschritte des inneren Segmentes stets direkt nach der Präparation akquiriert werden. Die $T_{1\rho}$ präparierte TSE-Sequenz wird primär für Phantomexperimente eingesetzt. Für die kardiale $T_{1\rho}$ -Sequenz wurde ein gespoilter Gradienten-Echo-Readout adaptiert. Dieser bietet gegenüber der TSE-Sequenz kürzere Echo- und Repetitionszeiten und ermöglicht somit eine schnellere Bildakquisition, was für die Kardio-MR-Experimente benötigt wird. Die im Rahmen dieser Arbeit neu vorgestellte Methode der beschleunigten myokardialen $T_{1\rho}$ -Quantifizierung wurde mit einer radialen Datenakquisition verknüpft.

Der Basis-Readout wurde zuvor innerhalb der Arbeitsgruppe entwickelt [61, 62]. Es wurden primär Änderungen innerhalb der Methodenprogrammierung vorgenommen, welche die Abfolge der radialen Projektionen betreffen. Dies wird ausführlich in Kapitel 5 erläutert. Die final entwickelten, kardialen $T_{1\rho}$ -Sequenzen sind auf quantitative MR-Bildgebung ausgelegt und ermöglichen innerhalb eines einzigen Experimentes die Durchführung von $T_{1\rho}$ -Mapping bzw. eine Quantifizierung der $T_{1\rho}$ -Dispersion.

3.1.2 Versuchsaufbau und Messablauf

Ein Experiment beginnt mit dem Einbau einer geeigneten Volumenspule innerhalb des Gradientenrohrs. Die in den Kapiteln 4-6 vorgestellten Ergebnisse wurden unter Verwendung eines innerhalb der Arbeitsgruppe zuvor gefertigten Quadratur-Bridcages mit einem Innendurchmesser von 35 mm erzielt [63]. Nach der Positionierung des zu untersuchenden Objektes wurde im ersten Schritt der Spulen-Schwingkreis auf die 1H Protonen-Resonanzfrequenz justiert (*coil tuning*). Im zweiten Schritt wurde die Spulen-Impedanz eingestellt, um eine maximale Energieübertragung zwischen Spule und Probe zu erreichen (*coil matching*). Anschließend wurden in ParaVision Routinen zur Kalibrierung durchgeführt. Diese umfassen die Bestimmung der Larmorfrequenz sowie die Optimierung der B_0 Feldhomogenität, bei welcher die Ströme zusätzlicher Shim-Spulen justiert werden. In Phantomexperimenten wurde diese Kalibrierung stets mit einer erweiterten Shim-Routine (2. Ordnung) durchgeführt.

Ein insbesondere für diese Arbeit wichtiger Punkt ist die Bestimmung der Referenzdämpfung D_{ref} zu Beginn eines Experimentes. Dieser Wert entspricht der Dämpfung, welche der HF-Sendeverstärker benötigt, um mit einem Rechteckpuls bei einer Pulsdauer von 1 ms einen 90° -Anregungspuls im Probevolumen zu erzeugen. Ein solcher Puls verfügt über die Referenzamplitude $f_{ref} = 250$ Hz. Durch die Kalibrierung von D_{ref} wird auch die durch die Dämpfung D_{SL} regulierte Amplitude der SL-Pulse bestimmt.

$$D_{SL} = 20 \text{ dB} \cdot \log_{10} \left(\frac{f_{ref}}{f_{SL}} \right) + D_{ref} \quad (3.1)$$

Hierbei wird beachtet, dass für die Dämpfung $D_{SL} \geq 0$ dB eingehalten wird, um eine Überlastung des HF-Systems auszuschließen. Die maximal mögliche SL-Amplitude beträgt somit $250 \text{ Hz} \cdot 10^{D_{ref}/20 \text{ dB}}$ und ist abhängig von der Beladung der Volumenspule. Hier lagen bei *In-vivo*-Experimenten und Phantomexperimenten typischerweise Werte im Bereich $D_{ref} = 26 \dots 29$ dB vor, wodurch die obere Grenze der SL-Amplitude auf den Bereich 5...7 kHz limitiert wird.

3.1.3 Durchführung von *In-vivo*-Experimenten

Alle Tierversuche wurden unter Einhaltung europäischer und lokaler institutioneller Richtlinien auf Grundlage eines genehmigten Tierversuchsantrages (AZ 55.2-DMS-2532-2-478) durchgeführt. Für die Experimente wurden Mäuse des Stammes C57BL/6 (Charles River Laboratories, Sulzfeld, Deutschland) verwendet.

Tierpräparation und Überwachung

Während der MRT-Untersuchung wurden die Tiere mittels Isofluran-Inhalation narkotisiert. Das Betäubungsmittel wurde unter Verwendung eines Vaporisators mit Sauerstoff vermischt. Die Einleitung der Narkose erfolgte mit einer Isofluran-Konzentration von 4%. Während der Untersuchung wurde die Konzentration auf 1...2% reduziert, wobei Herzfrequenz, Atemfrequenz und die Körpertemperatur überwacht wurden. Temperaturvariationen während des Experimentes konnten durch die Beheizung der Atemluft sowie über die Kühlung durch Einleitung von Druckluft im Gradientenrohr abgefangen werden. Vor Messbeginn wurde die Temperatur im Inneren des Hochfeld-MRTs über das Kühlsystems des Gradientensystems angepasst.

Trigger und Aufzeichnung physiologischer Daten

Für die Durchführung kardialer MR-Untersuchungen müssen die Sequenzen sowohl auf die Atmung als auch auf den Herzschlag der Maus getriggert werden. Hierfür wurde zum einen ein pneumatischer Sensor in Form eines druckempfindlichen Ballons eingesetzt. Dieser detektiert primär die Atmung des Tieres. Da der Ballon am Thorax angebracht wurde, ist jedoch auch eine Überwachung des Herzschlages möglich. Zum anderen wurden mittels MR-kompatibler Elektroden ein Elektrokardiogramm (EKG) an den Vorderpfoten abgegriffen. Die Signale des Druckballons und des EKGs wurden an eine Trigger-Einheit weitergeleitet und während des Experimentes aufgezeichnet (s. Abb. 3.1). Die in dieser Arbeit entwickelten $T_{1\rho}$ -Sequenzen arbeiten mit einem prospektiven Triggerverfahren. Die Triggereinheit muss also in Echtzeit die laufende MR-Sequenz mit der korrekten Herzphase synchronisieren und dabei Herzschläge, die in die Atembewegung fallen, auslassen (*breath gating*). Es wurden Triggerschwellen für das Atmungs- und das EKG-Signal festgelegt. Entscheidend ist hierbei, dass die stark ausgeprägte R-Zacke im EKG verlässlich detektiert werden kann. Bei einer unzureichenden Qualität des EKG-Signals konnte ersatzweise das Signal des Druckballons nach Anwendung eines Hochpassfilters für die Detektion der R-Zacke herangezogen werden. Weiterhin wurden die an das MRT gesendeten Trigger-Signale als Zeitstempel während der Messung aufgezeichnet.

Schichtplanung und MR-Protokoll

Eine detaillierte Anleitung zur Schichtplanung für die kardiale MR-Untersuchung bei Mäusen befindet sich in [64]. In Abb. 3.2 wird das Prinzip auf Basis eigener Messdaten veranschaulicht. Das Ziel ist die Aufnahme des Herzmuskels in einem sogenannten Kurzachsen-Schnitt. Für die Schichtplanung werden zuvor ein 4-Kammer-Blick sowie ein linksventrikulärer 2-Kammer-Blick benötigt. Auf diesen sogenannten Langachsen-Schnitten können im Idealfall der linke Ventrikel (LV), der rechte Ventrikel (RV), der linke Vorhof und der rechte Vorhof identifiziert und der hierauf senkrecht orientierte Kurzachsen-Schnitt geplant werden. In der Kurzachsen-Ansicht wird der Herzmuskel (Myokard) des linken und des

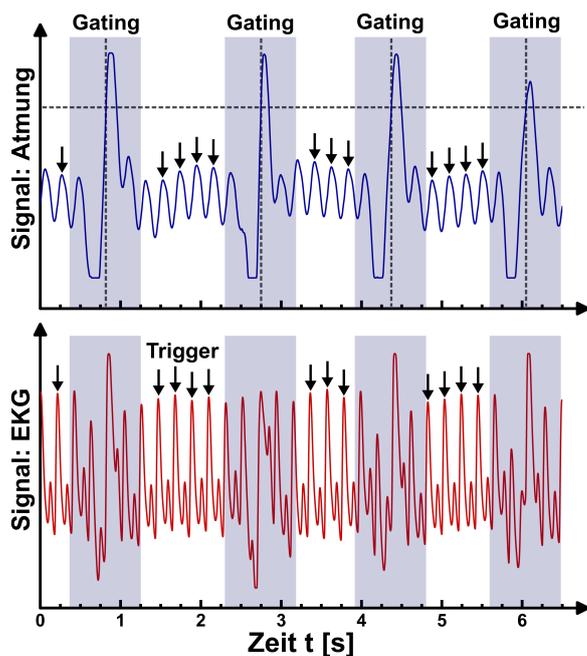


Abbildung 3.1: Schema des prospektiven Triggers. Die Abbildung zeigt das aufgezeichnete Signal des drucksensitiven Ballons für das Atemgating und das Signal des Vorderpfoten-EKGs in einem *In-vivo*-Experiment. Während der Atembewegung wird das Auslösen des kardialen Triggers verhindert (Gating). Der eigentliche Trigger wird in der Regel vom Signal der R-Zacke des EKGs abgeleitet. Jedoch ist auch der Abgriff eines kardialen Triggers aus dem Signalverlauf des Ballons ersatzweise möglich.

rechten Ventrikels abgebildet. Dies kann auf parallel liegenden Ebenen von basal (Vorhofebene), über medial (Mitte) bis apikal (Herzspitze) erfolgen. Das MR-Protokoll sieht vor, auf mehreren Kurzachsen-Ebenen mittels Cine-Bildgebung Aufnahmen des schlagenden Herzens zu akquirieren. Hierdurch kann der Herzmuskel vermessen und die unterschiedlichen Herzphasen können dem zeitlichen Abstand zur im EKG beobachteten R-Zacke zugeordnet werden. Für die Quantifizierung von Relaxationszeiten wird die Diastole (Entspannungs- und Füllungsphase) herangezogen, da hier die geringsten Bewegungsartefakte erwartet werden. Die Systole (Kontraktionsphase) findet während bzw. unmittelbar nach Beobachtung der R-Zacke statt. Aus den Daten der Cine-Bildgebung wird direkt am Tomographen ein Delay ermittelt, um den Zeitpunkt der Diastole relativ zur R-Zacke zu bestimmen. Vor der Durchführung der Experimente zur $T_{1\rho}$ -Quantifizierung, wurde in der Regel eine T_1 -Quantifizierung in drei Kurzachsen-Schnitten (basal, medial, apikal) vorgenommen.

3.1.4 Untersuchte Materialien

Für die Phantomexperimente am Hochfeld-MRT wurde als Material Rinderserumalbumin (Bovine Serum Albumin, BSA) verwendet. BSA-Phantome werden auf Wasserbasis gebaut und zeigen abhängig von ihrer Konzentration gewebeartige Eigenschaften bzgl. Relaxation und Magnetisierungstransfer [65]. Im Zusammenhang mit $T_{1\rho}$ -basierter Bildgebung ist bereits bekannt, dass BSA-Phantome geeignet sind, um Eigenschaften von Herzmuskelgewebe experimentell nachzustellen [66]. Bei korrekter Anfertigung zeigt BSA für Spin-Locking charakteristische $T_{1\rho}$ -Dispersionseffekte. Der Bau der Phantome wurde gemäß [65] ausgeführt. Die BSA-Konzentrationen lagen für verschiedene Phantome zwischen 5...25%. Das BSA-Pulver (A8022-100G, Sigma-Aldrich, Darmstadt, Deutschland) wurde in demineralisiertem Wasser gelöst. Die Lösung wurde in MR-kompatible Zentrifugenröhrchen (15 mL) abgefüllt. Die Phantome wurden anschließend im Wasserbad bei 80°C für die Dauer von 10 min erhitzt. Hierdurch setzt die Vernetzung (*crosslinking*) der BSA-Moleküle ein. Nach abgeschlossener Denaturierung wird die zu Beginn klare Lösung schließlich undurchsichtig und weiß und liegt nach dem Abkühlen in gelartiger Struktur vor.

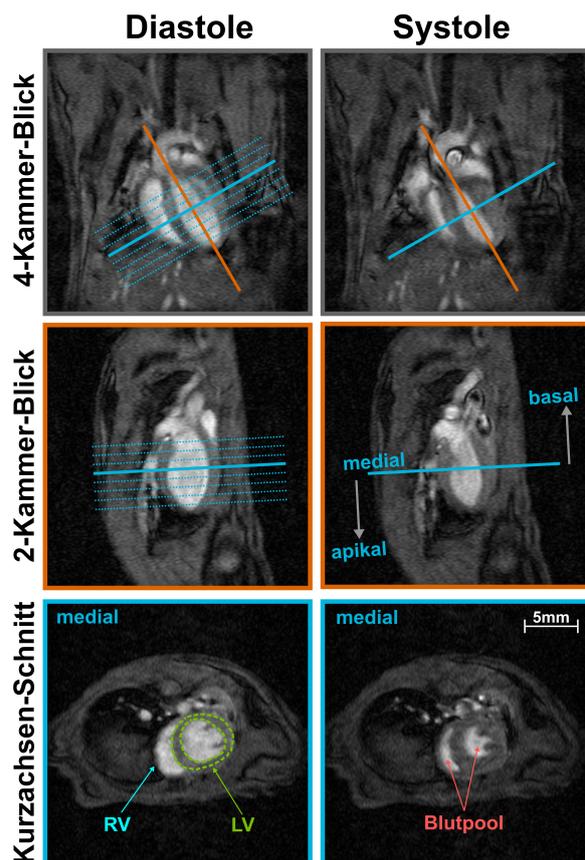


Abbildung 3.2: Schichtplanung für die Kardio-MRT-Untersuchung von Mäusen. Die Abbildung zeigt MRT-Aufnahmen einer gesunden Maus mittels Cine-Bildgebung jeweils für die Diastole und Systole. Die Schichtplanung ist schematisch für den 4-Kammer-Blick und den 2-Kammer-Blick dargestellt. Der Kurzachsen-Schnitt ist senkrecht zu den beiden Langachsen-Schnitten orientiert. Die mediale Kurzachse wurde für die $T_{1\rho}$ -Experimente verwendet, wobei das Ziel die Quantifizierung von $T_{1\rho}$ im linken Ventrikel (LV) war. Der rechte Ventrikel (RV) zeigt bei Mäusen eine zu geringe Wanddicke für eine Quantifizierung. Die gestrichelten Linien repräsentieren die übrigen Messschichten der Cine-Bildgebung. Die präsentierten MRT-Aufnahmen wurden mit einer isotropen Auflösung von 0.195 mm bei einer Schichtdicke von 1.0 mm akquiriert. Die Repetitionszeit und somit die zeitliche Auflösung einer einzelnen Cine-Aufnahme betrug 10 ms.

Weiterhin wurden die in Kapitel 4 präsentierten Ergebnisse mit einem Phantom auf Agar-Basis erzielt. Hier stand jedoch nicht die Nachstellung der Eigenschaften von Muskelgewebe im Vordergrund, sondern es wurde lediglich ein möglichst homogenes Gel-Phantom benötigt. Das Agar-Pulver (Agar-Kobe I, A2113,1000, Hartenstein, Würzburg, Deutschland) wurde hierzu bei einer Konzentration von 2% in demineralisiertem Wasser geliert. Nach Erreichung des gewünschten Geliertgrades (≈ 15 min) wurde das Gel in ein MR-kompatibles Zentrifugenröhrchen (50 mL) abgefüllt.

3.2 Experimente am klinischen 3T MRT

Die Experimente zur Spin-Lock-basierten Detektion magnetischer Wechselfelder (Kapitel 7) wurden an einem klinischen Human-MRT (MAGNETOM Skyra, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Das Gerät verfügt über ein Hauptmagnetfeld $B_0 = 2.89$ T. Die maximale Gradientenstärke beträgt 45 mT m^{-1} bei einer maximalen Slewrate von $200 \text{ T m}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

3.2.1 Implementierung neuer MR-Sequenzen

Für die Implementierung neuer MR-Sequenzen ist üblicherweise die vom Hersteller (Siemens Healthineers) bereitgestellte Programmierumgebung IDEA vorgesehen. In dieser Arbeit wurde jedoch ein neuer Ansatz für die schnelle Entwicklung von Prototyp-Sequenzen aufgegriffen. Hierbei handelt es sich um das von der Universität Freiburg frei zugängliche Pulseq-Framework, welches eine hardwareunabhängige Implementierung von MR-

Sequenzen bietet [67, 68]. Die Sequenz-Programmierung findet vollständig in Matlab (R2018, The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA) statt. Als Resultat erzeugt Pulseq eine Textdatei (.seq), in der sämtliche Befehle (HF-Pulse, Gradienten, Akquisitionen, Trigger) sequentiell aufgelistet werden. Diese universelle Sequenzanweisung ist auf modernen MRT-Systemen der Hersteller Siemens, Bruker und GE lauffähig. Somit ermöglicht Pulseq eine weitgehend plattformunabhängige Erzeugung von Sequenzcode, wodurch Reproduzierbarkeit und Austausch zwischen Arbeitsgruppen vereinfacht wird.

Die Gewährleistung der Sicherheit des am Scanner ausgeführten Sequenzcodes erfolgt auf mehreren Ebenen [67]. Zum einen wird innerhalb von Matlab geprüft, ob der erzeugte Sequenzcode auf der spezifizierten Hardware lauffähig ist. Eine absehbare Überlastung des Gradientensystems oder Timingfehler führen dazu, dass kein Sequenzcode exportiert wird. Zum anderen durchläuft der Sequenzcode am MRT vor der Ausführung sowie in Echtzeit während der Ausführung die vom Hersteller vorgesehenen Sicherheitsroutinen. Hierbei wird primär geprüft, ob die ausgeführte Sequenz unterhalb des Limits des SARs (spezifische Absorptionsrate) liegt. Weiterhin wird eine Überlastung des Gradientensystems sowie zu starke Stimulationen des Patienten durch das Gradientensystem verhindert. Die durch Pulseq erzeugten Methoden sind durch diese Sicherheitsvorkehrungen identisch zu neu entwickelten IDEA-Sequenzen abgesichert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde Sequenzcode für die Realisierung von SL-Experimenten am Human-MRT entwickelt. Hierbei wurden Präparationsmodule inklusive adiabatischer Anregungspulse in Analogie zum Projekt am Hochfeld-MRT implementiert. Für die Bildgebung wurde zu Beginn ein von Pulseq bereitgestellter TSE-Readout adaptiert. Zusätzlich wurde innerhalb der Arbeitsgruppe ein Spiral-Readout entwickelt. Dieser wurde primär für *In-vivo*-Messungen zur Detektion magnetischer Feldoszillationen eingesetzt. Darüber hinaus wurde das in Kapitel 7 vorgestellte tREX-Verfahren implementiert. Dieses stellt einen Spezialfall der SL-Präparation dar, in dem während des Spin-Locks zusätzliche, oszillierende Gradienten ausgeführt werden. Für Kontrollmessungen wurden in Pulseq zusätzlich Sequenzen für B_0 und B_1^+ Mapping implementiert.

3.2.2 Messablauf und Durchführung von *In-vivo*-Experimenten

Die in Kapitel 7 präsentierten Ergebnisse der *In-vivo*-Experimente wurden auf Basis eines positiven Ethikvotums (GZEK 2021-74, Ethikkommission der Fakultät für Humanwissenschaften, Institut für Psychologie) erzielt. Alle Probanden wurden auf mögliche Kontraindikationen für eine MR-Untersuchung überprüft und es wurde eine schriftliche Einverständniserklärung der Teilnehmer eingeholt. Die Versuche zur Detektion magnetischer Wechselfelder wurden ausschließlich im Gehirngewebe durchgeführt. Ein Trigger auf Atmung oder Herzschlag war nicht erforderlich.

Die *In-vivo*-Experimente sowie die Validierungsexperimente im Phantom wurden mit einem identischen Versuchsaufbau durchgeführt. Als Empfangsspule wurde eine Kopfspule (Head/Neck-20, Siemens Healthineers, Erlangen, Deutschland) mit 20 Kanälen eingesetzt. Nach Positionierung im Isozentrum des Hauptmagnetfeldes wurde mit Routine-Sequenzen des Herstellers Übersichtsaufnahmen in axialer, coronaler und sagittaler Orientierung erzeugt. Hierbei wird bereits die Larmorfrequenz automatisch kalibriert. Anschließend wurde eine dreidimensionale Shim-Routine ausgeführt und letztlich noch ein erweiterter Shim (2. Ordnung) in der zu untersuchenden Messschicht durchgeführt. Basierend auf diesen Kalibrierungen wurden die neu entwickelten Pulseq-Sequenzen ausgeführt. Die vom Scanner erzeugten Rohdaten können bei Pulseq-Sequenzen nicht innerhalb der Benutzeroberfläche

des MRTs rekonstruiert werden. Es wurden jedoch Rekonstruktions-Routinen entwickelt, die eine Sichtung der Messdaten noch während der Versuchsdurchführung in Matlab ermöglichen.

3.2.3 Untersuchte Materialien

Für die Validierungsexperimente wurde ein Phantom auf Agar-Basis (Agar-Kobe I, A2113, 1000, Hartenstein, Würzburg, Deutschland) verwendet. Das Agarose-Pulver wurde in demineralisiertem Wasser bei einer Konzentration $c = 0.75\%$ gelöst. Zusätzlich wurde dem demineralisierten Wasser vor der Gelierung ein Kontrastmittel zur Reduktion der T_1 -Relaxationszeit beigefügt (0.25 mmol L^{-1}). Hierbei wurde der Wirkstoff Gd-DTPA (Gadopentetat Dimeglumin) des klinisch eingesetzten Kontrastmittels Magnograf verwendet. Das Gel wurde in einen MR-kompatible Kunststoffbehälter (1 L) abgefüllt.

3.3 Methoden der Bildrekonstruktion

Sowohl Bildrekonstruktion als auch die anschließende Auswertung der Messdaten erfolgte in diesem Promotionsvorhaben mittels speziell entwickelter Routinen in Matlab. Bei der Bildrekonstruktion ist zwischen MRT-Daten zu unterscheiden, die auf Basis kartesischer Sequenzen oder radialer bzw. spiraler Sequenzen erzeugt wurden. Die Rekonstruktion kartesischer MRT-Daten kann vergleichsweise einfach über die Ausführung eines iFFT-Algorithmus (*inverse Fast Fourier Transform*) umgesetzt werden. Daten, die durch radiale oder spirale Abtastung des k -Raums generiert werden, müssen hingegen einen aufwendigeren Rekonstruktionsprozess durchlaufen. Hierbei müssen die nicht-kartesischen Datenpunkte vorerst auf ein kartesisches Gitter projiziert werden, um im Anschluss die inverse Fouriertransformation durchführen zu können. In dieser Arbeit wurde die frei zugängliche und Matlab-basierte Michigan-Image-Reconstruction-Toolbox (MIRT) eingesetzt [69]. In einem ersten Schritt wird eine DCF (*Density Compensation Function*) auf Grundlage der gesamten Koordinaten der nicht-kartesischen k -Raum-Trajektorie berechnet, die jedem akquirierten Datenpunkt eine Gewichtung zuordnet. Hierfür wurde der bereitgestellte „*pi-pe*-Algorithmus“ eingesetzt. Der zweite Schritt ist die Ausführung des NUFFT-Algorithmus (*Non-Uniform Fast Fourier Transform*), in dem die Projektion auf ein kartesisches Gitter und die anschließende iFFT berechnet werden [70]. Als weitere Postprocessing-Maßnahme der rekonstruierten MRT-Daten kam *Zero-Interpolation-Filling* zum Einsatz [71]. Hier wurde standardmäßig ein Interpolationsfaktor von 2 in Kombination mit einer Tukey-Fensterfunktion verwendet.

KAPITEL

4

BALANCIERTE SPIN-LOCK-PRÄPARATION

Die Pulssequenz der Spin-Lock-Präparation bildet das Grundgerüst der $T_{1\rho}$ -basierten MR-Bildgebung. Neben der Implementierung und Validierung bereits etablierter SL-Techniken wurde im Rahmen dieser Arbeit ein neues Präparationsmodul entwickelt und mit den Modulen aus [23, 24, 72] verglichen. Das Grundkonzept wurde auf verschiedenen Konferenzen präsentiert [73, 74]. Die finale Pulssequenz wurde in [75] veröffentlicht und bildet für die weitere Arbeit einen Kernbaustein, da diese auch in den Kapiteln 5-7 für die myokardiale $T_{1\rho}$ -Quantifizierung sowie für die Detektion magnetischer Wechselfelder eingesetzt wurde. Im folgenden Kapitel wird die Entwicklung der neuen SL-Technik erläutert und es wird zusammengefasst, in welchen Arbeiten anderer Forschungsgruppen die in [75] publizierte Methode bereits aufgegriffen wurde. Abbildungen der eigenen Originalarbeit [75] wurden zum Teil in abgeänderter Form übernommen.

4.1 Hintergrund

Im vergangenen Jahrzehnt haben sich $T_{1\rho}$ -basierte Bildgebungsverfahren sowie quantitative Techniken wie $T_{1\rho}$ -Mapping und Quantifizierung der Dispersion in der Erforschung und Entwicklung neuer MR-Methoden etabliert. In ersten klinischen Studien wurden die Vorteile des $T_{1\rho}$ -Relaxationsmechanismus ausführlich erörtert [11, 13, 76]. Prominente Beispiele sind die Knorpelbildgebung im Knie [14, 77], die Detektion von myokardialer Fibrose [19, 78, 79] oder Leberfibrose [80–82], sowie Anwendungen im Gehirn [83, 84]. Wie diese ersten Arbeiten zeigen, ermöglicht $T_{1\rho}$ -basierte Bildgebung ohne Verabreichung eines Kontrastmittels eine detaillierte Gewebecharakterisierung. Die spezifischen Informationen, die eine $T_{1\rho}$ -Quantifizierung liefert, können nicht mit herkömmlichen Spin-Gitter- oder Spin-Spin-Relaxationszeitmessungen gewonnen werden. Eine genaue und artefaktfreie $T_{1\rho}$ -Bestimmung stellt jedoch eine große Herausforderung dar, wobei sich die Hauptprobleme aus der Spin-Lock-Präparation selbst ergeben, da deren grundlegende Pulssequenz [47,

59] eine hohe Anfälligkeit gegenüber Abweichungen des Hauptmagnetfeldes B_0 und des HF-Sendefeldes B_1^+ aufweist [60]. Dieser Effekt ist in Abb. 4.1 durch ein Experiment mit einem homogenen Agar-Phantom illustriert. Hierbei können die für Spin-Locking typischen Streifenartefakte (*Bandings*) beobachtet werden, die auch in [13, 60] diskutiert wurden. In diesem Kontext wurden bereits unterschiedliche Ansätze zur B_0 - und B_1^+ -Kompensation der SL-Präparation vorgeschlagen [23, 24]. Die vorgestellten Techniken sind jedoch nicht in der Lage Feldinhomogenitäten vollständig zu kompensieren, da das Konzept in [23] anfällig für B_0 -Inhomogenitäten ist und [24] eine B_1^+ -Anfälligkeit bzgl. des Refokussierungspulses aufweist.

Im Hinblick auf die in dieser Arbeit geplante myokardiale Quantifizierung von $T_{1\rho}$ im Kleintiermodell sind neue verbesserte Kompensationstechniken erforderlich, die den Anforderungen am 7T Hochfeld-MRT standhalten. Eine robuste und artefaktfreie $T_{1\rho}$ -basierte Bildgebung kann weiterhin potentielle Anwendungen in der klinischen Routine ermöglichen. Im Folgenden wird daher ein neues Präparationsmodul präsentiert, das signifikante Verbesserungen der simultanen Kompensation von B_0 - und B_1^+ -Inhomogenitäten aufweist. Das neue Modul nutzt als Grundkonzept die Erzeugung einer maximal symmetrischen Pulssequenz, wodurch die SL-Präparation vollständig balanciert wird (Balanced-Spin-Lock, B-SL).

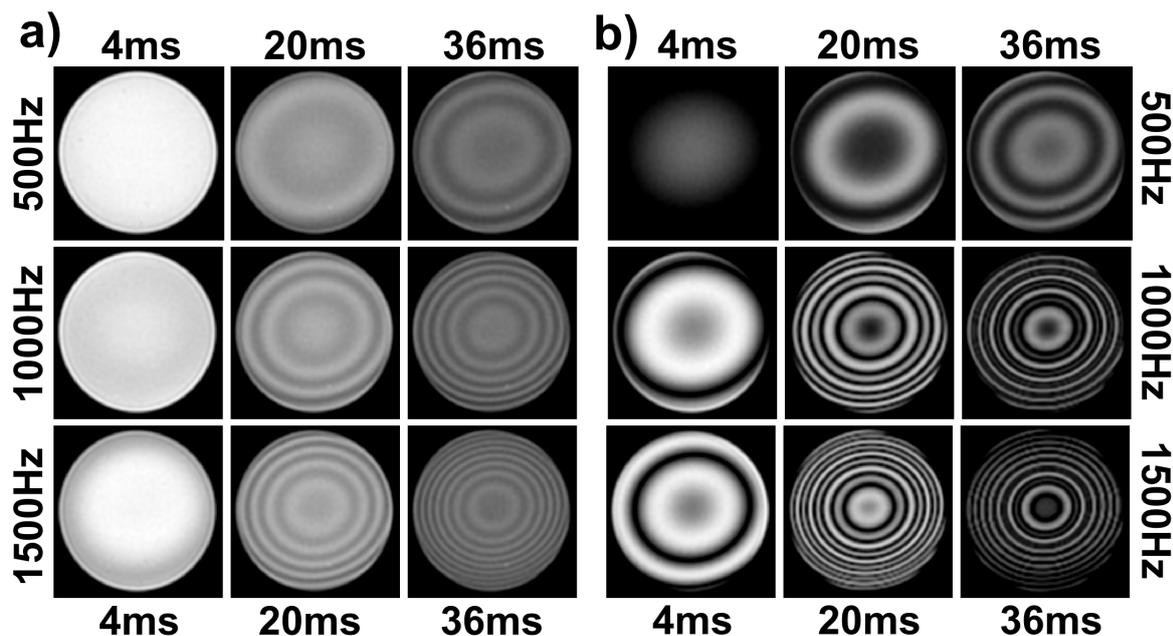


Abbildung 4.1: Experiment am 7T Hochfeld-MRT zur Illustration der für Spin-Locking typischen Banding-Artefakte. Die Messungen wurden in einem homogenen Agar-Phantom durchgeführt. Für die SL-Präparation wurde die einfachste Pulssequenz verwendet, die erstmals in [47] vorgestellt wurde. Es wurden $T_{1\rho}$ -gewichtete Bilder für unterschiedliche SL-Zeiten (horizontal) und SL-Amplituden (vertikal) aufgenommen. In **a)** wurden Resultate für eine 10 %-ige B_1^+ -Abweichung des Anregungspulses vom nominellen Flipwinkel 90° dargestellt. In **b)** wurde eine B_0 -Abweichung nachgestellt, indem der SL-Puls mit 0.2 ppm off-resonant relativ zur Larmorfrequenz eingestrahlt wurde ($\Delta f = 60$ Hz bei $f_0 = 300$ MHz). Sowohl in **a)** als auch in **b)** sind deutlich Banding-Artefakte sichtbar, deren Struktur und Intensität von t_{SL} und f_{SL} abhängt.

4.2 Theorie

4.2.1 Grundprinzip der Spin-Lock-Präparation

Die einfachste Form der SL-Präparation (Standard-SL, S-SL, [47, 59]) besteht aus einem 90° Anregungspuls, der die Magnetisierung nach Konvention auf die x'-Achse des rotierenden Koordinatensystems kippt. Anschließend wird der SL-Puls resonant (Trägerfrequenz entspricht der Larmorfrequenz) und in Phase (Pulsphase entspricht x') mit der Amplitude f_{SL} eingestrahlt. Dieser Zustand wird für die Zeit t_{SL} aufrechterhalten, wobei die Magnetisierungskomponente $M_{x'}$ mit der Relaxationszeit $T_{1\rho}$ abnimmt [12]. Ein zweiter 90° Anregungspuls kippt die verbleibende Magnetisierung zurück auf die z-Achse, wodurch die $T_{1\rho}$ -Präparation abgeschlossen ist. Vor der Bildgebung wird noch ein Crusher-Gradient angewendet, um verbleibende transversale Magnetisierung zu dephasieren. Unterschiedliche $T_{1\rho}$ -Gewichtungen werden durch eine Variation von t_{SL} erzielt. Für eine $T_{1\rho}$ -Quantifizierung wird eine Serie unterschiedlich gewichteter Bilder aufgenommen. Die Berechnung einer $T_{1\rho}$ -Karte (*Mapping*) erfolgt durch eine pixelweise Anpassung eines mono-exponentiellen Fit-Modells an die Magnituden der gemessenen Signalwerte [13].

$$S(t_{SL}) = S_0 \cdot e^{-\frac{t_{SL}}{T_{1\rho}}} \propto M_0 \cdot e^{-\frac{t_{SL}}{T_{1\rho}}} \quad (4.1)$$

4.2.2 Einfluss von B_0 - und B_1^+ -Feldinhomogenitäten

Die größte Herausforderung für präzises $T_{1\rho}$ -Mapping ist, wie in Abb. 4.1 deutlich wird und bereits in [13] beschrieben wurde, die Anfälligkeit der SL-Präparation gegenüber Feldinhomogenitäten. Abweichungen des B_1^+ -Sendefeldes führen zu einer lokal fehlerhaften Ausföhrung der Anregungs- und Refokussierungspulse. Weiterhin wird die Amplitude des effektiven SL-Feldes \vec{B}_e beeinflusst. Ein inhomogenes B_0 -Feld ist gleichbedeutend mit einer nicht-resonanten Einstrahlung des SL-Pulses. Die Trägerfrequenz entspricht somit nicht der lokalen Larmorfrequenz. Im rotierenden Koordinatensystem kann dies als Verkippung des effektiven SL-Feldes \vec{B}_e um den Winkel θ in Richtung der z'-Achse beschrieben werden [85].

$$\begin{aligned} \vec{B}_e &= \vec{B}_{SL} + \Delta\vec{B}_0 \\ \omega_{SL} = 2\pi f_{SL} = \gamma |\vec{B}_{SL}| \quad \Delta\omega_0 = 2\pi \Delta f_0 = \gamma |\Delta\vec{B}_0| & \quad (4.2) \\ \omega_e = \sqrt{\omega_{SL}^2 + \Delta\omega_0^2} \quad \theta = \tan^{-1} \left(\frac{\Delta\omega_0}{\omega_{SL}} \right) & \end{aligned}$$

Sowohl B_0 - als auch B_1^+ -Abweichungen föhren dazu, dass die SL-Bedingung nicht exakt erföllt ist. In Konsequenz präzediert die Magnetisierung mit der Kreisfrequenz ω_e um die Achse des effektiven SL-Feldes \vec{B}_e (s. Abb. 4.2). Diese Phänomen ist für die Entstehung von Banding-Artefakten in den $T_{1\rho}$ -gewichteten Bildern verantwortlich und föhrt darüber hinaus zur Beobachtung eines gemischten Kontrastes bestehend aus $T_{1\rho}$ - und $T_{2\rho}$ -Gewichtung [60].

4.2.3 B_0 - und B_1^+ -Kompensationstechniken

Für die Kompensation des Einflusses von Feldinhomogenitäten auf die SL-Präparation wurden bereits verschiedene Methoden vorgestellt [23, 24, 72]. Diese verfolgen das Ziel, durch eine Unterteilung des SL-Pulses in mehrere Einzelpulse unterschiedlicher Pulsphasen und

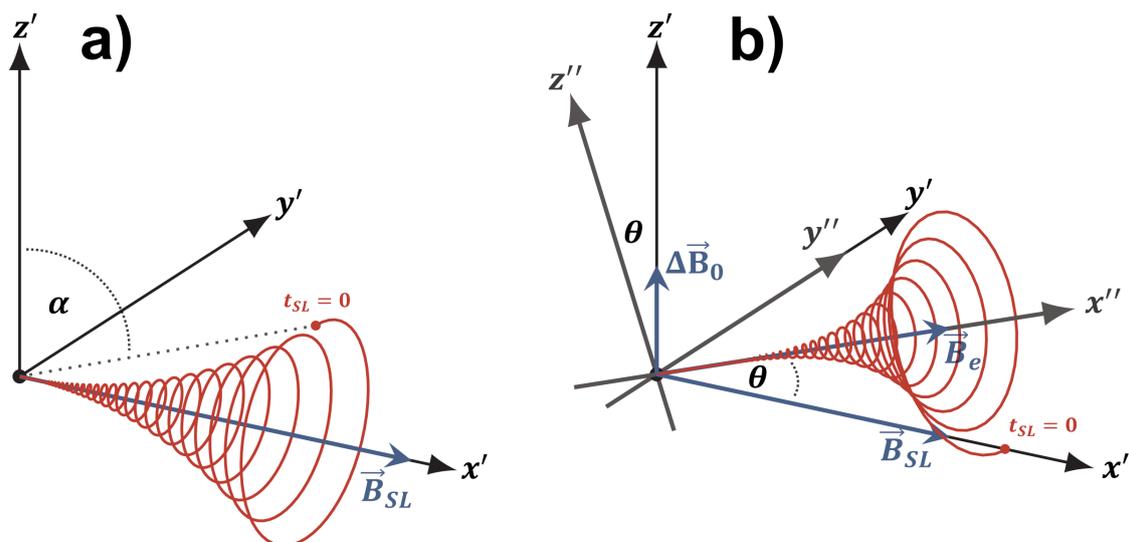


Abbildung 4.2: Simulierte Trajektorien der Magnetisierung unter dem Einfluss eines SL-Pulses in der Anwesenheit einer B_1^+ - und einer B_0 -Feldinhomogenität. In **a)** wird der Einfluss von B_1^+ dargestellt. In diesem Fall ist der Flipwinkel des Anregungspulses $\alpha < 90^\circ$. In **b)** wird das Verhalten der Magnetisierung bei einer B_0 -Inhomogenität präsentiert. Hier liegt das effektive SL-Feld \vec{B}_e nicht auf der x' -Achse, sondern ist um den Winkel θ in Richtung der z' -Achse verkippt. In beiden Fällen a) und b) präzediert die Magnetisierung letztlich um die Achse des effektiven Feldes. Hierbei relaxiert die Spin-Lock-Komponente mit $T_{1\rho}$ entlang der Achse des effektiven Feldes (x''), während die Spin-Tip-Komponente mit $T_{2\rho}$ innerhalb der hierauf senkrechten Ebene relaxiert ($y''z''$). Die Konsequenz ist ein gemischter Bildkontrast aus $T_{1\rho}$ und $T_{2\rho}$ sowie die Entstehung der Banding-Artefakte auf Grund der Präzessionsdynamik.

durch die Anwendung von Refokussierungspulsen eine robustere Präparation zu erzielen. Der erste hierzu publizierte Ansatz ist das sogenannte Rotary-Echo-Konzept (RE-SL, [23]). Hier wird der SL-Puls in zwei Einzelpulse mit gleicher Dauer und gleicher Amplitude, aber gegensätzlichen Pulsphasen unterteilt (s. Abb. 4.3a). Die Magnetisierung präzediert nach der Hälfte der SL-Zeit in die entgegengesetzte Richtung, wodurch die Rotation effektiv aufgehoben wird. Diese Technik zielt speziell auf die Kompensation von B_1^+ -Inhomogenitäten ab. Jedoch bietet RE-SL keine Kompensation von B_0 -Inhomogenitäten. Für diesen Zweck wurde in [24] das Konzept des Composite-Spin-Locks (C-SL) vorgestellt (s. Abb. 4.3b), bei welchem ein zusätzlicher 180° -Puls im Rotary-Echo-Block die Verkipfung des SL-Feldes durch B_0 -Abweichungen kompensiert. Eine weitere Ergänzung wurde in [72] präsentiert (s. Abb. 4.3c). Hierbei werden die Rotary-Echo-Pulse weiter aufgespalten und der ursprüngliche SL-Puls in vier Einzelpulse unterteilt. Wie [72] zeigt, liefert dieses als Paired-Self-Compensated-Spin-Lock (PSC-SL) bezeichnete Verfahren eine geringere Anfälligkeit der Präparation speziell für niedrige SL-Amplituden.

4.2.4 Konzept der balancierten Spin-Lock-Präparation

Die bisher in der Literatur vorgeschlagenen Kompensationstechniken [23, 24, 72] haben den Nachteil, dass sie entweder nicht gegenüber B_0 stabilisiert sind (RE-SL) oder dass deren 180° -Puls sensitiv auf B_1^+ -Abweichungen reagiert [60]. In diesem Fall kann es bei C-SL und PSC-SL sogar zu einer Verstärkung von Artefakten kommen. Aus diesem Grund wird

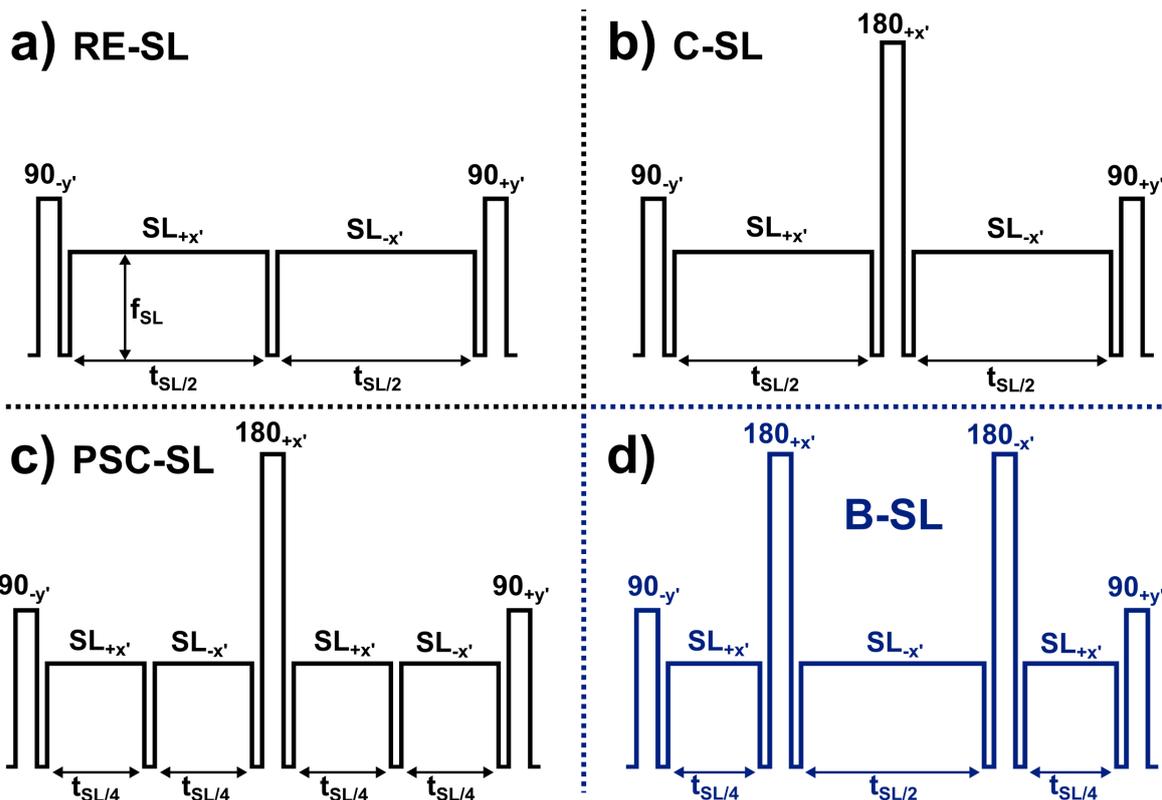


Abbildung 4.3: HF-Pulsdigramme der SL-Präparation. Der SL-Puls wird nach Konvention entlang der x' -Achse des rotierenden Koordinatensystems eingestrahlt. Die Diagramme a-c zeigen bereits etablierte Verfahren der B_0 - und B_1^+ -Kompensation: **a)** Rotary-Echo-SL [23], **b)** Composite-SL [24], **c)** Paired-Self-Compensated-SL [72]. In **d)** wird das Sequenzdiagramm des in dieser Arbeit neu entwickelten Balanced-SL-Moduls dargestellt. Dieses verfügt über eine doppelte Refokussierung, wobei sich die 180° -Pulse auf Grund ihrer entgegengesetzten Phasen selbst kompensieren. Der Spin-Lock ist in drei Einzelpulse mit alternierenden Phasen aufgeteilt und erzeugt somit eine maximale Symmetrie innerhalb der Präparation.

im Folgenden ein neues Konzept der SL-Präparation vorgestellt, bei welchem eine doppelte Refokussierung mit entgegengesetzten Pulsphasen eingesetzt wird (s. Abb. 4.3d). Die 180° -Pulse nutzen somit ebenfalls einen Rotary-Echo-Effekt aus und sind damit gegenüber B_1^+ -Abweichungen kompensiert. Gleichzeitig wird der SL-Puls in drei Einzelpulse mit alternierenden Phasen unterteilt. Das neue Modul nutzt damit eine maximale Symmetrie, bei der jeder Puls durch einen entsprechenden komplementären Puls entgegengesetzter Phase kompensiert wird. Die Präparation ist somit vollständig balanciert (Balanced-SL, B-SL) und soll eine optimale Kompensation von sowohl B_0 - als auch B_1^+ -Inhomogenitäten simultan gewährleisten.

4.3 Methoden

Zur Validierung des neuen B-SL-Konzeptes wurde die Stabilität der Präparationssequenz mit den zuvor etablierten SL-Modulen verglichen. Der Vergleich wurde in drei Schritten durchgeführt. Erstens wurden Ergebnisse analytischer Berechnungen der SL-Trajektorien für reine B_1^+ - bzw. B_0 -Abweichungen untersucht. Zweitens wurden numerische Simulatio-

nen durchgeführt, bei denen die Genauigkeit der $T_{1\rho}$ -Quantifizierung und die Artefaktanfälligkeit verglichen wurden. Im letzten Schritt wurden die theoretischen Ergebnisse in Phantomexperimenten am 7T Hochfeld-MRT validiert.

4.3.1 Analytischer Vergleich der Kompensationstechniken

Der analytische Vergleich der Präparationsmodule basiert auf dem in [24] beschriebenen Ansatz zur Berechnung von Spin-Lock-Trajektorien unter Verwendung von Matrixpropagatoren und entspricht einer abschnittsweisen, exakten Lösung der Bloch-Gleichungen. Aus den Lösungsfunktionen lassen sich Abhängigkeiten des Banding- und Relaxationsverhaltens für den Fall von reinen B_0 - bzw. reinen B_1^+ -Inhomogenitäten ableiten. Die präparierte Magnetisierung M_z wurde in Abhängigkeit von der SL-Zeit t_{SL} für die verschiedenen Module berechnet. Zu diesem Zweck wird eine Multiplikation von Relaxations- und Rotationsmatrizen verwendet. Für eine besser Übersichtlichkeit werden Gleichungen im Folgenden mit Relaxationsraten $R_{1\rho} = 1/T_{1\rho}$ und $R_{2\rho} = 1/T_{2\rho}$ notiert.

$$R_{SL}[\tau] = \begin{pmatrix} e^{-R_{1\rho}\tau} & 0 & 0 \\ 0 & e^{-R_{2\rho}\tau} & 0 \\ 0 & 0 & e^{-R_{2\rho}\tau} \end{pmatrix} \quad (4.3)$$

$$R_{x'}[\alpha] = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\alpha) & -\sin(\alpha) \\ 0 & \sin(\alpha) & \cos(\alpha) \end{pmatrix} \quad R_{y'}[\alpha] = \begin{pmatrix} \cos(\alpha) & 0 & \sin(\alpha) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(\alpha) & 0 & \cos(\alpha) \end{pmatrix}$$

Die Operation, die ein Präparationsmodul an der effektiven Magnetisierung vornimmt, kann durch ein geeignetes Matrixprodukt der drei Matrizen $R_{x'}$, $R_{y'}$ und R_{SL} dargestellt werden. Abweichungen des B_1^+ -Feldes werden über die Winkel α (90° -Anregungspuls) und β (180° -Refokussierungspuls) ausgedrückt. Abweichungen des B_0 -Feldes werden über den Winkel θ (effektive Feldkipfung) angegeben. Die folgenden Abkürzungen wurden für die weiteren Berechnungen verwendet:

$$\begin{aligned} R_{90}[\alpha] &= R_{y'}[\alpha] \\ R_{180}[\beta] &= R_{x'}[\beta] \\ SL_+[\tau] &= R_{y'}[-\theta] \cdot R_{SL}[\tau] \cdot R_{x'}[\omega_{SL}\tau] \cdot R_{y'}[\theta] \\ SL_-[\tau] &= R_{y'}[\theta - \pi] \cdot R_{SL}[\tau] \cdot R_{x'}[\omega_{SL}\tau] \cdot R_{y'}[\pi - \theta] \end{aligned} \quad (4.4)$$

Hierbei stehen SL_+ und SL_- jeweils für einen SL-Puls mit konventioneller (+x') und entgegengesetzter Phase (-x'). Die Simulation der Trajektorien der Magnetisierung wird innerhalb eines verkippten Koordinatensystems (x'', y'', z'') durchgeführt, um Offresonanz-Effekte des Spin-Locks zu berücksichtigen (s. Abb. 4.2) [85]. Für die Transformation wird die

Rotationsmatrix $R_{y'}$ (Winkel θ) benötigt. Für jedes Präparationsmodul wird die Propagator-Matrix B aus den jeweiligen Einzeloperationen berechnet:

$$\begin{array}{l} \text{Propagator } \mathbf{B} [t_{SL}, \omega_{SL}, \alpha, \beta, \theta] \text{ mit } t = t_{SL} \\ \hline \text{S-SL} \quad R_{90} [-\alpha] \cdot SL_+[t] \cdot R_{90} [\alpha] \\ \text{RE-SL} \quad R_{90} [-\alpha] \cdot SL_-[\frac{t}{2}] \cdot SL_+[\frac{t}{2}] \cdot R_{90} [\alpha] \\ \text{C-SL} \quad R_{90} [-\alpha] \cdot SL_-[\frac{t}{2}] \cdot R_{180} [\beta] \cdot SL_+[\frac{t}{2}] \cdot R_{90} [\alpha] \\ \text{PSC-SL} \quad R_{90} [-\alpha] \cdot SL_-[\frac{t}{4}] \cdot SL_+[\frac{t}{4}] \cdot R_{180} [\beta] \cdot SL_-[\frac{t}{4}] \cdot SL_+[\frac{t}{4}] \cdot R_{90} [\alpha] \\ \text{B-SL} \quad R_{90} [-\alpha] \cdot SL_+[\frac{t}{4}] \cdot R_{180} [\beta] \cdot SL_-[\frac{t}{2}] \cdot R_{180} [\beta] \cdot SL_+[\frac{t}{4}] \cdot R_{90} [\alpha] \end{array} \quad (4.5)$$

Die finale Magnetisierung nach abgeschlossener Präparation ergibt sich aus dem Matrixprodukt des Propagators mit der Magnetisierung im Grundzustand:

$$\vec{M} [t_{SL}] = B [t_{SL}, \omega_{SL}, \alpha, \beta, \theta] \cdot \vec{M}_0 \quad \text{mit } \vec{M}_0 = [0, 0, M_0]^T \quad (4.6)$$

Die hieraus resultierenden Ausdrücke können analytisch sehr komplexe Formen annehmen, so dass für den allgemeinen Fall nur das einfache S-SL-Modul übersichtlich notiert werden kann. Für die komplexeren Module wurden analytisch exakte Terme nur für die Spezialfälle reiner B_1^+ -Abweichungen ($\theta = 0$) und reiner B_0 -Abweichungen ($\alpha = 90^\circ$ und $\beta = 180^\circ$) berechnet. Hierfür wurde das Computeralgebrasystem Mathematica (V.11, Wolfram Research, Champaign, USA) verwendet.

4.3.2 Bloch-Simulation der Quantifizierungsgenauigkeit

Die Präparationsmodule wurden weiterhin auf ihre $T_{1\rho}$ -Quantifizierungsgenauigkeit sowie auf deren Artefaktanfälligkeit in numerischen Simulationen geprüft. Hierzu wurden Bloch-Simulationen in Matlab (Matlab R2017a, The MathWorks, Natick, Massachusetts, USA) durchgeführt, die das gleichzeitige Auftreten von B_0 - und B_1^+ -Feldinhomogenitäten berücksichtigen. Für ΔB_0 wurde der Bereich von ± 600 Hz (2ppm bei 7T) und für ΔB_1^+ ein Bereich von $\pm 50\%$ untersucht. Dabei werden für jedes Modul 100×100 Fälle unterschieden. Unter Verwendung des Matrix-Propagator-Formalismus (Gl. 4.5) wurde die präparierte Magnetisierung $M_z(t_{SL})$ für $N = 2000$ SL-Zeiten im Bereich 0...200 ms berechnet ($\Delta t_{SL} = 100 \mu\text{s}$). Auf Basis dieser näherungsweise kontinuierlich simulierten Trajektorien wurde eine Analyse des Banding-Verhaltens durchgeführt, indem die Residuenquadratsumme (*residual sum of squares*, RSS) der mono-exponentiellen Anpassung M_z^{fit} untersucht wurde.

$$RSS = \sum_{k=1}^N \left(M_{z,k}^{\text{sim}} - M_{z,k}^{\text{fit}} \right)^2 \quad (4.7)$$

Die Quantifizierungsgenauigkeit wurde hingegen nicht auf Basis der $N = 2000$ Abtastpunkte ermittelt, da dies nicht den realistischen experimentellen Bedingungen einer $T_{1\rho}$ -Bestimmung entspricht. Stattdessen wurde, wie es bei MR-Untersuchungen üblich ist, eine kleine Stichprobe (8 Punkte) der SL-Trajektorie ausgewählt und $T_{1\rho}$ auf dieser Grundlage ermittelt. Dieses Verfahren wurde für jede Trajektorie mit $n = 100$ zufälligen Stichproben wiederholt, wodurch ein mittlerer Quantifizierungsfehler Δq als Maß für die Quantifizierungsgenauigkeit bestimmt wurde.

$$\Delta q = \frac{T_{1\rho}^{\text{fit}}}{T_{1\rho}^{\text{sim}}} - 1 \quad (4.8)$$

$$\Delta Q = \frac{1}{n} \sum_{k=1}^n |\Delta q_k| \quad (4.9)$$

Hierbei bezeichnet Δq den Quantifizierungsfehler eines einzelnen Experimentes, welcher aus der Differenz des gefitteten Wertes $T_{1\rho}^{\text{fit}}$ und dem in der Simulation angenommenen Wert $T_{1\rho}^{\text{sim}} = 100$ ms berechnet wurde. Für die Auswahl der Stichproben wurde der Bereich 0...200 ms in 8 gleich große Bereiche unterteilt, aus denen jeweils mittels gleichverteilten Zufallszahlen Abtastpunkte gezogen wurden (s. Abb. 4.4). Dies gewährleistet eine näherungsweise gleichmäßige Abtastung des exponentiellen Relaxationsprozesses. Der Vergleich der verschiedenen Module erfolgte immer auf der Basis identischer Zufallszahlen. Die Simulation wurde für verschiedene SL-Amplituden (100Hz...4kHz) und für verschiedene $T_{1\rho}:T_{2\rho}$ -Verhältnisse (1:5...5:1) wiederholt und ausgewertet, um schließlich die globale Performanz der Präparationsmodule vergleichen und bewerten zu können.

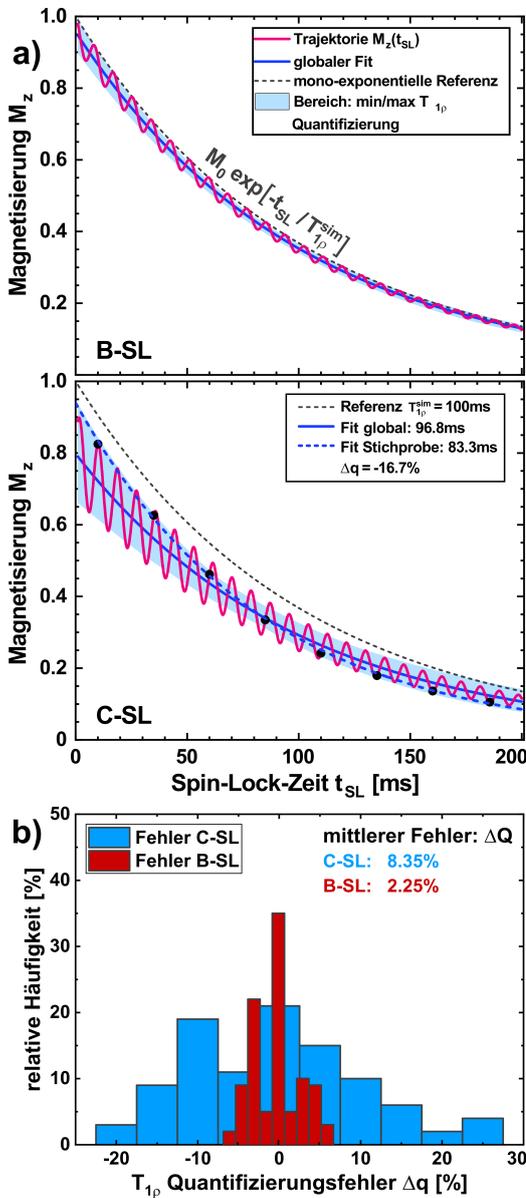


Abbildung 4.4: Konzept zur Auswertung simulierter SL-Trajektorien und Bestimmung mittlerer Quantifizierungsfehler. Die Abbildung zeigt die berechneten Trajektorien (rote Linien) des B-SL-Moduls und des C-SL-Moduls für $\Delta B_0 = 80$ Hz und $\Delta B_1^+ = -20\%$ bei $f_{SL} = 220$ Hz (a). Die schwarz gestrichelte Linie zeigt die mono-exponentielle Referenz. Der RSS-Indikator wurde durch eine globale mono-exponentielle Anpassung der gesamten Trajektorie bestimmt (blaue Linie). Der Indikator ΔQ wurde durch den mittleren Quantifizierungsfehler von 100 Zufallsexperimenten mit je acht SL-Zeiten bestimmt (b). Hier kann ein einzelnes Experiment auf Grund der Banding-Oszillation sehr viel größere Fehler der $T_{1\rho}$ -Quantifizierung erzeugen.

4.3.3 Experimentelle Validierung

Zur experimentellen Validierung wurden die Präparationsmodule am 7T Hochfeld-MRT im Rahmen einer Phantomstudie verglichen. Das verwendete Phantom bestand aus einem zylindrischen Probenröhrchen, das mit einem näherungsweise homogenen Agar-Gel auf Wasserbasis (Agar-Konzentration 2 %) gefüllt war. Für die Bildgebung wurde eine Turbo-Spin-Echo-Sequenz verwendet. Verglichen wurde die Intensität der Banding-Artefakte, sowie die Qualität der mono-exponentiellen Anpassung über den RSS-Wert. Die $T_{1\rho}$ -gewichteten Bilder wurden in einer transversalen Schicht akquiriert (FOV: $32 \times 32\text{mm}^2$, Matrix: 96×96 , Schichtdicke: 2.5 mm, T_E : 7.3 ms, T_R : 5000 ms, Turbo-Faktor: 4).

Um die Präparationsmodule in unterschiedlichen definierten Szenarien von B_0 - und B_1^+ -Abweichungen zu vergleichen, wurden zusätzlich zu den natürlich vorherrschenden Feldinhomogenitäten gezielte Störungen des SL-Prozesses herbeigeführt. Die natürlichen Feldabweichungen wurden durch B_0 - und B_1^+ -Mapping ermittelt und betragen maximal $\Delta B_1^+ \approx 10.6\%$ und $\Delta B_0 \approx 0.11$ ppm. Eine zusätzliche Störung des B_1^+ -Feldes wurde durch die Verwendung fehlerhafter Flipwinkel der Anregungs- und Refokussierungspulse innerhalb der Präparationsmodule emuliert (bis zu -25%). Außerdem wurden B_0 -Abweichungen durch die Verwendung spezifischer Offresonanzen der Trägerfrequenz der SL-Pulse nachgestellt (bis zu $+1$ ppm). Beide Fälle führen zu einer Verletzung der SL-Bedingung und verursachen Banding-Artefakte in den $T_{1\rho}$ -gewichteten Bildern. Die Messungen wurden für alle Module bei verschiedenen t_{SL} (4, 12, 20, 28, 36, 44, 52, 60ms), f_{SL} (500, 1000, 1500, 2000Hz), ΔB_1^+ (0, -5, -10, -15, -20, -25%) und ΔB_0 (0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0ppm) durchgeführt. Mit insgesamt 1536 Einzelmessungen und 192 berechneten $T_{1\rho}$ -Karten wurde somit eine hohe Abdeckung eines experimentell relevanten Parameterspektrums erzielt. Als Maß für die Artefaktanfälligkeit wurde die Standardabweichung σ der Signalintensitäten innerhalb eines kreisförmigen ROIs (*region of interest*) bestimmt. Die Qualität der mono-exponentiellen Anpassung wurde durch das im Mittel beobachtete RSS innerhalb des ROIs bestimmt. Um die Performanz und Robustheit der verschiedenen Module zu vergleichen, wurden die Standardabweichungen σ und die RSS-Werte identischer Experimente jeweils auf einer Skala von 0...1 normiert. Mit diesem Verfahren war es möglich, eine große Anzahl von unterschiedlichen experimentellen Szenarien auf einer einheitlichen Basis zu vergleichen.

4.4 Ergebnisse

4.4.1 Analytischer Vergleich der Kompensationstechniken

Die Trajektorie der Magnetisierung M_z kann für das einfache S-SL Modul allgemein und exakt in kompakter Form angegeben werden:

$$M_z = M_0 \cdot \left(e^{-R_{1\rho} t_{SL}} \sin(\alpha + \theta)^2 + e^{-R_{2\rho} t_{SL}} \cos(\alpha + \theta)^2 \cos(\omega_{SL} t_{SL}) \right) \quad (4.10)$$

Hieraus wird ersichtlich, dass abhängig von der Konstellation der Winkel α und θ eine unterschiedlich starke Gewichtung von $T_{1\rho}$ und $T_{2\rho}$ resultiert. Im Spezialfall $\alpha = \pi/2$ und $\theta = 0$ ist die Bedingung eines resonanten Spin-Locks erfüllt und die Präparation ist rein $T_{1\rho}$ gewichtet. Allgemein ist dies auch für den Fall $\alpha = \pi/2 - \theta$ für einen offresonanten Spin-Lock möglich. In jeder anderen Konstellation entsteht eine zusätzliche $T_{2\rho}$ -Gewichtung und die Trajektorie zeigt eine Abhängigkeit von $\cos(\omega_{SL} t_{SL})$. Dieser Term lässt sich als Banding-Term auffassen, da hierdurch die Oszillation der präparierten Magnetisierung für

verschiedene SL-Zeiten entsteht. Außerdem führt die zusätzliche $T_{2\rho}$ -Gewichtung zu einem bi-exponentiellen Verhalten der beobachteten Relaxation und somit zwangsläufig zu Quantifizierungsfehlern.

Die Präparationsmodule mit Kompensationstechniken lassen sich zwar mittels Matrixpropagatoren exakt beschreiben und simulieren, jedoch sind die Lösungsfunktionen für den allgemeinen Fall nicht kompakt darstellbar. Für den Spezialfall reiner B_1^+ -Abweichungen ($\theta = 0$) können jedoch folgende Lösungen angegeben werden:

$$\begin{array}{ll}
 \text{Magnetisierung } M_z(t_{SL}), \text{ reine } B_1^+ \text{-Abweichung} \\
 \hline
 \text{S-SL} & e^{-R_{1\rho} t_{SL}} \sin(\alpha)^2 + e^{-R_{2\rho} t_{SL}} \cos(\alpha)^2 \cos(\omega_{SL} t_{SL}) \\
 \text{RE-SL} & e^{-R_{1\rho} t_{SL}} \sin(\alpha)^2 + e^{-R_{2\rho} t_{SL}} \cos(\alpha)^2 \\
 \text{C-SL} & e^{-R_{1\rho} t_{SL}} \sin(\alpha)^2 + e^{-R_{2\rho} t_{SL}} \cos(\alpha)^2 \cos(\beta) \\
 \text{PSC-SL} & e^{-R_{1\rho} t_{SL}} \sin(\alpha)^2 + e^{-R_{2\rho} t_{SL}} \cos(\alpha)^2 \cos(\beta) \\
 \text{B-SL} & e^{-R_{1\rho} t_{SL}} \sin(\alpha)^2 + e^{-R_{2\rho} t_{SL}} \cos(\alpha)^2
 \end{array} \tag{4.11}$$

Hier zeigt lediglich S-SL einen Banding-Term, während die übrigen Module durch ihre B_1^+ -Kompensation ein robusteres Verhalten aufweisen. Jedoch treten bei C-SL und PSC-SL Abhängigkeiten von der Genauigkeit des Refokussierungspulses auf, was sich im Term $\cos(\beta)$ widerspiegelt. Das neu entwickelte B-SL-Modul besitzt diese Abhängigkeit nicht und zeigt ein zu RE-SL identisches Verhalten. Für den Spezialfall reiner B_0 -Abweichungen ($\alpha = 90^\circ$ und $\beta = 180^\circ$) konnten folgende Lösungen berechnet werden:

$$\begin{array}{ll}
 \text{Magnetisierung } M_z(t_{SL}), \text{ reine } B_0 \text{-Abweichung} \\
 \hline
 \text{S-SL} & e^{-R_{1\rho} t_{SL}} \cos(\theta)^2 + e^{-R_{2\rho} t_{SL}} \sin(\theta)^2 \cos(\omega_{SL} t_{SL}) \\
 \text{RE-SL} & \text{abhängig von: } R_{1\rho}, R_{2\rho}, t_{SL}, \omega_{SL}, \theta, \text{ s. [75]} \\
 \text{C-SL} & e^{-R_{1\rho} t_{SL}} \cos(\theta)^2 + e^{-R_{2\rho} t_{SL}} \sin(\theta)^2 \\
 \text{PSC-SL} & \text{abhängig von: } R_{1\rho}, R_{2\rho}, t_{SL}, \omega_{SL}, \theta, \text{ s. [75]} \\
 \text{B-SL} & e^{-R_{1\rho} t_{SL}} \cos(\theta)^2 + e^{-R_{2\rho} t_{SL}} \sin(\theta)^2
 \end{array} \tag{4.12}$$

Hier können Banding-Terme für die Module S-SL, RE-SL und PSC-SL identifiziert werden. C-SL und B-SL zeigen in diesem Fall ein identisches Verhalten. Somit kombiniert B-SL die B_1^+ -Performanz des RE-SL-Moduls mit der B_0 -Performanz des C-SL-Moduls. Die Ergebnisse zeigen jedoch auch, dass eine perfekte Kompensation mit keinem Modul möglich ist, da zumindest eine zusätzliche $T_{2\rho}$ -Gewichtung nicht ausgeschlossen werden kann und diese letztlich von α bzw. θ abhängt. Da das S-SL-Modul bereits nach analytischer Betrachtung keine Kompensationsfähigkeit aufweist, wurden im Folgenden nur die Ergebnisse von RE-SL, C-SL, PSC-SL und B-SL explizit verglichen.

4.4.2 Bloch-Simulation der Quantifizierungsgenauigkeit

Das Konzept zur Auswertung der numerischen Simulationsergebnisse ist in Abb. 4.4 dargestellt. Hierbei wurden exemplarisch B-SL und C-SL für ein kombiniertes B_0 - und B_1^+ -Szenario verglichen. Es zeigt sich, dass B-SL eine geringere Intensität der Oszillation und somit ein niedrigeres RSS aufweist. Zusätzlich werden in diesem Fall die Quantifizierungsfehler der Zufallsexperimente im Mittel deutlich reduziert.

Für die globale Analyse der Performanz wurde der quantitative Indikator ΔQ (Abb. 4.5) auf einem Raster der 100×100 verschiedenen Feldkonstellationen berechnet und als Heatmap dargestellt. Wie erwartet, bietet RE-SL einen wirksamen Kompensationsmechanismus für B_1^+ -Inhomogenitäten. Im Falle von C-SL, PSC-SL und B-SL ist das Kompensationsverhalten auch für B_0 deutlich erkennbar. B-SL bietet hierbei die beste kombinierte Kompensationsfähigkeit. Eine ausführliche Analyse für unterschiedliche SL-Amplituden und unterschiedliche Relaxationszeit-Verhältnisse ist in Abb. 4.6 dargestellt. Hier ist für alle Module eine verbesserte Quantifizierungsgenauigkeit bei hohen f_{SL} zu erkennen. Die höchste Performanz wird für den Fall $T_{1\rho} : T_{2\rho} \approx 1$ erreicht. Dies wurde ebenfalls in der Banding-Analyse über den RSS-Wert festgestellt [75]. Vergleicht man die Gesamtperformanz der Module, so erzielt B-SL das beste Ergebnis für beide Indikatoren (ΔQ und RSS). Im Mittel wurde durch B-SL die Performanz der Quantifizierungsgenauigkeit um einen Faktor von 3.58 gegenüber RE-SL, 2.04 gegenüber C-SL und 2.87 gegenüber PSC-SL übertroffen.

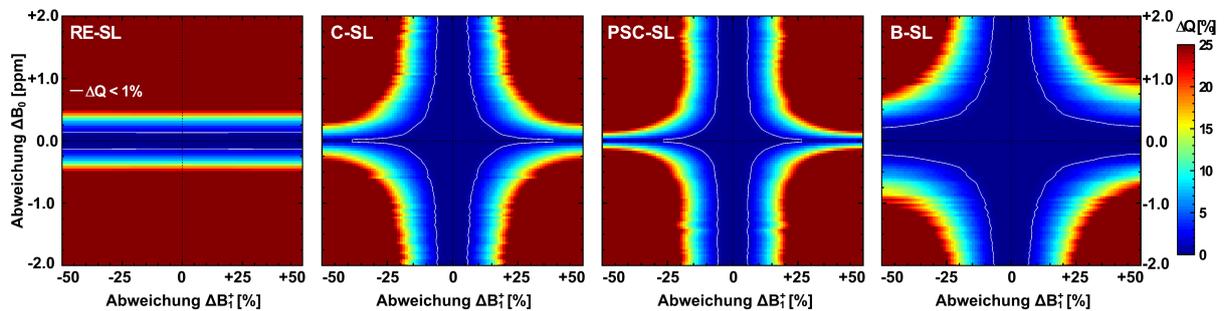


Abbildung 4.5: Vergleich der verschiedenen Präparationsmodule mittels numerischer Bloch-Simulationen. Dargestellt ist der mittlere Quantifizierungsfehler ΔQ in Abhängigkeit der ΔB_1^+ - und ΔB_0 -Feldabweichungen. Die Heatmaps wurden für den Fall $f_{SL} = 500$ Hz und $T_{1\rho} : T_{2\rho} = 1$ berechnet. Es wird deutlich, dass RE-SL nur für B_1^+ kompensiert ist. Die übrigen Module zeigen für B_0 eine bessere Quantifizierungsgenauigkeit. Jedoch weisen C-SL und PSC-SL eine gegenüber B_1^+ reduzierte Performanz auf. B-SL erreicht für B_1^+ - und für B_0 -Abweichungen eine hohe Robustheit. Es wurde weiterhin der Bereich mit $\Delta Q < 1\%$ gekennzeichnet (weiße Linie). Dieser wurde anschließend in Abb. 4.6 noch für unterschiedliche SL-Amplituden und Relaxationszeit-Verhältnisse evaluiert.

4.4.3 Experimentelle Validierung

Die Referenzmessungen ohne zusätzliche B_0 - oder B_1^+ -Abweichungen liefern für die verschiedenen Präparationsmodule $T_{1\rho}$ -Quantifizierungen, die im Rahmen ihrer Fehler übereinstimmen. Das B-SL Modul liefert für unterschiedliche SL-Amplituden die Werte 48.05 ± 0.66 ms bei $f_{SL} = 500$ Hz, 49.69 ± 0.67 ms bei 1000 Hz, 50.57 ± 0.66 ms bei 1500 Hz und 51.69 ± 0.69 ms bei 2000 Hz. Hierbei konnte die für Spin-Locking typische Dispersion der gemessenen Relaxationszeiten beobachtet werden. Die höchste Abweichung zwischen den verschiedenen Modulen betrug 0.77 %.

Abb. 4.7a zeigt beispielhaft $T_{1\rho}$ -gewichtete Bilder, $T_{1\rho}$ -Karten sowie RSS-Karten der verschiedenen Präparationsmodule für eine künstliche B_1^+ -Abweichung von -15% . C-SL und PSC-SL zeigen hierbei leichte Artefakte und erhöhte RSS-Werte. Weiterhin ist insgesamt eine Reduktion der Signalintensitäten bemerkbar. RE-SL und B-SL liefern dagegen näherungsweise artefaktfreie Bilder. Abb. 4.7b zeigt beispielhaft Ergebnisse mit nicht-resonanten

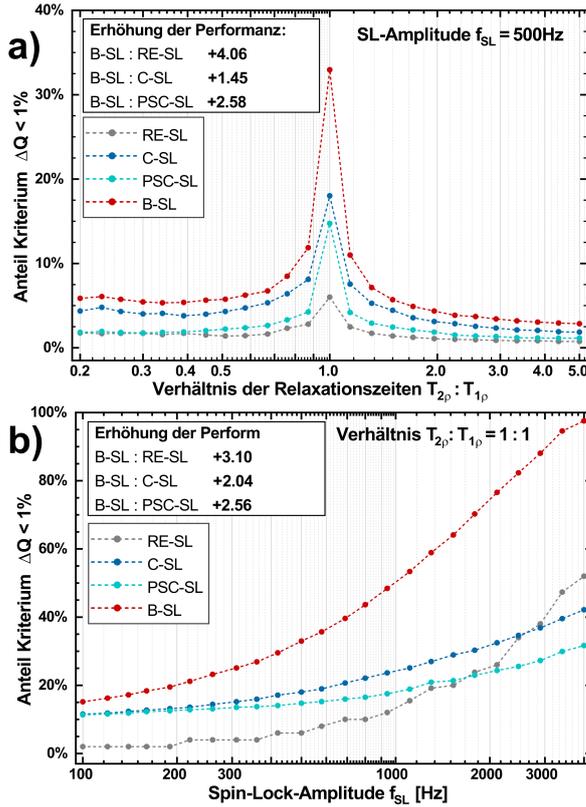


Abbildung 4.6: Auswertung des Quantifizierungsfehlers ΔQ für unterschiedliche Relaxationszeit-Verhältnisse (a) und SL-Amplituden (b). Es wird ersichtlich, dass alle Module bei $T_{1\rho} : T_{2\rho} \approx 1$ die besten Ergebnisse liefern und die Performanz mit der SL-Amplitude steigt. B-SL zeigt hierbei die insgesamt höchste Quantifizierungsgenauigkeit. Bei hohen SL-Amplituden verfügt RE-SL über eine gegenüber C-SL und PSC-SL verbesserte Quantifizierung. Ausgewertet wurde der Anteil des Simulationsbereiches, der das Kriterium $\Delta Q < 1\%$ erfüllt.

SL-Pulsen. Hier ist das Auftreten von Banding-Artefakten bei allen Modulen deutlich sichtbar. Das RE-SL-Modul ohne B_0 -Kompensation weist die höchste Banding-Intensität auf. Im Vergleich zu den übrigen drei Modulen erzielt B-SL eine signifikante Verbesserung. Die Analyse der 1536 Einzelerperimente unter Verwendung der normierten Indikatoren σ und RSS ist in Abb. 4.8 dargestellt. Wie aus der Theorie zu erwarten, liefert RE-SL bei B_1^+ -Abweichungen eine gute Banding- und RSS-Performanz, erzielt aber bei B_0 -Abweichungen das vergleichsweise schlechteste Gesamtergebnisse. C-SL zeigt ein gegensätzliches Verhalten zu RE-SL. Hier ist eine schlechte Banding- und RSS-Performanz im Falle von B_1^+ -Abweichungen und eine gute Performanz im Falle von B_0 -Störungen zu verzeichnen. Das PSC-SL-Modul zeigt eine Anomalie bei B_1^+ -Abweichungen, wobei eine hohe Banding-Anfälligkeit bei gleichzeitig niedrigen RSS-Werten beobachtet wurde. Dieser Effekt tritt auf, wenn die $T_{1\rho}$ -gewichteten Bilder deutliche Artefakte aufweisen, diese jedoch lokal monoexponentiell abklingen. Bei B_0 -Abweichungen konnte eine mittlere Banding-Anfälligkeit und eine gute RSS-Performanz festgestellt werden. Die Ergebnisse von B-SL zeigen eine gute Banding- und RSS-Performanz sowohl für B_1^+ - als auch für B_0 -Abweichungen. Dies zeigt sich auch in der kombinierten Statistik beider Szenarien. Im Vergleich zu den etablierten Modulen konnte die Banding-Performanz um 84 % (RE-SL), 79 % (C-SL) und 86 % (PSC-SL) gesteigert werden. Die RSS-Performanz wurde um 70 % (RE-SL), 58 % (C-SL) und 30 % (PSC-SL) gesteigert.

4.5 Diskussion

In diesem Kapitel wurde das neue Spin-Lock-Präparationsmodul B-SL vorgestellt. Das Verfahren wurde in einer theoretischen und experimentellen Vergleichsstudie validiert. Dabei zeigte sich eine gegenüber zuvor veröffentlichten SL-Modulen erheblich gesteigerte Stabilität

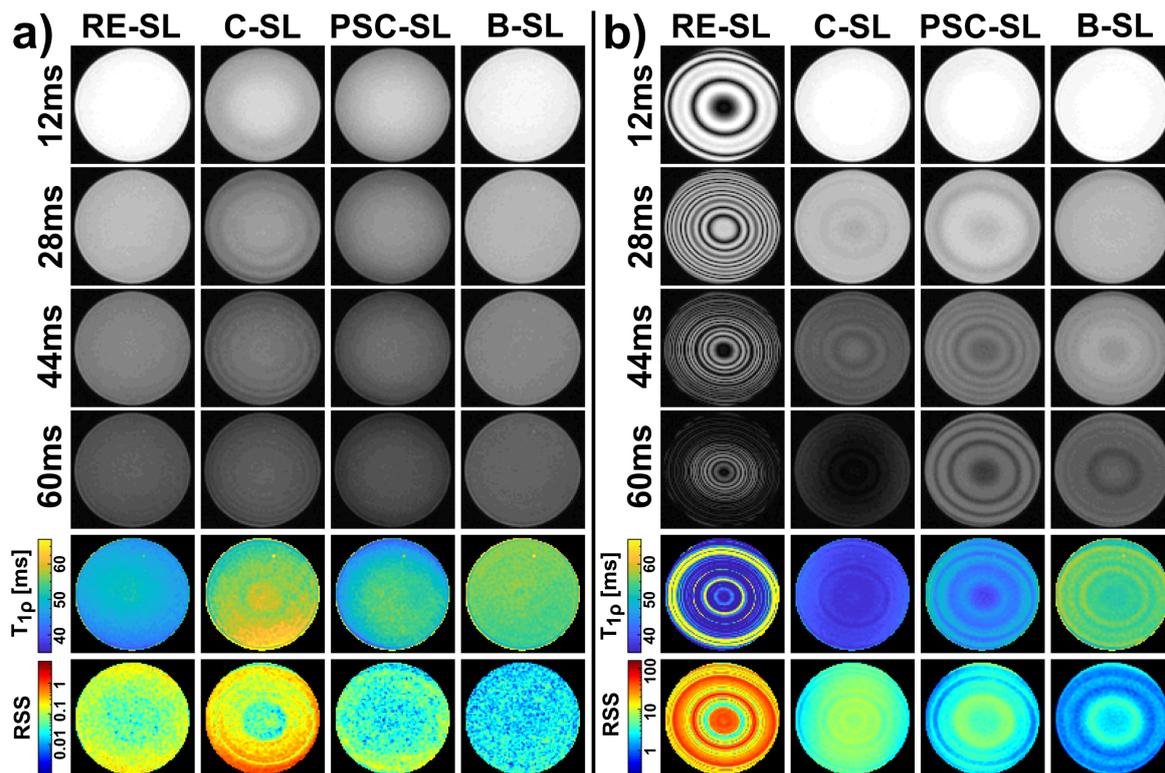


Abbildung 4.7: Beispielhafte Ergebnisse der Vergleichsstudie im Agar-Phantom. Für jedes Präparationsmodul wurden vier $T_{1\rho}$ -gewichtete Bilder ($t_{SL} = 12, 28, 44, 60\text{ms}$) und die entsprechenden $T_{1\rho}$ - und RSS-Karten für $f_{SL} = 1500\text{Hz}$ präsentiert. In **a)** wurde eine B_1^+ -Abweichung von -15% für die Anregungs- und Refokussierungspulse verwendet. C-SL und PSC-SL zeigen leichte Banding-Artefakte und reduzierte Signalintensitäten. RE-SL und B-SL liefern näherungsweise artefaktfreie Ergebnisse. In **b)** wurde eine B_0 -Abweichung von 0.4ppm für die Trägerfrequenz der SL-Pulse verwendet. Hier ist die Intensität der Banding-Artefakte gegenüber **a)** insgesamt erhöht. RE-SL liefert in diesem Szenario die schlechteste und B-SL die beste Stabilität.

gegenüber Feldinhomogenitäten. Die Ergebnisse der Untersuchungsmethoden sind hierbei weitgehend konsistent und weisen eine für B-SL gegenüber C-SL und PSC-SL verbesserte B_1^+ -Kompensation nach. Dies bestätigt, dass das Konzept eines zweiten komplementären Refokussierungspulses eine weitere Stabilisierung der SL-Präparation ermöglicht.

Bei der Interpretation der Simulationsergebnisse ist zu berücksichtigen, dass die Relaxation unter Einfluss der SL-Pulse mit $T_{1\rho} = 100\text{ms}$ als konstant angenommen wurde. Unterschiedliche Relaxationszeiten wurden durch die Betrachtung variierender Relaxationszeit-Verhältnisse untersucht. Aus der Relaxationstheorie ist bekannt, dass $T_{1\rho}$ und $T_{2\rho}$ sowohl von der Amplitude als auch von der Offresonanz des SL-Feldes abhängen [85]. In der Simulation wurde jedoch primär der Einfluss der Spindynamik und die hiermit einhergehenden Banding-Artefakte auf die $T_{1\rho}$ -Quantifizierungsgenauigkeit untersucht. Der Einfluss der $T_{1\rho}$ -Dispersion, welche in der Relaxationstheorie [85] beschrieben wurde, wurde nicht explizit berücksichtigt. Außerdem wurden für die Bloch-Simulation Matrixpropagatoren verwendet, die zwar eine effiziente Modellierung eines Präparationsmoduls darstellen, jedoch den Einfluss der Pulsform und der Pulsamplitude der Anregungs- und Refokussierungspulse nicht berücksichtigen. Infolgedessen wurde die B_0 -Anfälligkeit dieser Pulse nicht betrachtet. Es ist zu erwarten, dass Pulse mit geringer Amplitude die Artefaktbildung verstärken. Die

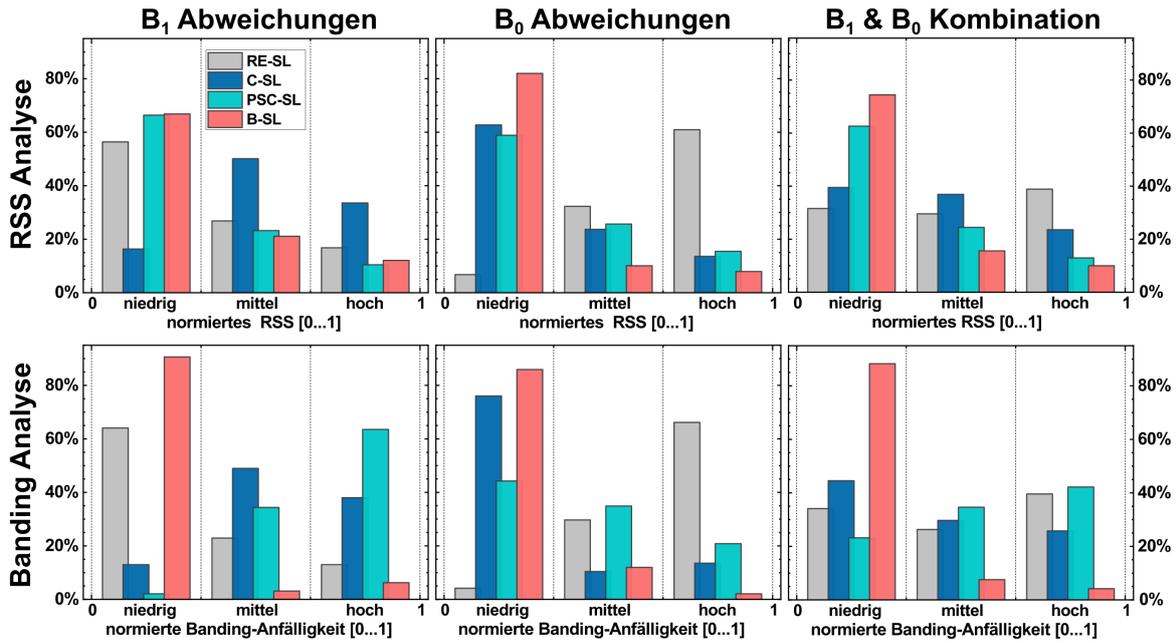


Abbildung 4.8: Statistische Auswertung der auf $[0...1]$ normierten Indikatoren σ (Banding-Intensität) und RSS. Die Indikatoren wurden für jedes Präparationsmodul als Histogramme dargestellt. Die Klassen wurden in drei Gruppen eingeteilt: „niedrig“ $[0...1/3]$, „mittel“ $[1/3...2/3]$ oder „hoch“ $[2/3...1]$. Die Performanz eines Moduls wurde danach bestimmt, wie oft Indikatoren in der niedrigen oder hohen Klasse beobachtet wurden. In fast allen Fällen liefert B-SL die meisten σ - und RSS-Indikatoren in der niedrigen Klasse und die wenigsten Indikatoren in der hohen Klasse.

Simulation mit Matrixpropagatoren ist dennoch in der Literatur weit verbreitet [24, 72] und die Ergebnisse zeigen eine deutlich verbesserte Quantifizierungsgenauigkeit für B-SL im Kontext starker B_0 - und B_1^+ -Feldinhomogenitäten. Im Vergleich zum C-SL-Modul, das bereits in zahlreichen Studien verwendet wurde, konnte eine Steigerung der Performanz um den Faktor 2.04 erreicht werden.

Die Simulationsergebnisse wurden innerhalb einer umfangreichen Messreihe in Phantomexperimenten validiert, bei der die verschiedenen Module unter jeweils möglichst identischen Versuchsbedingungen direkt verglichen wurden. Das Dispersionsverhalten von $T_{1\rho}$ konnte für alle Module gleichermaßen beobachtet werden. Durch die simultane Analyse der Banding-Intensität und des RSS-Wertes wurden in der statistischen Auswertung sowohl die Bildqualität als auch die Güte des mono-exponentiellen $T_{1\rho}$ -Fits validiert. Hierdurch wurde verhindert, dass ein Experiment mit geringem RSS, aber hoher Banding-Intensität (und umgekehrt) fälschlicherweise als robust bewertet wurde. Es konnte nicht nachgewiesen werden, dass B-SL generell bei jeder Kombination von B_0 - und B_1^+ -Inhomogenitäten das beste Ergebnis liefert. Allerdings zeigt B-SL bei der Auswertung der gesamten Messreihe eine deutlich gesteigerte Performanz. Es konnte im Mittel eine erhöhte Robustheit gegenüber Banding-Artefakten festgestellt werden, was zu einer deutlichen Verbesserung der Bildqualität und der Quantifizierungsgenauigkeit führt. Im Vergleich zu C-SL konnte die Banding-Performanz in der kombinierten Auswertung um 79 % gesteigert werden. Unter den gleichen Bedingungen wurde die Güte des mono-exponentiellen $T_{1\rho}$ -Fits, welche über die RSS-Werte ermittelt wurde, um 58 % verbessert.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden ausschließlich onresonante SL-Techniken untersucht. Jedoch existieren auch Ansätze für offresonante und vollständig adiabatische SL-Präparationen [86, 87]. Weiterhin können adiabatische Pulse für die beiden 90° -Anregungen verwendet werden, da diese bereits intrinsisch gegenüber Abweichungen des B_1^+ -Feldes stabilisiert sind. Dieser Ansatz wurde ausführlich in [58] diskutiert und stellt eine sinnvolle Ergänzung des hier vorgestellten B-SL-Moduls dar. Aufgrund der hohen Robustheit gegenüber Feldinhomogenitäten zielt B-SL besonders auf den Einsatz bei hohen Feldstärken oder auf kardiale Bildgebung ab [79]. Ein Nachteil der neuen Technik ist die erhöhte spezifische Absorptionsrate aufgrund des zusätzlichen Refokussierungspulses. Bei den in dieser Arbeit durchgeführten $T_{1\rho}$ -Mapping-Experimenten lag der Anstieg des SARs im unteren einstelligen Prozentbereich. Dieser Anstieg ist vernachlässigbar, wenn hohe SL-Amplituden oder adiabatische Anregungspulse für die Präparation verwendet werden.

4.6 Verwendung von B-SL in klinischen Studien

Das Konzept der doppelten Refokussierung innerhalb der SL-Präparation wurde erstmals in [73] im Rahmen einer wissenschaftlichen Konferenz präsentiert. In den folgenden Jahren wurde dieser Ansatz, welcher in der Originalarbeit in [75] publiziert wurde, von verschiedenen Arbeitsgruppen aufgegriffen und innerhalb klinischer Studien eingesetzt. Zu nennen sind hierbei Arbeitsgruppen des *Bernard and Irene Schwartz Centers for Biomedical Imaging* (New York University Grossman School of Medicine, New York, USA) und der *School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences* (King's College London, London, UK).

Von Sharafi et al. wurde eine $T_{1\rho}$ -Quantifizierung in der Muskulatur des Unterschenkels bei Patienten mit peripherer Neuropathie [88] sowie Studien zur Knorpelcharakterisierung im Hüftgelenk [89] und Kniegelenk [90] durchgeführt. In [89] und [90] wurde die B-SL-Präparation in einer Sequenz für die simultane Quantifizierung von T_1 , T_2 und $T_{1\rho}$ eingesetzt. In [88] wurde insbesondere ein direkter Vergleich von B-SL mit dem in [72] präsentierten PSC-SL-Modul angestellt (s. Abb. 4.9). Es konnte nachgewiesen werden, dass Bereiche erhöhter B_1^+ -Inhomogenitäten bei PSC-SL zu einem Signaleinbruch und einer hiermit einhergehenden Unterschätzung von $T_{1\rho}$ führen. Diese Problematik, die in der Muskulatur des Unterschenkels speziell auf Grund der verwendeten Extremitätenspule auftritt, konnte durch die Verwendung von B-SL weitgehend behoben werden.

Im Bereich der Kardio-MRT wurde B-SL erstmals von Qi et al. für eine 3D- $T_{1\rho}$ Quantifizierung des Herzmuskels zur Narbendetektion bei Patienten mit Myokardinfarkt verwendet [79]. Die Ergebnisse wurden mit der Kontrastmittel-basierten Goldstandard-Technik (Late Gadolinium Enhancement, LGE) verglichen. Hierbei wurde eine Korrelation der LGE-Befunde mit erhöhten $T_{1\rho}$ -Werten nachgewiesen (s. Abb. 4.10) und somit der hohe Nutzen der nativen $T_{1\rho}$ -Quantifizierung demonstriert.

In einer weiteren Arbeit wurde B-SL für die Relaxationszeit-Charakterisierung an der Leber angewendet [91] und letztlich in einer Fingerprinting-Sequenz für die simultane Quantifizierung von T_1 , T_2 und $T_{1\rho}$ im Herz adaptiert [92]. Hierbei wurden extrem schnelle Akquisitionen erreicht, die eine einzelne Schicht des Myokards in ≈ 16 s, d.h. innerhalb eines einzigen Atemzuges quantifizieren. Die Technik wurde durch den Vergleich mit konventionellen Mapping-Methoden erfolgreich validiert und überzeugt durch eine hervorragende Bildqualität (s. Abb. 4.11).

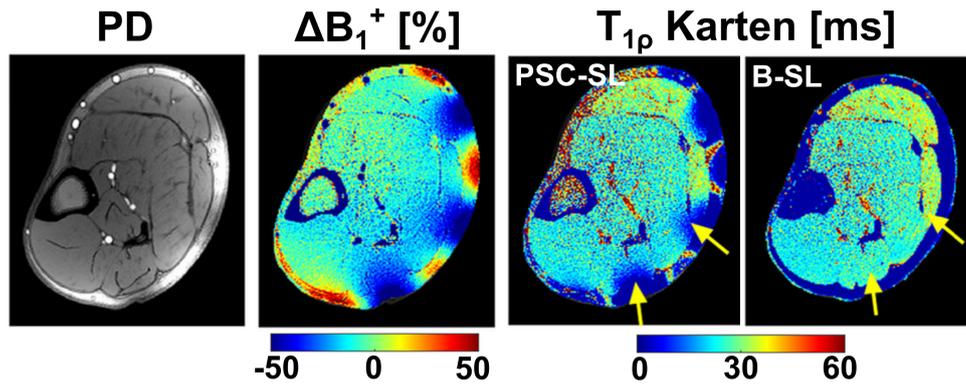


Abbildung 4.9: T_{1ρ}-Quantifizierung der Unterschenkelmuskulatur. Die Abbildung zeigt eine Protonendichte-gewichtete Aufnahme (PD) und eine dazugehörige B₁⁺-Karte. In dieser sind starke Inhomogenitäten am Rand der Muskulatur bemerkbar, die unter Verwendung des PSC-SL-Moduls zu Signalauslöschungen und stark unterschätzten T_{1ρ}-Werten führten (gelbe Pfeile). B-SL konnte in diesen Bereichen eine deutlich verbesserte Quantifizierung erreichen. Die Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung des Wiley-Verlages aus [88] übernommen. Die Anordnung der Einzelbilder wurde umstrukturiert. Beschriftungen wurden übersetzt und erweitert.

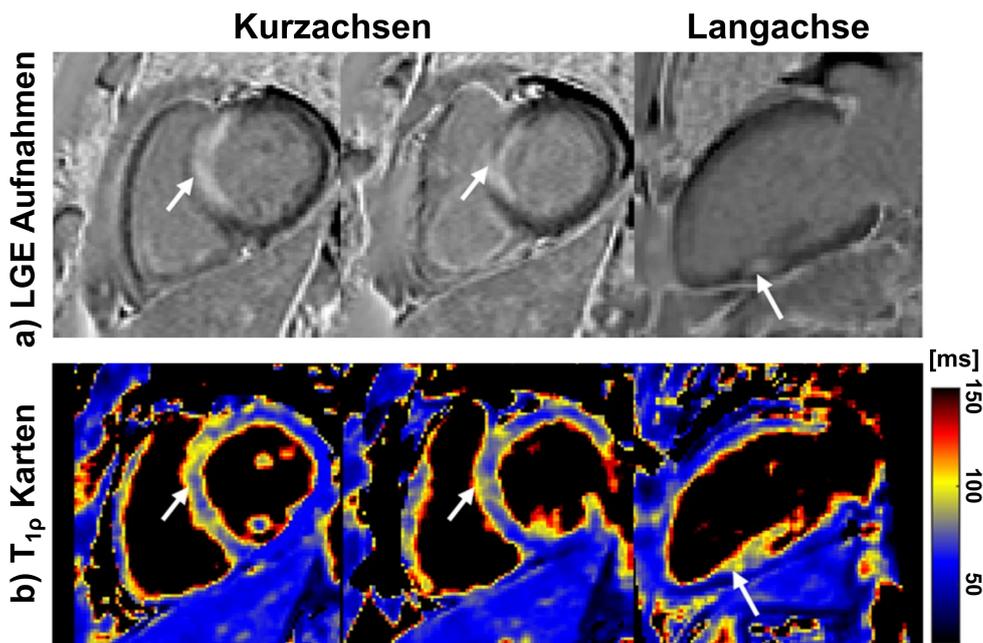


Abbildung 4.10: Myokardiales T_{1ρ}-Mapping unter Verwendung von B-SL. Die Abbildung zeigt 2D LGE-Aufnahmen und 3D T_{1ρ}-Karten eines Patienten mit Myokardinfarkt (Aufnahmedauer: 5.8 min). Die weißen Pfeile zeigen die Narbenregionen in der Kurzachsen- sowie in der Langachsenansicht (2-Kammer) an, die auf den LGE-Aufnahmen durch Kontrastmittel-Anreicherung nachgewiesen wurden. Innerhalb dieser infarzierten Regionen wurden erhöhte T_{1ρ}-Werte beobachtet. Die Abbildung wurde aus [79] übernommen (Creative Commons CC BY Lizenz). Die Anordnung der Einzelbilder wurde umstrukturiert. Beschriftungen wurden übersetzt und erweitert.

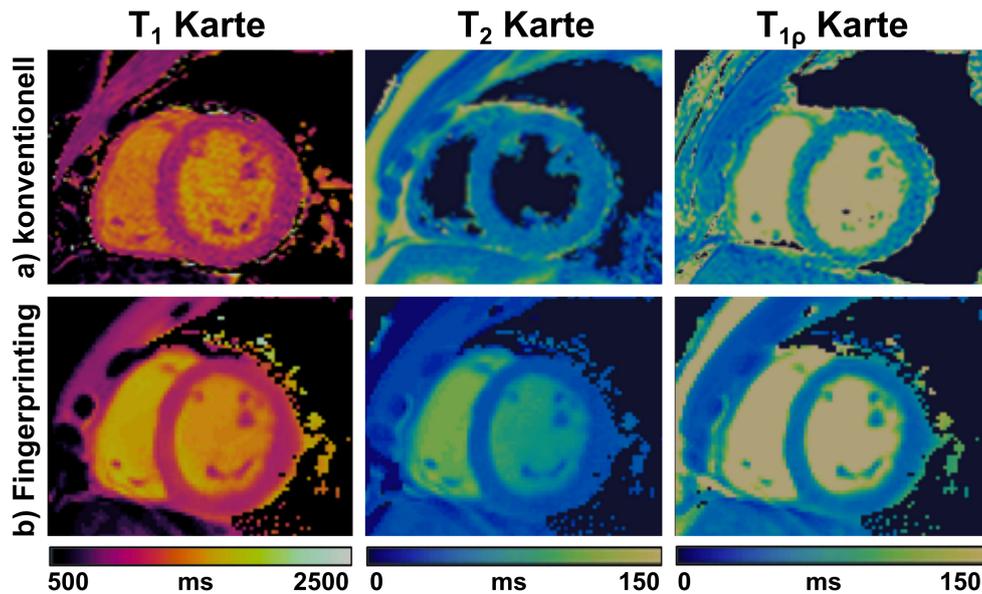


Abbildung 4.11: Myokardiales Relaxationzeit-Fingerprinting unter Verwendung von B-SL. Die Abbildung zeigt in der Kurzachsenansicht quantitative T_1 -, T_2 - und $T_{1\rho}$ -Karten eines gesunden Probanden. Es wurden konventionelle Techniken mit einer neuen Fingerprinting-Technik verglichen. Hierbei wurden die Relaxationszeitkarten in einem Einzelscan innerhalb von ≈ 16 s akquiriert. Die Abbildung wurde mit freundlicher Genehmigung des Wiley-Verlages aus [92] übernommen. Die Anordnung der Einzelbilder wurde umstrukturiert. Beschriftungen wurden übersetzt und erweitert.

4.7 Fazit

Das neue B-SL-Modul ist eine konsequente Erweiterung und Optimierung des zuvor etablierten C-SL-Moduls von Witschey et al. [24] und des PSC-SL-Moduls von Mitrea et al. [72]. Die in diesem Kapitel präsentierten Ergebnisse belegen, dass B-SL derzeit die stabilste $T_{1\rho}$ -Präparation für onresonantes Spin-Locking liefert. Die Implementierung von B-SL ist einfach realisierbar und ermöglicht eine schnelle Reproduzierbarkeit auf verschiedenen MRT-Systemen, wie in [79, 88–92] gezeigt wurde. Dies kann einen Einsatz in der klinischen Routine für eine Vielzahl von Anwendungen ermöglichen. Weiterhin sollten zusätzliche Optimierungen, wie adiabatische Anregungspulse, genutzt werden, sofern dies innerhalb der SAR-Limitierungen möglich ist. Spin-Lock-Präparationen, die lediglich auf dem Rotary-Echo-Prinzip beruhen oder keine Kompensationstechnik verwenden, sollten in künftigen Studien nicht verwendet werden.

KAPITEL

5

MYOKARDIALE $T_{1\rho}$ -QUANTIFIZIERUNG IM KLEINTIERMODELL

In diesem Kapitel wird eine neue Methode für die myokardiale $T_{1\rho}$ -Quantifizierung im Kleintiermodell vorgestellt. Im Vergleich zur Kardio-MRT beim Menschen sind hier die experimentellen Bedingungen in erster Linie durch hohe Herzraten deutlich erschwert (z.B. $\approx 400\text{...}500\text{ min}^{-1}$ bei Mäusen). Es wurde eine neues Verfahren entwickelt, das mittels Spin-Lock-präparierter, radialer Gradientenecho-Akquisition eine bewegungsrobuste Quantifizierung in der Diastole ermöglicht. Die Anordnung der radialen Projektionen unter Verwendung goldener Winkel wurde speziell auf die vorliegenden physiologischen Bedingungen sowie auf die $T_{1\rho}$ -Relaxationseigenschaften im Myokard angepasst. Hierbei wurde ein Algorithmus entwickelt, welcher auf Basis von Bloch-Simulationen eine Projektionssortierung durch eine Signalvorhersage optimiert. Das neue Konzept wurde im Rahmen einer wissenschaftlichen Konferenz präsentiert [93] und in [94] veröffentlicht. Anwendungen und weitere Methoden zur schnellen Dispersionsquantifizierung im Herz wurden auf verschiedenen Fachtagungen in [95–97] vorgestellt. Abbildungen der eigenen Originalarbeit [94] wurden im folgenden Kapitel zum Teil in abgeänderter Form übernommen.

5.1 Hintergrund

Bedingt durch ein global fortschreitendes Bevölkerungswachstum und eine alternde Gesellschaft stellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen weltweit die häufigste Todesursache dar [98, 99]. Epidemiologisch sind vor allem ischämische Herzerkrankungen von zentraler Bedeutung [100]. Eine Myokardischämie zeichnet sich durch eine Minderdurchblutung und somit durch eine Behinderung des zellulären Stoffwechsels im Herzmuskel aus. Bei einer chronischen Ischämie ist eine auf zellulärer Ebene strukturelle Veränderung (Remodeling) des Herzmuskelgewebes die Folge, in der Herzmuskelzellen (Kardiomyozyten) durch langkettige Kollagene (Bindegewebe) ersetzt werden [101, 102]. Dieser Prozess wird in der Kardiologie als Fibrosierung bezeichnet [103]. Bei einer anhaltenden akuten Ischämie kommt es zu ei-

ner regionalen Nekrose der Kardiomyozyten und damit letztlich zum Myokardinfarkt [104]. Die Entwicklung fortschrittlicher, bildgebender Verfahren sowohl in Tiermodellen als auch in der Patientenversorgung hat das Verständnis der ablaufenden Remodeling-Prozesse und deren Behandlung grundlegend verbessert [105–107] und bewiesen, dass selbst eine subtile Narbenbildung wichtige diagnostische, prognostische und therapeutische Auswirkungen hat [108]. Daher ist die Entwicklung und Etablierung neuer Methoden für eine detaillierte Gewebecharakterisierung für die moderne, klinische Diagnostik von zentraler Bedeutung.

5.1.1 Rückblick: $T_{1\rho}$ in der Kardio-MRT

Die kardiale Magnetresonanztomographie ist eine wichtige Modalität, die eine nicht-invasive Diagnostik in der klinischen Routine und in der kardiologischen Grundlagenforschung ermöglicht. Neben morphologischen und funktionellen Untersuchungen bietet die Kardio-MRT die Möglichkeit der Gewebecharakterisierung zur Erforschung von Gewebedefekten wie Ödemen, Entzündungen oder der Fibrosierung [109–111]. Hierfür existieren etablierte Methoden, wie z.B. T_1 - bzw. T_2 -Mapping [51, 112, 113], die Quantifizierung des Extrazellulärvolumens [114, 115] und Late-Gadolinium-Enhancement [116]. LGE repräsentiert den derzeitigen Goldstandard für die Detektion fibrotischer Narben, da hier ein hoher Kontrast zwischen der infarzierten Zone und dem angrenzenden, gesunden Myokardgewebe beobachtet werden kann. Diese Technik erfordert jedoch die Verabreichung eines Gadoliniumhaltigen Kontrastmittels, welches bei bestimmten Patienten, insbesondere bei solchen mit Niereninsuffizienz, kontraindiziert ist [117] und weiterhin mit anaphylaktischen Reaktionen in Verbindung gebracht wird [118]. Im vergangenen Jahrzehnt wurden daher verstärkt Konzepte für endogene Bildgebungsverfahren auf der Grundlage der Quantifizierung von Relaxationszeiten für die klinische Routine vorgeschlagen [114].

Die $T_{1\rho}$ -basierte Bildgebung wird innerhalb der Kardio-MRT auf Grund der besonderen Sensitivität von $T_{1\rho}$ für Gewebeänderungen auf zellulärer Ebene intensiv erforscht. Bereits 1996 wurde von Dixon et al. eine Spin-Lock-präparierte Cine-Sequenz vorgestellt, die einen verbesserten Kontrast zwischen Myokard und Blutpool erzeugt [119]. 2004 wurde dieses Konzept für die Gewebecharakterisierung bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt erneut aufgegriffen [120]. In dieser Studie wurden infarzierte Regionen innerhalb des Myokards mittels LGE identifiziert. Anschließend wurde der Kontrast zwischen gesundem und erkranktem Gewebe ausgewertet und zwischen einer konventionellen (T_1 -gewichteten) und der $T_{1\rho}$ -gewichteten Cine-Sequenz verglichen. Beide Sequenzen zeigten im infarzierten Gewebe erhöhte Signalintensitäten. Mittels $T_{1\rho}$ -Präparation konnte dieser Gewebekontrast allerdings von 23 % auf 68 % gesteigert werden. Die Ursache hierfür ist eine signifikante Erhöhung des nativen $T_{1\rho}$ -Wertes im infarzierten sowie im irreversibel beschädigten Gewebe, was später in einer Studie im Schweinemodell quantitativ belegt wurde [19]. In dieser Arbeit wurde zusätzlich die $T_{1\rho}$ -Dispersion *ex vivo* untersucht, wobei ein weiterer Anstieg von $T_{1\rho}$ mit der SL-Amplitude dokumentiert wurde. In einem späteren Review-Artikel wurde herausgearbeitet, dass sich erhöhte $T_{1\rho}$ -Werte im infarzierten Gewebe auf unterschiedliche, biophysikalische Mechanismen zurückführen lassen, jedoch deren individueller Beitrag zur Relaxation bislang nicht abschließend geklärt werden kann [78]. So führt die pathologische Anlagerung langkettiger Kollagenfasern zu einer Veränderung der Dipol-Dipol-Wechselwirkung zwischen freiem Wasser und Makromolekülen. Während der T_2 -Relaxationsmechanismus, der dem Grenzfall von Spin-Locking bei $f_{SL} = 0$ Hz entspricht, von statischen Prozessen dominiert wird, kann durch die Verwendung moderater SL-Amplituden (≈ 500 Hz) die Sensitivität der $T_{1\rho}$ -Relaxation für diesen Bereich effek-

tiv blockiert werden [19]. Zum Verständnis dieses Effektes muss die Relaxationstheorie zu T_2 und $T_{1\rho}$ rekapituliert werden (s. Kapitel 2). Hier wurde ersichtlich, dass die T_2 -Relaxation prinzipiell durch magnetische Fluktuationen beliebiger Korrelationszeiten und darüber hinaus durch lokale, stationäre Störungen des Hauptmagnetfeldes (bedingt durch die molekulare Umgebung des freien Wassers) hervorgerufen wird. Spin-Locking verschiebt hingegen die Effektivität des Relaxationsmechanismus in den niederfrequenten Bereich und zeigt keine Sensitivität für statische Prozesse. Im Myokard wird somit ein endogener Kontrast generiert, welcher bei der T_2 -Relaxation verborgen bleibt [19]. Wie jedoch in [78] ausgeführt wurde, können auch Prozesse der Diffusion, des chemischen Austausches und des Magnetisierungstransfers zur $T_{1\rho}$ -Relaxation führen, wodurch eine exakte Modellierung im biologischen Gewebe erschwert wird. Während der hohe Nutzen der $T_{1\rho}$ -Quantifizierung für die kardiale Gewebecharakterisierung bereits mehrfach belegt wurde [19, 79, 121], sind die biophysikalischen Mechanismen, die im Myokard zur Relaxation führen, noch nicht ausreichend erforscht [25, 78]. Hierzu sind primär neue Methoden erforderlich, welche eine Quantifizierung der $T_{1\rho}$ -Dispersion im Myokard erlauben.

5.1.2 Motivation: $T_{1\rho}$ im Kleintiermodell

Neben der $T_{1\rho}$ -Dispersionsquantifizierung *ex vivo* im Schweinemodell wurde die Dispersion im Myokard auch bereits von Zhang et al. *in vivo* in einem Großtiermodell in Affen untersucht [122]. Diese Studie konnte nachweisen, dass die $T_{1\rho}$ -Dispersion als möglicher Biomarker für die Früherkennung diffuser Fibrose geeignet ist und es wurde deutlich, dass generell die Erforschung von $T_{1\rho}$ in Tiermodellen wichtige Erkenntnisse für die zielgerichtete Entwicklung klinischer Kardio-MRT-Sequenzen liefert. Der wichtigste Vorteil gegenüber Patientenstudien ist hierbei, dass Krankheitsbilder im zeitlichen Verlauf gezielter erforscht und Ergebnisse mit histologischen Untersuchungen korreliert werden können. Eine detaillierte und effiziente Erforschung definierter Krankheitsbilder liefern experimentelle Kleintiermodelle [105]. Dennoch existieren nur wenige Studien, die $T_{1\rho}$ im Myokard von Mäusen (oder Ratten) untersuchen [123–126], obwohl solche Studien im Vergleich zu Großtiermodellen mit einem geringeren Versuchsaufwand verbunden sind und bereits für die Etablierung zahlreicher MRT-Techniken erfolgreich eingesetzt wurden [105, 106]. Ein möglicher Grund für die geringe Umsetzung von $T_{1\rho}$ -Studien in Kleintieren ist die hohe Anfälligkeit der Spin-Lock-Technik gegenüber Feldinhomogenitäten, die bei hohen Feldstärken präklinischer Kleintierscanner nochmals verstärkt wird. Diese Problematik konnte jedoch durch die im letzten Kapitel sowie in der Originalarbeit [75] vorgestellten Kompensationstechnik der balancierten SL-Präparation deutlich reduziert werden. Somit stellen kritische physiologische Parameter (z.B. hohe Atem- und Herzfrequenzen) die größte Herausforderung für die myokardiale $T_{1\rho}$ -Quantifizierung bei Kleintieren dar.

5.1.3 Experimentelle Vorüberlegungen und Zielsetzung

Das Kernziel dieses Promotionsvorhabens ist die Entwicklung einer neuen $T_{1\rho}$ -Sequenz, welche am Hochfeld-MRT stabil bei hohen Atem- und Herzfrequenzen eine Quantifizierung des Myokards gewährleistet. Die grundlegende, physiologische Problematik wurde in Abb. 5.1 veranschaulicht. Der Herzzyklus einer Maus verfügt über eine Dauer (RR-Intervall) von $\approx 120\text{...}150$ ms. Der $T_{1\rho}$ -Wert im Herzmuskel liegt bei ≈ 40 ms [123]. Die Dauer der zur Quantifizierung benötigten SL-Pulse muss für eine gute Abtastung der $T_{1\rho}$ -Relaxation den ersten e-tel-Wert deutlich übersteigen. Realistisch ist eine Variation von beispielsweise

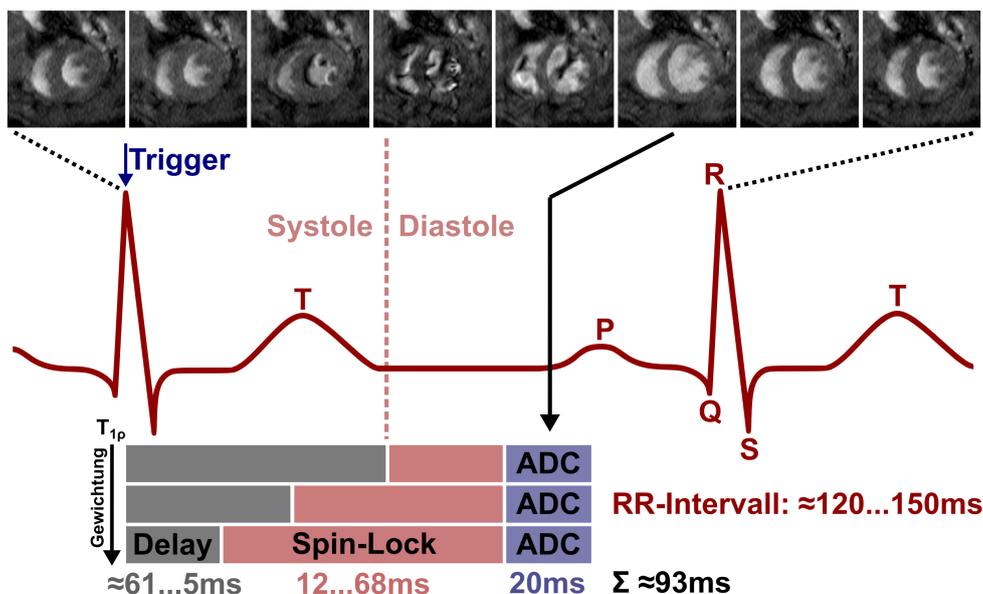


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung der SL-Präparation und der Bildakquisition im Herzzyklus einer Maus. Der Trigger wird über die R-Zacke des EKGs abgegriffen. Eine robuste Bildgebung (ADC) ist auf Grund von Bewegung und Blutfluss weder in der Systole noch in der frühen Diastole möglich. Daher wird ein Zeitfenster in der Enddiastole gewählt. Die SL-Präparation muss direkt vor der Bildgebung erfolgen. Dies kann durch ein dynamisches Delay nach dem Trigger sichergestellt werden. Auf Grund des kurzen RR-Intervalls darf die SL-Zeit nicht zu hoch gewählt werden. Die unterschiedlichen Herzphasen wurden durch Aufnahmen einer Cine-Sequenz veranschaulicht.

$t_{SL} = 4...60$ ms in acht Schritten. Das vollständige SL-Präparationsmodul hat für B-SL in diesem Fall eine Gesamtdauer zwischen 12...68 ms. Somit wird bereits eine Hälfte des Herzzyklus alleine für die SL-Präparation benötigt. Weiterhin ist nicht jede Herzphase für die Bildakquisition geeignet, da die Systole die stärkste Bewegung aufweist und die Füllphase der Diastole von Flussartefakten geprägt ist (s. Abb. 5.1). Eine stabile Bildgebung kann am besten in der Enddiastole gewährleistet werden, da hier die beiden Hauptkammern ihr maximales Volumen erreichen und innerhalb eines kurzen Zeitfensters ($\approx 20...30$ ms) Bewegung und Blutfluss minimal sind. Im EKG ist dieser Zeitpunkt kurz vor der P-Welle zu verorten. Das Auslösen eines Triggers zur Synchronisierung des MRTs ist jedoch nur mit der stark ausgeprägten R-Zacke realisierbar (s. Abb. 3.1). Somit muss nach dem Trigger auf der R-Zacke ein dynamisches Delay geschaltet werden, welches auf die jeweilige $T_{1\rho}$ -Gewichtung angepasst ist und gewährleistet, dass die SL-Präparation unmittelbar vor der Bildakquisition stattfindet. Als Readout kann die Verwendung eines Turbo-Spin-Echos ausgeschlossen werden. Dies wurde zwar in [123] erfolgreich für eine *Ex-vivo*-Dispersionsmessung verwendet, jedoch sind die Repetitionszeiten auf Grund der benötigten Refokussierungspulse für *In-vivo*-Experimente zu lang, da hier die Datenakquisition innerhalb der Diastole zu stark limitiert wird. Somit wird *in vivo* wie in [123–125] ein schneller Gradienten-Echo-Readout eingesetzt.

Eine weitere Problematik der myokardialen $T_{1\rho}$ -Quantifizierung bei Mäusen resultiert aus den relativ kurzen Atemzyklen ($\approx 1.2...1.6$ s). In der Regel stehen nur 3 bis 5 potentielle Herzzyklen pro Atempause zur Verfügung (s. Abb. 3.1). Darüber hinaus ist direkt nach der SL-Präparation mit anschließendem Readout keine longitudinale Magnetisierung für

eine weitere Messung verfügbar. Es muss also eine Wartezeit eingelegt werden, in der die Magnetisierung wieder in den Grundzustand relaxieren kann. Hierdurch kann effektiv nur in jeweils einem Herzzyklus pro Atemzyklus präpariert und gemessen werden, wodurch die Gesamtmesszeit deutlich erhöht wird.

Im Rahmen dieser Arbeit wird ein schnelles $T_{1\rho}$ -Quantifizierungsverfahren vorgestellt, das hochauflösendes $T_{1\rho}$ -Mapping sowie eine Dispersionsquantifizierung im Myokard innerhalb der limitierten Messzeit eines Kleintier-MR-Protokolls ermöglicht. Hierzu wird im Gegensatz zu [123–125] eine radiale k-Raum-Akquisition eingesetzt. Zum einen kann hierdurch eine höhere Robustheit gegenüber Bewegungsartefakten erzielt werden [52], zum anderen wird bei radialen Projektionen bei jedem Readout das k-Raum-Zentrum akquiriert, was für eine Beschleunigung der Bildakquisition benutzt wird [53]. Eine Besonderheit der neuen Technik ist, dass mittels Bloch-Simulationen eine optimale Sortierung radialer Projektionen abhängig von den gewählten Sequenzparametern und geschätzten Relaxationszeiten direkt am MRT-System ermittelt wird. Hierdurch können hohe Flipwinkel und eine radiale KWIC-Filter-Beschleunigung (*k-space weighted image contrast*, KWIC) verwendet werden, wodurch ein gesteigertes Signal-Rausch-Verhältnis und eine effiziente Datenakquisition gewährleistet werden. Die neue Methode wurde in Phantommessungen mit einer konventionellen Radialsequenz und einer Goldstandard-Technik (TSE-Readout) verglichen. Außerdem wurden Messungen an $N=10$ gesunden Mäusen durchgeführt, um die Anwendbarkeit *in vivo* zu testen, und es wurde erstmalig eine quantitative Dispersionsbildgebung des Herzmuskels durchgeführt.

5.2 Methoden

5.2.1 Sequenzdesign

Das Sequenzdiagramm ist schematisch in Abb. 5.2 dargestellt. Die neue, kardiale $T_{1\rho}$ -Sequenz wurde so konzipiert, dass innerhalb einer einzigen Messung eine Serie von $N_{SL} = 8$ $T_{1\rho}$ -gewichteten Bildern mit unterschiedlichen SL-Zeiten aufgenommen werden kann. Das Akquisitionsfenster wird durch ein dynamisches Triggerdelay nach der R-Zacke in der Enddiastole positioniert. Die $T_{1\rho}$ -Präparation erfolgte durch das balancierten SL-Modul [75] in Kombination mit adiabatischen Anregungspulsen (Pulsdauer: 2 ms) [58]. Nach jeder SL-Präparation wurden $NR = 4$ radiale Projektionen durch einen Gradienten-Echo-Readout akquiriert. Für die Akquisition wurden radiale Speichen eingesetzt, deren Projektionswinkel φ Vielfachen des goldenen Winkels entsprechen [127].

$$\varphi_k = k \cdot \frac{2\pi}{1 + \sqrt{5}} \approx k \cdot 111.25^\circ \quad (5.1)$$

Um eine partielle Wiederherstellung der longitudinalen Magnetisierung zwischen den Segmenten (Präparation und Readout) zu gewährleisten, wurde in jedem Atemzyklus nur in jeweils einem Herzzyklus getriggert. Die gesamte Akquisition einer $T_{1\rho}$ -Gewichtung wurde in $N_{seg} = 13$ Segmente mit identischen Präparationsparametern (identische SL-Zeit und SL-Amplitude) unterteilt. Dieser Ablauf wurde für die $T_{1\rho}$ -Quantifizierung mit $N_{SL} = 8$ verschiedenen SL-Zeiten wiederholt. Somit stehen $4 \times 13 = 52$ Projektionen für jede Gewichtung und $52 \times 8 = 416$ Projektionen für die gesamte Quantifizierung zur Verfügung. Die Gesamtmesszeit bei einer Atemfrequenz von 1 Hz beträgt ≈ 1.7 min.

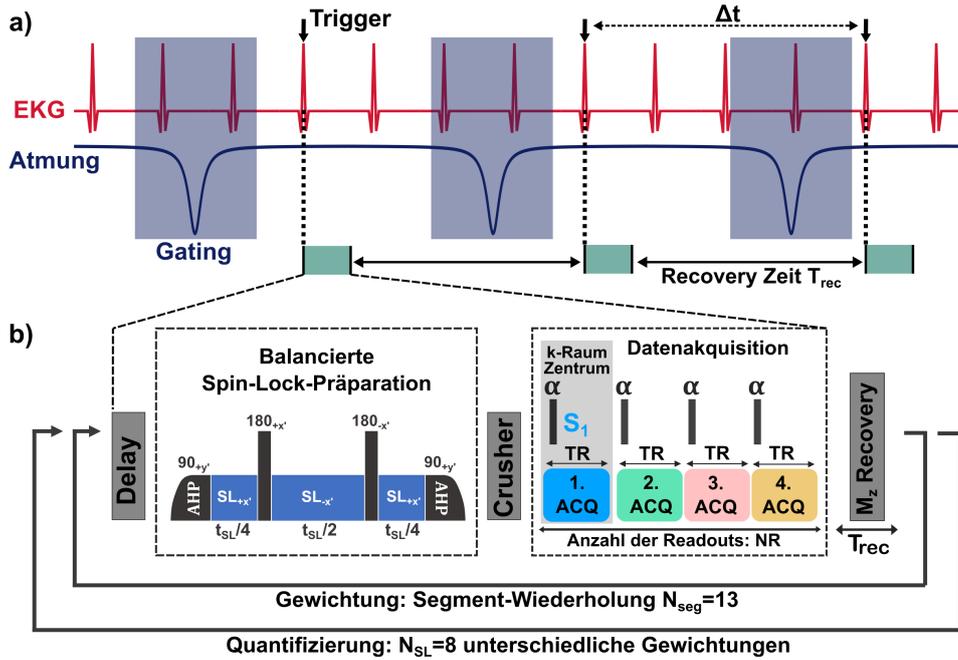


Abbildung 5.2: Schematische Darstellung des Sequenzdiagramms für die myokardiale $T_{1\rho}$ -Quantifizierung im Kleintiermodell. Im Gegensatz zur Cine-Bildgebung wurde zwischen den Atmungs-Flanken (Gating) nur ein Trigger auf der R-Zacke verwendet. Innerhalb dieses Herzzyklus erfolgte sowohl die SL-Präparation als auch die Bildgebung in der Diastole. Für die Bildgebung wurde eine radiale gespoilte Gradienten-Echo-Akquisition verwendet. Die Farben der $NR = 4$ Readouts sind mit der Sortierung der Signal-Plateaus in Abb. 5.4 verknüpft. Nach der Recovery-Zeit $T_{rec} \approx 1.2 \dots 1.6$ s wurde im folgenden Atemzyklus die nächste SL-Präparation und Akquisition durchgeführt. Für die Berechnung einer $T_{1\rho}$ -Karte wurden 13×8 Wiederholungen benötigt.

5.2.2 Konzept der Bloch-Sortierung

Die Grundidee der beschleunigten $T_{1\rho}$ -Quantifizierung beruht auf drei wesentlichen Punkten:

- Erhöhung des SNRs durch die Verwendung hoher Flipwinkel in den Gradienten-Echo-Readouts
- algorithmische Suche nach einem optimalen radialen Abtastschema auf der Grundlage von Bloch-Simulationen
- Bildrekonstruktion von unterabgetasteten Daten unter Verwendung einer KWIC-Filter-Methode [53]

Auf Grund der geringen Anzahl von Akquisitionen pro Atem- bzw. Herzzyklus, muss der Pegel des Messsignals möglichst maximiert werden. Das Maximum der gemittelten Signalintensität \bar{S} wird hierbei erreicht, wenn für die HF-Pulse entsprechend hohe Flipwinkel verwendet werden. Ohne Berücksichtigung von Relaxationseffekten wird der optimale Flipwinkel wie folgt berechnet:

$$\alpha_{opt} = \operatorname{argmax}_{\alpha} [\bar{S}(\alpha)] = \operatorname{argmax}_{\alpha} \left[\sum_{k=1}^{NR=4} \sin(\alpha) \cos(\alpha)^{k-1} \right] = 43.51^{\circ} \quad (5.2)$$

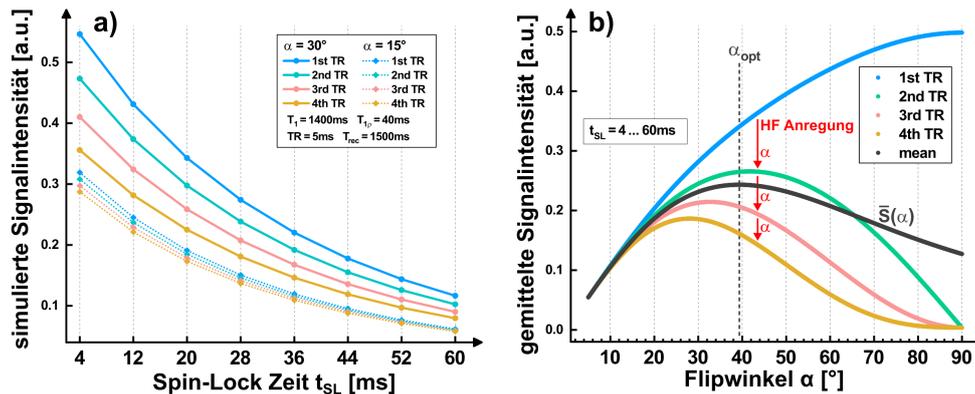


Abbildung 5.3: Maximierung des Messsignals durch Optimierung des Flipwinkels für die radiale Gradienten-Echo-Akquisition. **a)** Bloch-Simulation für zwei beispielhafte Flipwinkel. Bei niedrigen Flipwinkeln unterscheiden sich die Signale der 4 Akquisitionen nur geringfügig. Bei höheren Flipwinkeln tritt eine starke Variation der Signalintensitäten auf. **b)** Die Grafik zeigt das simulierte Signal gemittelt über alle SL-Zeiten als Funktion des Flipwinkels. Für die gewählten Sequenzparameter und die Relaxationszeiten $T_1 = 1400\text{ ms}$ und $T_{1\rho} = 40\text{ ms}$ (typisch für Herzmuskelgewebe) ist der mittlere Signalpegel \bar{S} für $\alpha_{opt} = 39.35^\circ$ maximal.

Bei Berücksichtigung typischer Relaxationszeiten von Herzmuskelgewebe ($T_{1\rho} = 40\text{ ms}$ [123], $T_1 = 1400\text{ ms}$ [128]) und den oben beschriebenen Sequenzparametern ($T_R = 5\text{ ms}$, $t_{SL} = 4 \dots 60\text{ ms}$, $T_{rec} = 1500\text{ ms}$) wird das Signalmaximum bei $\alpha_{opt} = 39.35^\circ$ erreicht. Auf Basis dieser Abschätzung wurde bei allen Messungen ein Flipwinkel $\alpha = 40^\circ$ verwendet. Die Signalmaximierung, welche durch die Verwendung von hohen Flipwinkeln erzielt wird, hat jedoch den Nachteil starker Signalvariationen nach der $T_{1\rho}$ -Präparation (s. Abb. 5.3). Dies führt letztlich zu einer fehlerhaften $T_{1\rho}$ -Gewichtung, wenn alle Projektionen gleichermaßen für die Abtastung des k-Raums verwendet werden. Das Grundkonzept der neuen Methode besteht daher darin, durch eine optimierte Sortierung der goldenen Winkel eine gleichmäßige Variation der Signalintensitäten im k-Raum zu erzeugen. Zu diesem Zweck wurde ein mittels Bloch-Simulationen optimiertes Sortierungsschema entwickelt. Die Signalintensität für jedes Akquisitionsfenster wurde vor der Messung anhand der bekannten Sequenzparameter und geschätzter T_1 - und $T_{1\rho}$ -Werte der untersuchten Probe bzw. des Herzmuskelgewebes durch numerisches Lösen der Bloch-Gleichungen prognostiziert. Hierbei wurden abschnittsweise Lösungen der Bloch-Gleichungen verwendet [129]. Aus den Ergebnissen wurde eine monoton-fallende Sortierung (Bloch-Sortierung) der vorhergesagten Signalpegel für die entsprechenden Akquisitionen generiert (s. Abb. 5.4). Der Projektionswinkel φ wurde für jede radiale Akquisition berechnet, indem benachbarte goldene Winkel (111.25° , 222.50° , 333.75° , ...) mit dem entsprechenden Index N_{BS} der Bloch-Sortierung verknüpft wurden (s. Abb. 5.4c).

$$\varphi_k \approx N_{BS} \cdot 111.25^\circ \quad (5.3)$$

5.2.3 KWIC-Filter-Rekonstruktion

Die Bildrekonstruktion wurde mit einer KWIC-Filter-Technik durchgeführt (Abb. 5.4d). Dabei wird das k-Raum-Zentrum für eine $T_{1\rho}$ -Gewichtung ausschließlich aus dem ersten Readout direkt nach der jeweiligen Präparation abgebildet. Hierdurch wird sichergestellt,

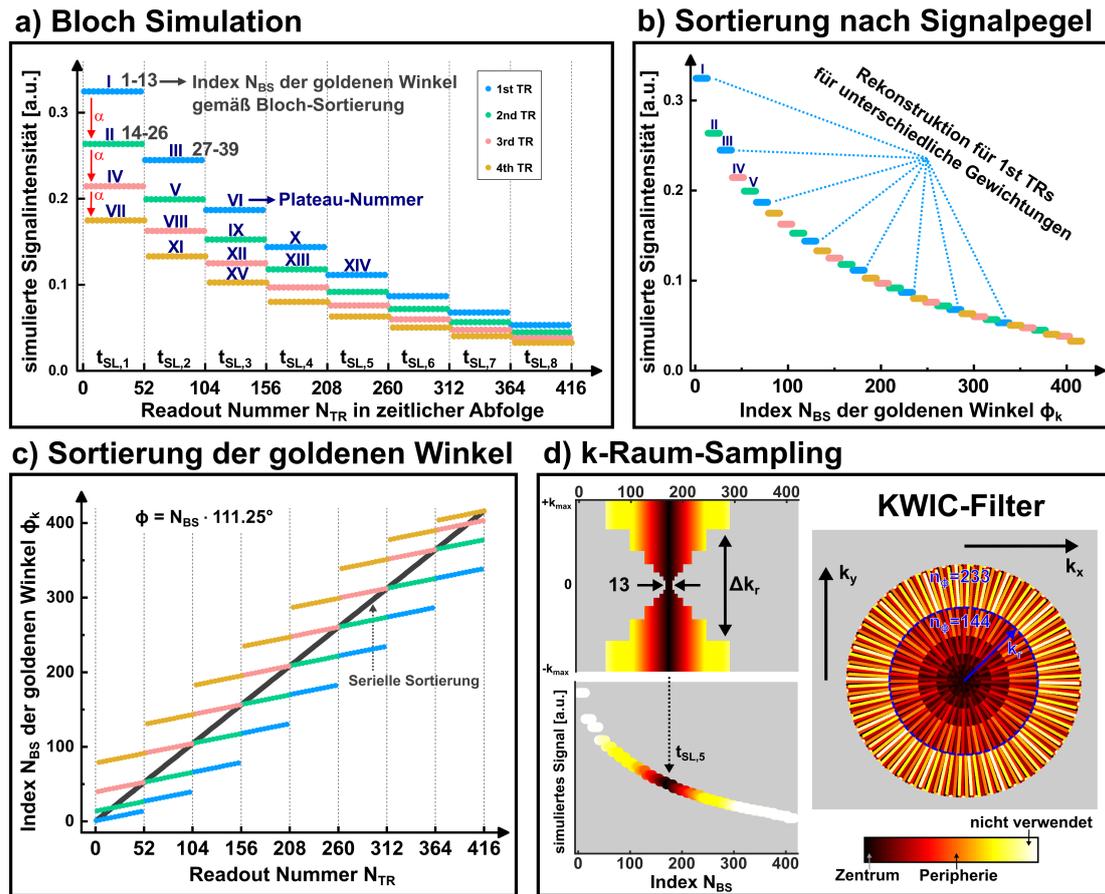


Abbildung 5.4: Konzept der Bloch-Sortierung (a-c) und KWIC-Filter-basierten k-Raum-Abtastung (d). In a) ist die prognostizierte Signalintensität der jeweiligen Akquisitionen in zeitlicher Abfolge aufgetragen. Für die Bloch-Simulation wurden die Werte $T_1 = 1400$ ms, $T_{1\rho} = 40$ ms, $T_R = 5$ ms, $T_{rec} = 1500$ ms, $\alpha = 40^\circ$ und $t_{SL} = 4..60$ ms verwendet. Die Farben der Signal-Plateaus kennzeichnen die verschiedenen Akquisitionsfenster nach der SL-Präparation. Die römischen Zahlen geben den Rang der Plateaus an. Die grauen Zahlen stellen die Indizes der goldenen Winkel der finalen Bloch-Sortierung dar. In b) wurde die Signalintensität gegen die Indizes N_{BS} der goldenen Winkel aufgetragen. Der Verlauf ist im Idealfall monoton fallend. Die Signaländerung zwischen benachbarten, goldenen Winkeln wird somit minimiert. In c) wurde der Index N_{BS} gegen die zeitliche Abfolge der Projektionen aufgetragen. In d) ist das Profil des KWIC-Filters für die Rekonstruktion eines $T_{1\rho}$ -gewichteten Bildes und die entsprechende k-Raum-Abtastung dargestellt. Die Abtastung des k-Raum-Zentrums erfolgt ausschließlich aus den 13 Readouts direkt nach der jeweiligen $T_{1\rho}$ -Präparation. Die k-Raum-Peripherie wird auch mit anderen Gewichtungen gefüllt, um die Unterabtastung zu beheben.

dass der Kontrast des spezifischen, gewichteten Bildes durch die richtige SL-Zeit generiert wird. Da für jede Gewichtung $N_{seg} = 13$ radiale Projektionen zur Verfügung stehen und dies einer Zahl der Fibonacci-Folge entspricht, ist die Abtastdichte in azimuthaler Richtung homogen und es existieren nur zwei unterschiedliche azimuthale Winkelabstände [53, 127]. Auf Grund der Bloch-Sortierung wird die Kontraständerung zwischen benachbarten goldenen Winkeln, welche für die k-Raum-Abtastung verwendet werden, für das k-Raum-Zentrum minimiert. Die k-Raum-Peripherie wurde aus Projektionen unterschiedlicher $T_{1\rho}$ -Gewichtungen abgebildet. Dabei wurde der k-Raum in Ringen von innen nach außen gemäß der Bloch-Sortierung aufgefüllt. In jedem Ring stimmt die Gesamtzahl der Projektionen n_ϕ

mit einer Fibonacci-Zahl (13, 21, 34, 55, ...) überein, um eine homogene Abtastdichte zu gewährleisten. Hierbei muss außerdem sichergestellt werden, dass das Nyquist-Kriterium erfüllt ist (s. Abb. 5.5). Für radiale Projektionen ergeben sich folgende Relationen (vgl.

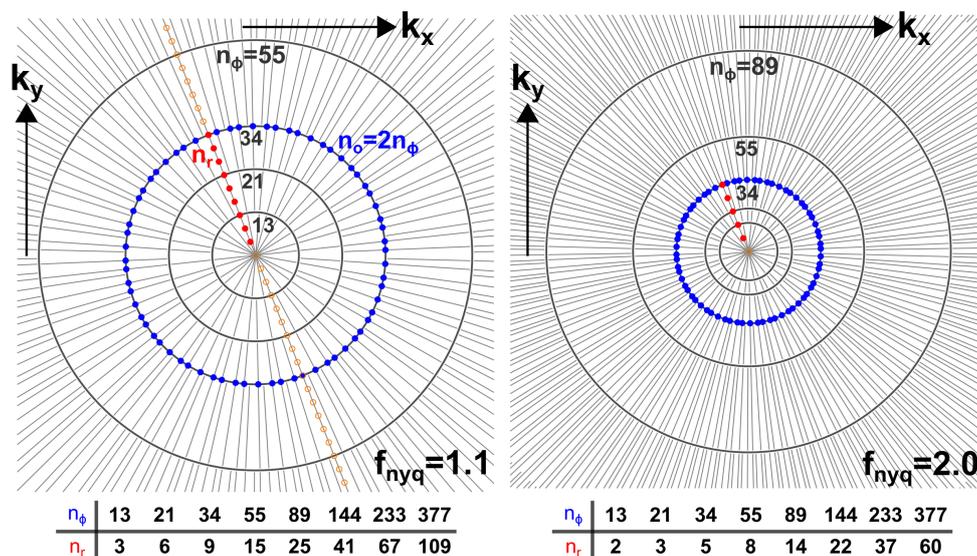


Abbildung 5.5: Abtastung des k -Raums nach Anwendung des KWIC-Filters. Die Grafik illustriert, wie der k -Raum einer $T_{1\rho}$ -Gewichtung aus radialen Projektionen aufgebaut wird. Hierbei muss das Nyquist-Kriterium erfüllt werden. Es wurden beispielhaft die Nyquist-Faktoren $f_{nyq} = 1.1$ und $f_{nyq} = 2.0$ dargestellt. Bei einem höheren Nyquist-Faktor ist der k -Raum zunehmend dichter gefüllt.

Abschnitt 2.3.3):

$$n_o \geq 2\pi n_r \quad n_o = 2n_\phi \quad n_r \leq \frac{1}{\pi} n_\phi \quad (5.4)$$

Dabei ist n_o die Anzahl der akquirierten Datenpunkte entlang eines Rings. Zur sicheren Erfüllung des Nyquist-Kriterium in allen Bereichen und um Rundungsfehler in der Implementierung auszuschließen, wurde ein zusätzlicher Nyquist-Faktor f_{nyq} zu der Bedingung hinzugefügt und die diskrete radiale Ringausdehnung n_r stets durch untere Gaußklammern abgerundet.

$$n_r = \left\lfloor \frac{1}{\pi f_{nyq}} n_\phi \right\rfloor \quad (5.5)$$

Die Rekonstruktion der radialen k -Raum-Daten erfolgte schließlich mit Hilfe der Michigan Image Reconstruction Toolbox (MIRT, University of Michigan, Michigan, USA, [69]) auf Grundlage einer Nonuniform-Fast-Fourier-Transformation (NUFFT) [70].

5.2.4 Validierung im Phantomexperiment

Die neu entwickelte radiale $T_{1\rho}$ -Quantifizierungsmethode wurde zuerst in Phantomexperimenten validiert. Die in Kapitel 4 vorgestellte B-SL Technik wurde hierzu in Kombination mit adiabatischen Anregungspulsen eingesetzt. Alle Messungen wurden am 7T-Hochfeld-MRT in Kombination mit einem 35mm-Quadratur-Birdcage durchgeführt. Das verwendete Phantom bestand aus vier zylindrischen Probenröhrchen mit einem Durchmesser von 17mm und einer Länge von 120mm. Die Röhrchen wurden mit unterschiedlichen BSA-Konzentrationen (10%, 15%, 20%, 25%) befüllt, wodurch $T_{1\rho}$ -Werte im typischen Bereich

biologischen Gewebes erzeugt werden. Das Phantom wurde in einem quadratischen Array angeordnet, welches im Isozentrum des Hauptmagnetfeldes platziert wurde. Bei den Phantomexperimenten wurde die EKG-Triggerung der Sequenz deaktiviert und die Recovery-Zeit auf einen konstanten Wert $T_{rec} = 5000$ ms festgelegt.

Um die Vorteile der Bloch-Sortierung der Projektionswinkel zu belegen, wurde die Bildqualität sowie die Genauigkeit der $T_{1\rho}$ -Quantifizierung mit einem konventionellen Abtastschema verglichen, bei dem eine serielle Sortierung goldener Winkel verwendet wurde (s. Abb. 5.4c). Die übrigen Sequenzparameter wurden für beide Verfahren identisch gewählt: FOV = 38.4×38.4 mm², Schichtdicke = 1.5 mm, gemessene/rekonstruierte Matrix = 128×128 , $T_R = 5$ ms, $T_E = 2$ ms, Bandbreite = 75 kHz, $\alpha = 40^\circ$, $N_R = 4$, $t_{SL} = 4 \dots 102$ ms (8 verschiedene, lineare Abstände), $f_{SL} = 1500$ Hz. Für die Berechnung einer $T_{1\rho}$ -Karte wurden somit $13 \times 8 = 104$ SL-Präparationen verwendet. Für die Bildrekonstruktion wurde jeweils der Nyquist-Faktor $f_{nyq} = 1.1$ verwendet.

Zuerst wurde eine Artefakt- bzw. SNR-Analyse durchgeführt, in der untersucht wurde, wie sich die KWIC-Filter-Rekonstruktion für Bloch-Sortierung und serielle Sortierung auf die Bildqualität auswirkt. Hierzu wurde das SNR für jedes $T_{1\rho}$ -gewichtete Bild berechnet und über alle rekonstruierten Bilder gemittelt. Die einzelnen SNR-Werte wurden aus den Magnitudenbildern unter Verwendung von 4 Signalmasken und einer Rauschmaske (s. Abb. 5.7) berechnet. Das Verhältnis wurde aus dem Mittelwert innerhalb der Signalmasken und der Standardabweichung innerhalb der Rauschmaske gebildet. Darüber hinaus wurde der Determinationskoeffizient R^2 als Maß für die Güte des monoexponentiellen $T_{1\rho}$ -Fits herangezogen.

Zur Validierung der $T_{1\rho}$ -Quantifizierungsgenauigkeit der Bloch-Sortierung wurden pixelweise Vergleiche mit einer kartesischen TSE-Sequenz als Goldstandard-Referenz herangezogen. Die Parameter der TSE-Sequenz wurden soweit möglich identisch zur radialen Sequenz gewählt: FOV = 38.4×38.4 mm², Schichtdicke = 1.5 mm, Matrix = 128×128 , $T_R = 5031.4$ ms (einschließlich $T_{rec} = 5$ s), $T_E = 7$ ms, Bandbreite = 50 kHz, $\alpha = 40^\circ$, Turbofaktor = 4, $t_{SL} = 4 \dots 102$ ms (8 verschiedene, lineare Abstände), $f_{SL} = 1500$ Hz. Die $T_{1\rho}$ -Bildgebung mit der TSE-Referenz erforderte $32 \times 8 = 256$ SL-Präparationen und benötigte somit eine um den Faktor $32 : 13 \approx 2.5$ gesteigerte Gesamtmeszeit.

Es wurde überprüft, welchen Einfluss der gewählte Nyquist-Faktor des KWIC-Filters auf die Bildrekonstruktion und schließlich auf die quantifizierten $T_{1\rho}$ -Werte hat. Hierfür wurden Werte im Bereich $f_{nyq} = 0.5 \dots 2.5$ untersucht. Darüber hinaus wurde die Genauigkeit der $T_{1\rho}$ -Dispersionsquantifizierung überprüft. Hier wurden $T_{1\rho}$ -Karten für 8 verschiedene SL-Amplituden ($f_{SL} = 750 \dots 2500$ Hz, linearer Abstand) gemessen. Es wurden $8 \times 8 \times 13 = 832$ Präparationen für die radiale Sequenz und $8 \times 8 \times 32 = 2048$ Präparationen für die TSE-Sequenz benötigt. Für die Datenanalyse wurden kreisförmige ROIs an den Positionen der vier Probenröhrchen ausgewertet. In diesen ROIs wurden die Quantifizierungsergebnisse pixelweise mit den entsprechenden Werten der TSE-Referenzsequenz verglichen. Die mittlere Quantifizierungsgenauigkeit und ihre Varianz wurden auf Grundlage der 8 Mapping-Experimente bestimmt. Weiterhin wurde die $T_{1\rho}$ -Dispersion anhand eines linearen Dispersionsmodells analysiert.

$$T_{1\rho}(f_{SL}) = T_{1\rho}^0 + m_{1\rho} \cdot f_{SL} \quad (5.6)$$

Die Quantifizierungsgenauigkeit des Dispersionsoffsets $T_{1\rho}(f_{SL} = 0) = T_{1\rho}^0$ und der Dispersionssteigung $m_{1\rho}$ wurde ebenfalls durch eine pixelweise Untersuchung gegenüber der TSE-Referenz für jedes BSA-Röhrchen geprüft.

5.2.5 *In-vivo*-Experimente

Um die Anwendbarkeit der neuen Methode *in vivo* zu überprüfen, wurden Messungen an gesunden Mäusen durchgeführt. $T_{1\rho}$ -Mapping des Myokards wurde bei $N = 10$ Mäusen in einer medialen Kurzsachsenschicht in der Enddiastole durchgeführt. Die weiteren Sequenzparameter wurden ähnlich zu den Phantomexperimenten gewählt: $FOV = 32 \times 32 \text{ mm}^2$, Schichtdicke = 1.5 mm, gemessene/rekonstruierte Matrix = 128×128 , $T_R = 4.7 \text{ ms}$, $T_E = 1.9 \text{ ms}$, Bandbreite = 75 kHz, $\alpha = 40^\circ$, $N_R = 4$, $t_{SL} = 4..60 \text{ ms}$ (8 verschiedene, lineare Abstände), $f_{SL} = 1500 \text{ Hz}$. Die *In-vivo*-Messzeit für eine $T_{1\rho}$ -Karte betrug $\approx 2.5 \text{ min}$. Alle akquirierten $T_{1\rho}$ -Karten wurden in einem linksventrikulären Segmentierungsmodell gemäß der American-Heart-Association (AHA) analysiert [130]. Zur Analyse der Reproduzierbarkeit wurde eine Serie von $n = 10$ $T_{1\rho}$ -Karten mit identischen SL-Amplituden bei einem Tier in direkter Folge aufgenommen. Hierbei wurde ein globales linksventrikuläres ROI ausgewertet und es wurden die mittleren $T_{1\rho}$ -Werte sowie die Standardabweichungen innerhalb des ROIs berechnet. Darüber hinaus wurde bei einem Tier eine detaillierte Analyse der $T_{1\rho}$ -Dispersion durchgeführt. Dazu wurden acht $T_{1\rho}$ -Karten mit unterschiedlichen SL-Amplituden $f_{SL} = 750..2500 \text{ Hz}$ (8 verschiedene, lineare Abstände) aufgenommen. Mit den akquirierten Daten wurden 8 myokardiale $T_{1\rho}$ -Karten und eine quantitative $T_{1\rho}$ -Dispersionssteigungskarte berechnet (Gl. 5.6). Schließlich wurde das Dispersionsverhalten des Herzmuskelgewebes und des linksventrikulären Blutpools untersucht. Die Messzeit des Dispersionsexperimentes betrug insgesamt $\approx 20 \text{ min}$.

5.3 Ergebnisse

5.3.1 Validierung im Phantomexperiment

Die Ergebnisse in Abb. 5.6 zeigen beispielhaft gemessene Signalintensitäten mit steigenden, goldenen Winkeln. Hier ist eine gute Übereinstimmung des Signalverlaufs mit den Vorhersagen der Bloch-Simulation (Abb. 5.4) zu verzeichnen. Im Falle der Bloch-Sortierung wurden die Intensitäten näherungsweise optimal monoton-fallend sortiert (98%). Im Falle der seriellen Sortierung wurden aufgrund der hohen Flipwinkel deutliche Signalvariationen gegenüber der Anordnung der goldenen Winkel beobachtet.

Abbildung 5.7 zeigt die Ergebnisse der Artefakt/SNR-Analyse. Die Bilder zeigen deutlich weniger Artefakte bei Verwendung der optimierten Bloch-Sortierung im Vergleich zur seriellen Sortierung. Die (über alle rekonstruierten $T_{1\rho}$ -gewichteten Bilder) gemittelten SNR-Werte betragen $SNR_{Seriell} = 17.9$ und $SNR_{Bloch} = 39.3$. Dies entspricht einem SNR-Anstieg von 120% bei Verwendung des Bloch-Sortierschemas. Die R^2 -Karte (Abb. 5.7c) zeigt ebenfalls Verbesserungen der Bloch-Sortierung gegenüber der konventionellen seriellen Sortierung. Die mittleren R^2 -Werte wurden zu $R^2_{Seriell} = 0.973$ und $R^2_{Bloch} = 0.999$ bestimmt.

Die resultierenden $T_{1\rho}$ -Karten für beide Sortierschemata sind in Abb. 5.8a dargestellt. Auch hier ist eine verbesserte Bildqualität für die Bloch-Sortierung zu erkennen, da weniger Streifenartefakte in den Phantomen sichtbar sind. Die Ergebnisse zur Untersuchung der $T_{1\rho}$ -Quantifizierung sind in Abb. 5.8b dargestellt. Die Quantifizierungsfehler gegenüber der TSE-Referenz wurden für die einzelnen BSA-Proben durch eine pixelweise Auswertung ermittelt (Tabelle 5.1). Der über alle Phantome gemittelte, relative Fehler betrug $-4.01 \pm 5.57 \%$ (Mittelwert \pm Standardabweichung) für die serielle Sortierung und $-0.17 \pm 2.79 \%$ für die Bloch-Sortierung. Die optimierte Bloch-Sortierung erzielt eine erhebliche Verbesserung der Genauigkeit (+56%) sowie der Präzision (+49%). Bei den ein-

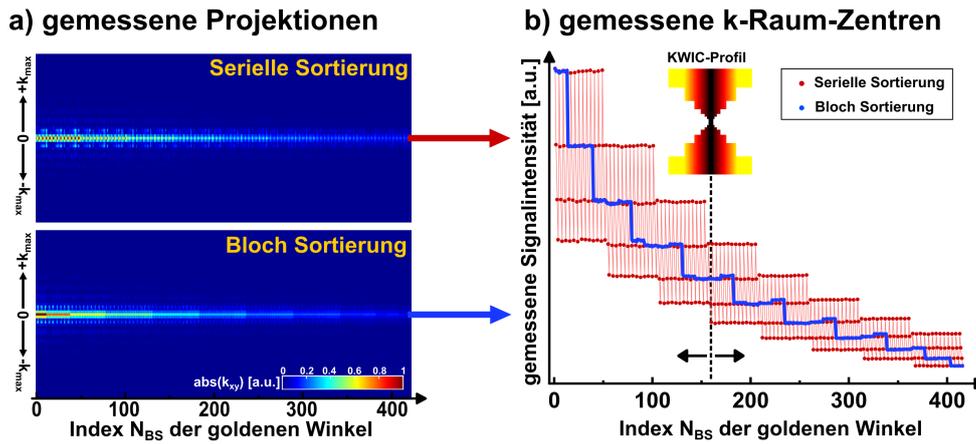


Abbildung 5.6: Vergleich der gemessenen Signalintensitäten für die serielle Sortierung und Bloch-Sortierung im Phantomexperiment. **a)** die k-Raum-Projektionen (absolute Werte) sind als Heatmaps in der Reihenfolge der Projektionswinkeln dargestellt. **b)** die Signalintensitäten der gemessenen k-Raum-Zentren sind gegen die Reihenfolge der goldenen Winkel aufgetragen. Im Falle der Bloch-Sortierung wurde die Änderung des Kontrastes für aufeinanderfolgende, goldene Winkel minimiert. Die mittlere Abweichung von der idealen Sortierung (monoton-fallend) lag bei 2%. Bei der seriellen Sortierung werden hingegen Sprünge der Signalintensität gegenüber der Reihenfolge der goldenen Winkel erzeugt.

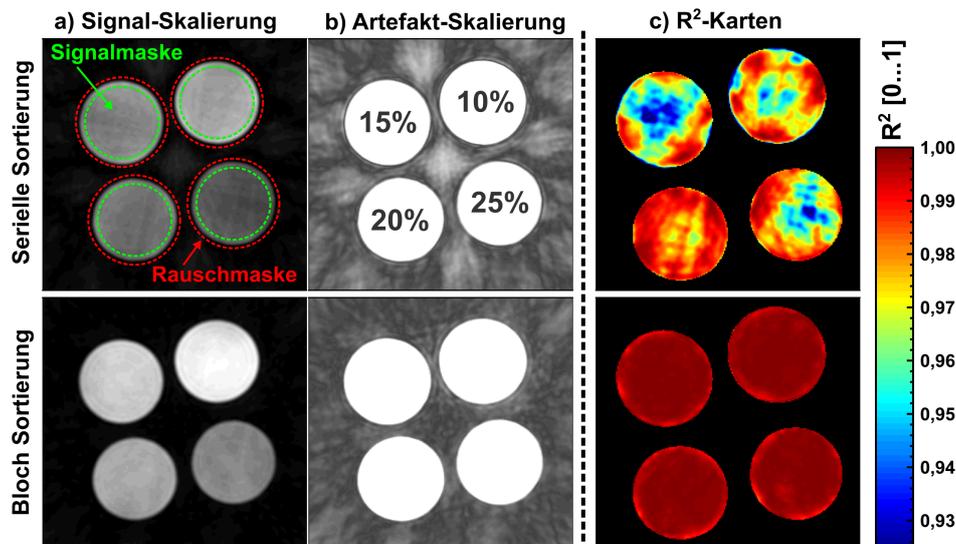


Abbildung 5.7: Artefakt- und SNR-Analyse des neuen, auf Bloch-Simulation basierenden Sampling-Schemas und des konventionellen seriellen Sortierschemas. **a-b)** Vergleich von beispielhaften, $T_{1\rho}$ -gewichteten Bildern der vier BSA-Phantome. **a)** die MR-Bilder sind normal skaliert, **b)** die Skalierung der Bilder wurde angepasst, um Artefakte und Rauschen hervorzuheben. Es ist ersichtlich, dass die Bloch-Sortierung deutlich weniger Artefakte erzeugt als die serielle Sortierung. Die SNR-Werte wurden zu $SNR_{seriell} = 16.7$ und $SNR_{Bloch} = 44.6$ für die präsentierten Bilder ermittelt. **c)** Vergleich der R^2 -Karten. Die R^2 -Werte der Bloch-Sortierung liegen näherungsweise optimal bei $R^2_{seriell} = 0.999$, während die konventionelle Methode niedrigere Werte mit $R^2_{seriell} = 0.973$ generiert.

zelen Proben zeigte die Bloch-Sortierung jedoch die Tendenz, lange $T_{1\rho}$ -Relaxationszeiten leicht zu unterschätzen und kurze Zeiten zu überschätzen (s. Tabelle 5.1). Dies ist eine Konsequenz des verwendeten KWIC-Filters und hängt mit der Wahl des Nyquist-Faktors für die Bildrekonstruktion zusammen. Dies wurde detailliert im Anhang ausgeführt (s. Abschnitt 10.1). Die Wahl des Nyquist-Faktors bestimmt sowohl die Bildqualität als auch die Genauigkeit der Quantifizierung. Zu niedrige Nyquist-Faktoren führen zu starken Unterabtastungsartefakten, während zu hohe Faktoren eine Verwischung der Kanten (*edge blurring*) verursachen. Eine gute Wahl stellt $f_{nyq} = 1.1\dots 1.3$ dar. Hier sind nur geringe Unterabtastungs- bzw. Kantenartefakte erkennbar und die Quantifizierung ist für niedrige bis hohe $T_{1\rho}$ -Werte weitgehend stabil.

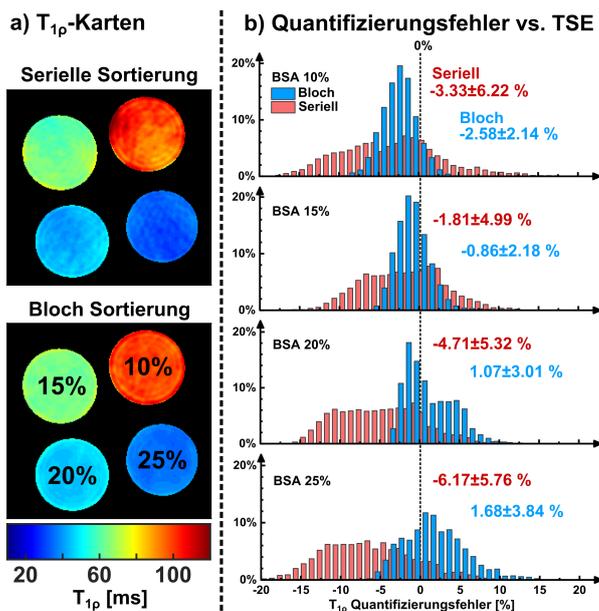


Abbildung 5.8: $T_{1\rho}$ -Quantifizierung mittels serieller Sortierung und Bloch-Sortierung. **a)** Berechnete $T_{1\rho}$ -Karten der vier BSA-Phantome. Die Bildung von Streifen-Artefakten wurden mit der optimierten Bloch-Sortierung deutlich reduziert. **b)** Vergleich der Quantifizierungsfehler gegenüber der TSE-Referenz. Die Genauigkeit und Präzision wurden mittels Bloch-Sortierung für alle Phantome verbessert. Allerdings wurde eine leichte Unterschätzung (niedrige BSA-Konzentrationen) und Überschätzung (hohe BSA-Konzentrationen) der $T_{1\rho}$ -Werte festgestellt.

BSA	$R^2_{\text{Seriell}} [0\dots 1]$	$R^2_{\text{Bloch}} [0\dots 1]$	$\Delta Q_{\text{Seriell}} [\%]$	$\Delta Q_{\text{Bloch}} [\%]$	I	II
10 %	0.974 ± 0.013	0.999 ± 0.001	-3.33 ± 6.22	-2.58 ± 2.14	+23 %	+66 %
15 %	0.962 ± 0.018	0.999 ± 0.001	-1.81 ± 4.99	-0.86 ± 2.18	+52 %	+56 %
20 %	0.986 ± 0.008	0.999 ± 0.001	-4.71 ± 5.32	$+1.07 \pm 3.01$	+77 %	+43 %
25 %	0.969 ± 0.015	0.999 ± 0.001	-6.17 ± 5.76	$+1.68 \pm 3.84$	+73 %	+33 %
Mittel	0.973 ± 0.016	0.999 ± 0.001	-4.01 ± 5.57	-0.17 ± 2.79	+56 %	+49 %

Tabelle 5.1: Vergleich der seriellen Sortierung und der Bloch-Sortierung in den Phantomexperimenten. Es wurden die R^2 -Werte und die Quantifizierungsfehler ΔQ für die einzelnen BSA-Phantome gegenüber der TSE-Referenz ermittelt. Anschließend wurde die Verbesserung der Quantifizierungsgenauigkeit (Spalte I) sowie der Quantifizierungspräzision (Spalte II) der Bloch-Sortierung gegenüber der seriellen Sortierung untersucht. Im Mittel über alle Phantome erzielt die Bloch-Sortierung eine um +56 % verbesserte Genauigkeit und eine um +49 % höhere Präzision der $T_{1\rho}$ -Quantifizierung.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zur $T_{1\rho}$ -Dispersion sind in Abb. 5.9 dargestellt. Die mittleren $T_{1\rho}$ -Werte der vier Proben wurden gegen die SL-Amplitude für radiale Bloch-Sortierung und die aus der TSE-Messung ermittelten Referenzwerte aufgetragen. Der Quantifizierungsfehler wurde für alle SL-Amplituden gemittelt und lag bei $-0.46 \pm 1.84 \%$. In

Abb. 5.9c sind die berechneten Dispersionssteigungskarten $m_{1\rho}$ und Dispersionsoffsetkarten unter Verwendung des linearen Dispersionsmodells dargestellt. Die Ergebnisse der einzelnen BSA-Proben wurden in Tabelle 5.2 zusammengefasst. Für die Dispersionssteigung

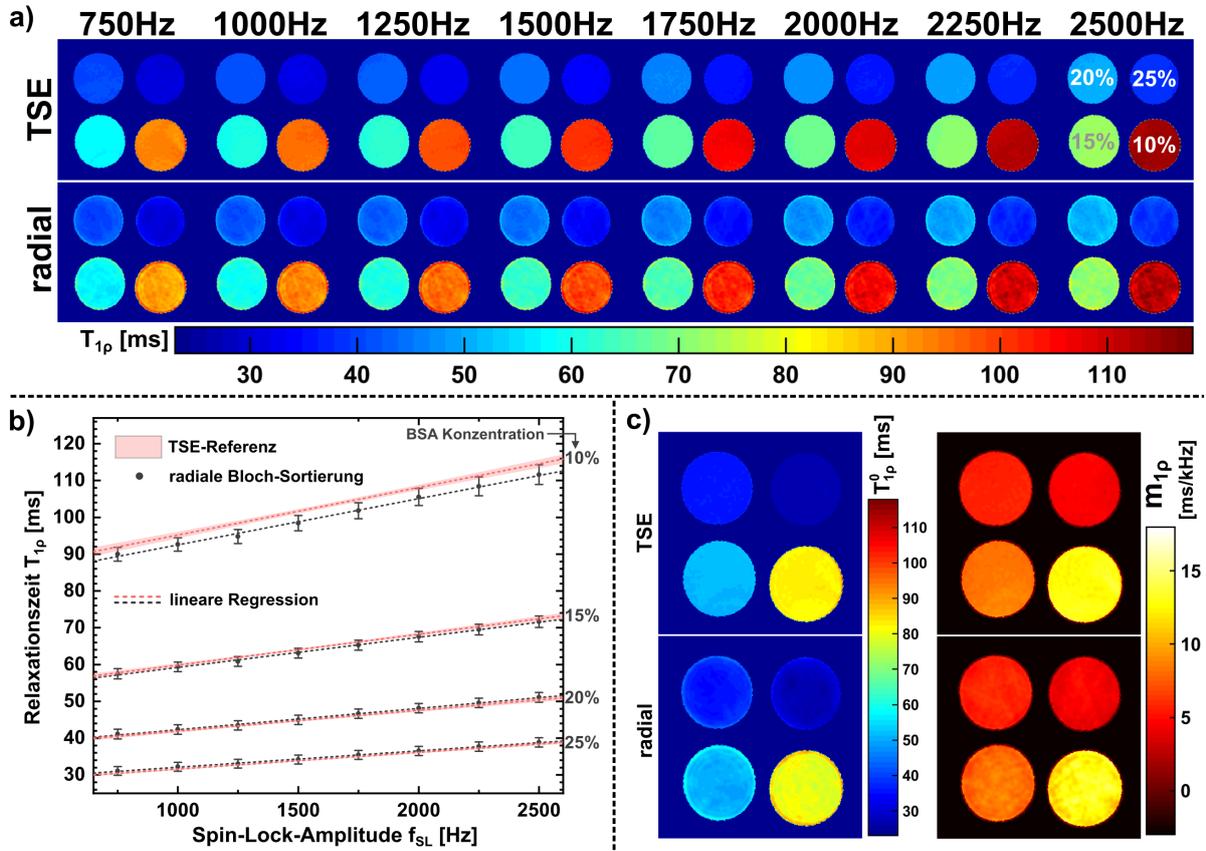


Abbildung 5.9: Vergleich der beschleunigten Radialsequenz (Bloch-Sortierung) mit der kartesischen TSE-Referenz. **a)** $T_{1\rho}$ -Quantifizierung für verschiedener SL-Amplituden (750...2500 Hz). Beide Methoden zeigen deutlich ein Dispersionsverhalten für alle BSA-Proben. **b)** Mittlere $T_{1\rho}$ -Werte und Standardabweichungen in einer ROI-basierten Auswertung. Die gemessenen $T_{1\rho}$ -Werte der neuen Methode stimmen gut mit den Referenz-TSE-Werten überein. **c)** quantitative Dispersionsoffset- und Dispersionssteigungskarten berechnet mit einem linearen Dispersionsmodell. Die Ergebnisse der radialen Bloch-Sortierung und der TSE-Referenzmessungen zeigen eine gute Übereinstimmung.

wurde eine mittlere Abweichung von -1.3% und eine maximale Abweichung von -2.8% festgestellt. Die mittlere Abweichung des Dispersionsoffsets betrug -0.2% und die maximale Abweichung -3.4% . Beim Dispersionsverhalten konnte im Bereich der verwendeten SL-Amplituden eine gute Übereinstimmung mit einem linearen Modell festgestellt werden. Der Determinationskoeffizient der linearen Regression lag bei mindestens 0.993.

5.3.2 *In-vivo*-Experimente

In Abb. 5.10 sind die Ergebnisse der *In-vivo*-Reproduzierbarkeit für myokardiales $T_{1\rho}$ -Mapping in einer Maus dargestellt. Abb. 5.10a zeigt die $n = 10$ sukzessive, akquirierten $T_{1\rho}$ -Karten, die jeweils eine gute Bildqualität aufweisen. Es konnten kaum visuelle Unterschiede in den Karten festgestellt werden. Eine ROI-basierte Analyse des linken Ventrikels

BSA	TSE	radial	Abweichung
Dispersionsoffset $T_{1\rho}^0$ [ms]			
10 %	82.60 ± 0.63	79.81 ± 1.61	-3.4 %
15 %	51.51 ± 0.39	51.03 ± 1.41	-0.9 %
20 %	36.11 ± 0.20	36.50 ± 1.38	+1.1 %
25 %	27.00 ± 0.20	27.63 ± 1.26	+2.3 %
Dispersionssteigung $m_{1\rho}$ [ms kHz⁻¹]			
10 %	12.81 ± 0.35	12.67 ± 0.84	-1.1 %
15 %	8.42 ± 0.26	8.20 ± 0.50	-2.7 %
20 %	5.73 ± 0.13	5.80 ± 0.33	+1.3 %
25 %	4.59 ± 0.16	4.46 ± 0.37	-2.8 %
Determinationskoeffizient R^2 [0...1]			
10 %	0.989 ± 0.004	0.994 ± 0.003	
15 %	0.993 ± 0.003	0.996 ± 0.002	
20 %	0.991 ± 0.004	0.996 ± 0.002	
25 %	0.991 ± 0.004	0.996 ± 0.002	

Tabelle 5.2: Berechnete Dispersionssteigungen $m_{1\rho}$ und Dispersionsoffsets $T_{1\rho}^0$ der vier BSA-Proben für die TSE-Referenzmessung und die radiale Sequenz mit Bloch-Sortierung. Bei beiden Methoden nehmen die gemessenen Werte jeweils mit zunehmender BSA-Konzentration ab. Es wurden weiterhin die prozentuale Abweichung der radialen Sequenz von der TSE-Referenz angegeben. Die hohen R^2 -Werte (> 0.98) belegen eine sehr gute Übereinstimmung der gemessenen $T_{1\rho}$ -Werte mit dem einfachen linearen Dispersionsmodell.

zeigt einen mittleren $T_{1\rho}$ -Wert von 38.52 ms und nur eine geringe Variation der einzelnen Werte mit einer Standardabweichung von ± 0.54 ms. Die in den einzelnen Experimenten beobachtete, maximale Abweichung vom Mittelwert betrug 2.1 %.

Die berechneten $T_{1\rho}$ -Karten der $N = 10$ Mäuse wurden im Anhang präsentiert. Für jede Karte wurde eine Segmentierung des linken Ventrikels nach dem AHA-Modell durchgeführt. Die Ergebnisse der Segmentierung wurden ebenfalls im Anhang tabellarisch aufgelistet und mit physiologischen Parametern ergänzt, die während der Messung erfasst wurden (s. Abschnitt 10.2). Hier betrug der Atemzyklus 1460 ± 154 ms und das RR-Intervall 137.3 ± 5.9 ms im Mittel über alle Tiere. Der globale, linksventrikuläre $T_{1\rho}$ -Wert betrug 39.5 ± 1.2 ms bei $f_{SL} = 1500$ Hz. Leicht erhöhte $T_{1\rho}$ -Werte konnten in den Segmenten 3 (41.7 ± 2.5 ms) und 4 (41.1 ± 2.1 ms) nachgewiesen werden. Der Vergleich mit einer kartesischen Referenzmessung (37.8 ± 3.7 ms) mit der beschleunigten radialen Methode (38.3 ± 3.3 ms) zeigte eine geringe Abweichung von 1.3 %.

Abbildung 5.11 zeigt die Ergebnisse der *In-vivo*-Messungen zur Quantifizierung der $T_{1\rho}$ -Dispersion. Die $T_{1\rho}$ -Karten zeigen eine gute Bildqualität mit geringen Bewegungs-, Fluss- bzw. Rekonstruktionsartefakten. Die $T_{1\rho}$ -Dispersionskarte weist eine diagnostische Bildqualität mit leichter Unschärfe des Endokards und Epikards auf. Dies könnte auf geringfügig variierende Herzphasen in den zugrunde liegenden $T_{1\rho}$ -Karten zurückzuführen sein. Die $T_{1\rho}$ -Dispersionssteigung wurde mit 4.76 ± 0.23 ms kHz⁻¹ innerhalb des linken Ventrikels und 21.57 ± 2.56 ms kHz⁻¹ für den linksventrikulären Blutpool bestimmt. Der Dispersionsoffset konnte mit 32.73 ± 0.36 ms bzw. 48.72 ± 3.41 ms bestimmt werden.

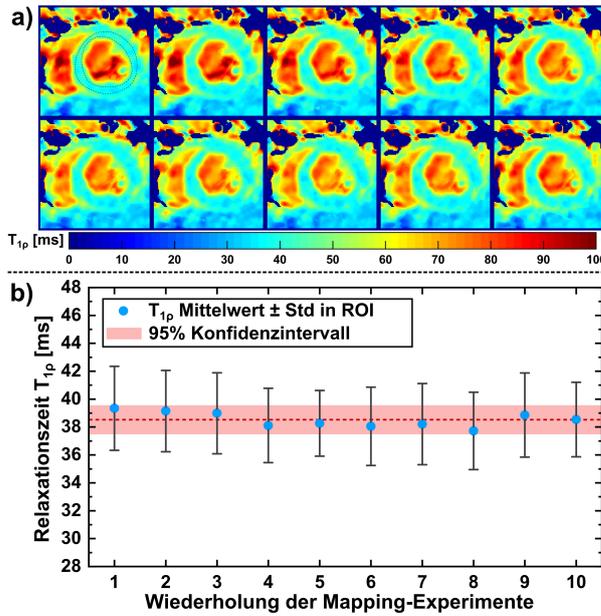


Abbildung 5.10: Ergebnisse zur Validierung der *In-vivo*-Reproduzierbarkeit. **a)** akquirierte $T_{1\rho}$ -Karten (Kurzachsenansicht, isotrope Auflösung 250 µm) eines Tieres in zeitlicher Abfolge mit identischen SL-Amplituden $f_{SL} = 1500$ Hz. Alle $T_{1\rho}$ -Karten zeigen eine vergleichbare Bildqualität mit geringen Bewegungs- oder Flussartefakten. Die gestrichelten Linien kennzeichnen das ROI für die Auswertung des linken Ventrikels. **b)** Mittelwert und Standardabweichung der myokardialen $T_{1\rho}$ -Werte der zehn wiederholten Messungen. Der mittlere $T_{1\rho}$ -Wert wurde zu 38.52 ± 0.54 ms bestimmt.

5.4 Diskussion

Im vorliegenden Kapitel wurde eine schnelle $T_{1\rho}$ -Quantifizierungstechnik für die Untersuchung des Myokards in Kleintiermodellen am Hochfeld-MRT vorgestellt. Die Methode basiert prinzipiell auf drei Konzepten: Signalmaximierung durch Verwendung hoher Flipwinkel, eine beschleunigte, radiale Abtastung durch die optimierte Bloch-Sortierung goldener Winkel und eine KWIC-Filter-Rekonstruktion. Mit diesen Konzepten konnte aus unterabgetasteten Daten (Faktor $32 : 13 \approx 2.5$) eine robuste Akquisition $T_{1\rho}$ -gewichteter Bilder des Herzmuskels erfolgen. Die optimierte Sequenz gewährleistet gegenüber konventionellen Techniken ein verbessertes SNR und reduziert das Auftreten von Streifen-Artefakten, die bei radialer MR-Bildgebung typischerweise auftreten. Durch die Bloch-Sortierung wurde weiterhin sichergestellt, dass eine fehlerhafte $T_{1\rho}$ -Gewichtung weitgehend ausgeschlossen wird. Gegenüber der TSE-Referenz wurde im Vergleich zur seriellen Sortierung goldener Winkel eine höhere Genauigkeit sowie eine höhere Präzision der Quantifizierung nachgewiesen. Der mittlere Quantifizierungsfehler bei Bloch-Sortierung lag in den Phantomexperimenten nur bei $-0.46 \pm 1.84\%$. Jedoch konnten signifikante Quantifizierungsfehler in Phantomen mit höheren Relaxationszeiten beobachtet werden, wobei $T_{1\rho}$ unterschätzt wurde. Hier wurde ein Einfluss des KWIC-Filters durch die Wahl des Nyquist-Faktors festgestellt, der bereits in einem ähnlichen Kontext in [53] diskutiert wurde. Während kleine Nyquist-Faktoren zu deutlichen Unterabtastungsartefakten führen, werden bei zu hohen Faktoren die Bildkontraste zu stark gemischt, wodurch hohe Relaxationszeiten unterschätzt und niedrige Relaxationszeiten überschätzt werden. Eine Wahl von $f_{nyq} \approx 1.1$ wurde hier als Kompromiss zwischen Bildqualität und Quantifizierungsgenauigkeit identifiziert. Hierdurch sind keine systematischen Fehler für den $T_{1\rho}$ -Bereich im myokardialen Gewebe zu erwarten und die Quantifizierung der Dispersion als Steigung wird durch systematische Offsets ebenfalls nur geringfügig beeinflusst. Bei Verwendung moderater Nyquist-Faktoren $f_{nyq} = 1.1 \dots 1.3$ ist der Einfluss des KWIC-Filters auf die Quantifizierung gering ($\pm 0.3\%$) (s. Abschnitt 10.1) und kann im Rahmen der *In-vivo*-Experimente vernachlässigt werden. In den *In-vivo*-Experimenten konnte eine gute Übereinstimmung der gemessenen $T_{1\rho}$ -Werte im linken Ventrikel für verschiedene Tiere beobachtet werden. Die bei $f_{SL} = 1500$ Hz ermit-

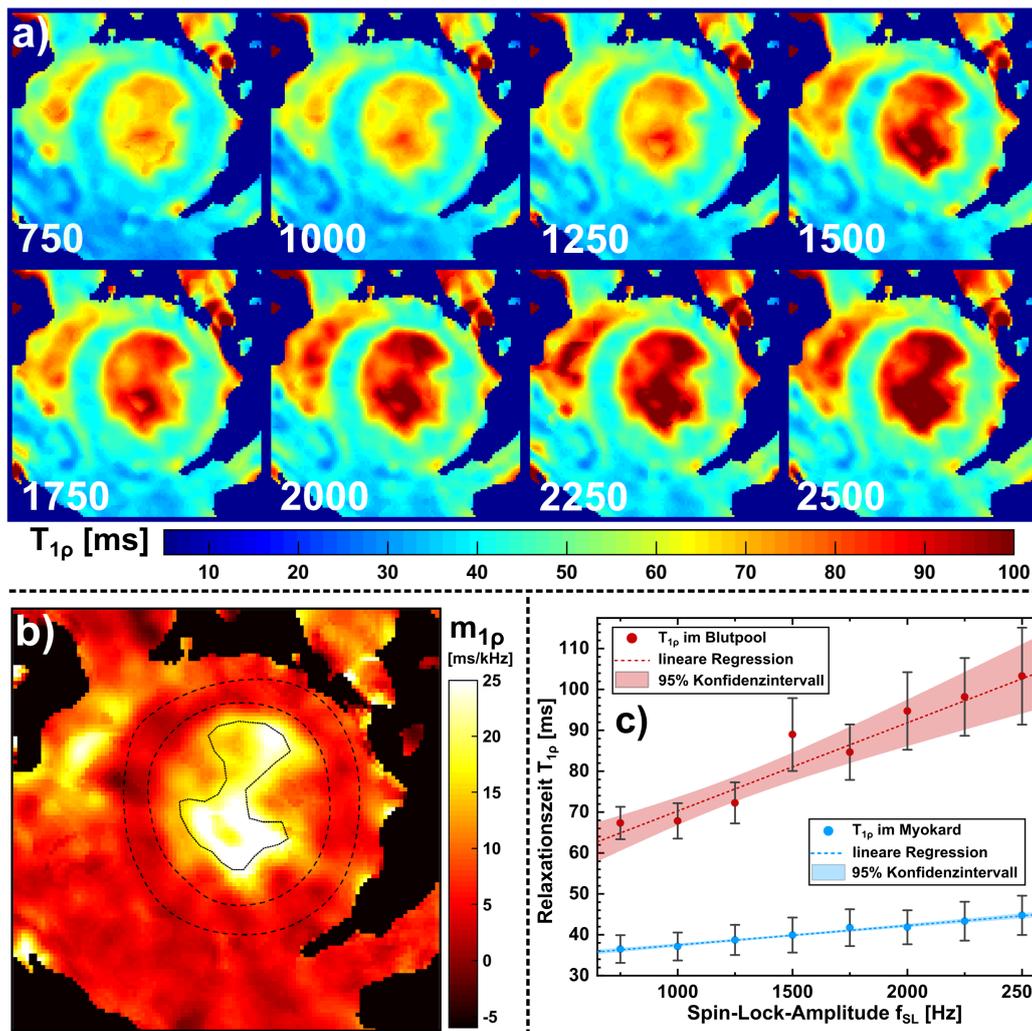


Abbildung 5.11: *In-vivo*- $T_{1\rho}$ -Mapping und $T_{1\rho}$ -Dispersionsquantifizierung (Kurzachsenansicht, isotrope Auflösung $250\ \mu\text{m}$). **a)** $T_{1\rho}$ -Karten bei unterschiedlichen SL-Amplituden $f_{SL} = 750\dots 2500\ \text{Hz}$. Der Anstieg von $T_{1\rho}$ mit zunehmender SL-Amplitude ist deutlich erkennbar. **b)** Myokardiale Dispersionskarte (Steigung). Die gestrichelten Linien kennzeichnen das ROI des linken Ventrikels und den Blutpool. **c)** Analyse des Dispersionsverhaltens von Myokardgewebe und Blut. Die $T_{1\rho}$ -Dispersionssteigungen liegen bei $4.76 \pm 0.23\ \text{ms kHz}^{-1}$ für den LV und $21.57 \pm 2.56\ \text{ms kHz}^{-1}$ für den linksventrikulären Blutpool.

telten Werte lagen zwischen $37.9\ \text{ms}$ und $41.8\ \text{ms}$. Musthafa et al. erzielten Werte im Bereich von $32\dots 38\ \text{ms}$ für $f_{SL} = 1250\ \text{Hz}$ bei $B_0 = 9.4\ \text{T}$ [123]. Die Abweichung könnte durch die $T_{1\rho}$ -Dispersion erklärt werden, da bei abnehmender SL-Amplitude gemäß der Relaxationstheorie kleinere Werte erwartet werden. Jedoch ist ein genauer Vergleich auf Grund der unterschiedlichen Stärken der Hauptmagnetfelder problematisch. Weiterhin konnte bei den meisten Messungen eine hohe Güte der monoexponentiellen $T_{1\rho}$ -Anpassung beobachtet werden. Die Werte im linken Ventrikel betragen im Durchschnitt $R^2 = 0.993$. Die leicht erhöhten Relaxationszeiten in den Segmenten 3 (+5.6%) und 4 (+4.1%) könnten durch partielle Volumeneffekte verursacht worden sein, da in diesen Segmenten reduzierte Wanddicken des Herzmuskels vorliegen. Jedoch können auch radiale Bildgebungsartefakte eine Rolle spielen. Eine vollständig abgetastete, kartesische Messung zeigte eine leicht verbesserte Bildqualität im Vergleich zur beschleunigten, radialen Technik. Die Quantifizierung

in den jeweiligen Segmenten stimmt jedoch gut überein ($1.9 \pm 3.3\%$) und die Abweichung im globalen, linksventrikulären ROI betrug lediglich $+1.3\%$.

Die Reproduzierbarkeitsstudie konnte in aufeinanderfolgenden Messungen eine hohe Übereinstimmung der quantifizierten Werte belegen. Dies ist vor allem für Dispersionsmessungen entscheidend. Durch die mit 2.5 min relativ kurze Messzeit für eine einzelnen $T_{1\rho}$ -Karte, können Dispersionsmessungen mit einer Gesamtmesszeit von ≈ 20 min innerhalb der limitierten Messzeit des *In-vivo*-Protokolls realisiert werden. In dieser Arbeit wurde ein neues Verfahren zur Quantifizierung des Dispersionsverhaltens eingeführt. Die Bestimmung der Dispersionssteigung $m_{1\rho}$ und des Offsets $T_{1\rho}^0$ basiert auf einem Ansatz von Yin et al. [20], in welchem die Differenz $T_{1\rho}^0 - T_{1\rho}(f_{SL})$ als myokardialer Fibrose-Index (mFI) eingesetzt wurde. Die Berechnung einer Steigung bietet jedoch gegenüber einer Differenzmessung den Vorteil, dass das Ergebnis auf den Bereich der gewählten SL-Amplituden normiert wird. Außerdem erhöht die Bestimmung der Dispersionssteigung auf der Grundlage von 8 unabhängigen $T_{1\rho}$ -Karten die Genauigkeit im Vergleich zu der zuvor beschriebenen Methode in [20]. Dennoch muss darauf geachtet werden, dass der lineare Bereich der $T_{1\rho}$ -Dispersion nicht überschritten wird. In [20] wurde der Bereich 0...510 Hz für die Quantifizierung der Dispersion verwendet. In künftigen Studien muss vor allem untersucht werden, welche Bereiche der SL-Amplituden sich am besten für die Berechnung eines nativen Biomarkers myokardialer Fibrose eignen. In diesem Kontext wurden bereits weitere Ansätze für eine nochmals beschleunigte Bestimmung der Dispersion entwickelt. Hierbei wurde untersucht, ob über die Aufnahme einer einzigen $T_{1\rho}$ -Referenzkarte und eine anschließende Akquisition dispersionsgewichteter Bilder eine Dispersionsquantifizierung erfolgen kann. In diesem Fall könnte der Messaufwand von $N_{fSL} \times N_{tSL}$ auf $N_{fSL} + N_{tSL}$ reduziert werden. Im Fall von $N_{fSL} = N_{tSL} = 8$ Messungen entspricht dies einer Beschleunigung um einen Faktor $(8 \times 8)/(8+8) = 4$. Dieses Konzept wurde bereits erprobt und als synthetische Dispersionsrekonstruktion in [95–97] vorgestellt. Hierbei wurden im Myokard Messzeiten von ≈ 3.5 min erreicht. Die Ergebnisse dieser ersten Proof-of-Concept-Experimente wurden im Anhang beschrieben (s. Abschnitt 10.3).

5.5 Fazit

In diesem Kapitel wurde eine Technik für die myokardiale $T_{1\rho}$ -Quantifizierung im Kleintiermodell am 7T Hochfeld-MRT präsentiert. Durch die Verknüpfung der in Kapitel 4 eingeführten, balancierten SL-Präparation mit schnellen, radialen Gradientenecho-Readouts konnte eine robuste Quantifizierung des linken Ventrikels erzielt werden. Weiterhin wurde über die speziell konzipierte Bloch-Sortierung sowie mittels KWIC-Filter-Rekonstruktion eine deutliche Beschleunigung des Verfahrens erzielt, wodurch eine Anwendung in einem Kleintierprotokoll ermöglicht wird und auch eine quantitative Vermessung der $T_{1\rho}$ -Dispersion realisierbar ist.

KAPITEL

6

ENTWICKLUNG DES $T_{1\rho}^*$ -FORMALISMUS UND ATMUNGSKORREKTUR

Im folgenden Kapitel wird der Einfluss physiologischer Parameter auf die myokardiale $T_{1\rho}$ -Quantifizierung untersucht. Auf Grund des speziellen, sequentiellen Ablaufs der in Kapitel 5 neu vorgestellten, radialen Quantifizierungstechnik in Kombination mit dem prospektiven Trigger wird primär der Einfluss der atmungsabhängigen Recovery-Zeit T_{rec} überprüft. Es wird nachgewiesen, dass *in vivo* effektiv eine Relaxationszeit $T_{1\rho}^*$ beobachtet wird, die systematisch vom tatsächlichen Wert $T_{1\rho}$ abweicht. Anschließend wird über einen neuen $T_{1\rho}^*$ -Formalismus ein Korrekturmodell entwickelt, welches die $T_{1\rho}$ -Quantifizierung vom Einfluss der Atmung weitgehend entkoppelt. Dieses Verfahren wurde in [131] veröffentlicht und auf wissenschaftlichen Konferenzen präsentiert [132–134]. Abbildungen der eigenen Originalarbeit [131] wurden im folgenden Kapitel zum Teil in abgeänderter Form übernommen.

6.1 Hintergrund

Wie bereits im vorherigen Kapitel ausgeführt wurde, stellen physiologische Parameter im Kleintiermodell eine große Herausforderung für die $T_{1\rho}$ -basierte Bildgebung des Myokards dar. In Konsequenz muss ein aufwendiges, prospektives Triggerverfahren entwickelt und angewendet werden, um eine stabile Bildgebung in der Enddiastole des Herzzyklus zu erreichen. Die prinzipiellen Eigenschaften einer globalen $T_{1\rho}$ -Präparation erfordern weiterhin, dass zwischen den Akquisitionen Pausen eingelegt werden, um einen Wiederaufbau (Recovery durch T_1 -Relaxation) der longitudinalen Magnetisierung zu gewährleisten. Dieser Wiederaufbau ist jedoch lediglich partiell und hängt auf Grund des prospektiven Triggers primär von der Atemfrequenz ab. Hierdurch ist die Hypothese naheliegend, dass eine Beeinflussung des quantifizierten $T_{1\rho}$ -Wertes resultierend aus der atmungsabhängigen Recovery-Zeit T_{rec} , der Relaxationszeit T_1 des Myokards sowie der verwendeten Sequenzparameter

stattfindet. In den zuvor veröffentlichten Arbeiten zur myokardialen $T_{1\rho}$ -Quantifizierung [94, 123–126] wurde der Einfluss des Readouts vernachlässigt und eine Korrelation von $T_{1\rho}$ mit der Atmung nicht untersucht.

In diesem Kapitel wird gezeigt, dass effektiv ein Wert, der im Folgenden als $T_{1\rho}^*$ bezeichnet wird, unter *In-vivo*-Bedingungen gemessen wird, wenn ein mono-exponentielles Modell zur Quantifizierung herangezogen wird. Anschließend wird eine formale Beschreibung des $T_{1\rho}^*$ -Relaxationspfades eingeführt und so die Bestimmung des tatsächlichen $T_{1\rho}$ -Wertes ermöglicht. Die Bezeichnung $T_{1\rho}^*$ wurde in Anlehnung an den T_1 -Relaxationspfad gewählt, der ebenfalls durch Sequenzparameter und Timings beeinflusst wird [135]. Der neue Formalismus wurde in Simulationen und Phantomexperimenten validiert und anschließend *in vivo* im Kleintiermodell für eine Atmungskorrektur erprobt.

6.2 Theorie

Potentielle Fehler der $T_{1\rho}$ -Quantifizierung werden in erster Linie durch die Anfälligkeit der SL-Präparation erwartet und durch Kompensationsverfahren präventiv reduziert [24, 75]. Der Einfluss der Readouts einer beschleunigten Bildakquisition wurde im Vergleich zum Präparationseinfluss bisher nur in geringem Umfang untersucht [15, 60, 129]. Im Kontext der Kardio-MRT werden in der Regel nach jeder SL-Präparation mehrere Gradientenechos während einer transienten Signalentwicklung in Richtung des Gleichgewichtszustands akquiriert [94, 123–125]. Eine analytische Beschreibung des gemessenen Signals wurde jedoch nur für den Fall von $N_R = 1$ Akquisitionen nach jeder Präparation abgeleitet [15]. Der allgemeine Fall $N_R \geq 1$ mehrerer Gradientenechos kann jedoch durch abschnittsweises Lösen der Bloch-Gleichungen - wie im Folgenden aufgezeigt wird - analytisch exakt beschrieben werden. Die transiente Entwicklung der longitudinalen Magnetisierung $M_z[n]$ in einem HF-Pulszug wird durch die folgende Rekursion beschrieben: [129]

$$M_z[n] = \begin{cases} M_{z,1}, & n = 1 \\ M_0 - (M_0 - c \cdot M_z[n-1]) \cdot e_1, & n > 1 \end{cases} \quad (6.1)$$

Hierbei ist $e_1 = \exp[-T_R/T_1]$, $c = \cos[\alpha]$ und n repräsentiert den n -ten HF-Puls mit Flipwinkel α . Außerdem ist zu berücksichtigen, dass die $T_{1\rho}$ -Präparation unmittelbar vor dem ersten Readout erfolgt und dass durch die Recovery-Zeit T_{rec} eine partielle Wiederherstellung der longitudinalen Magnetisierung nach dem letzten Readout erreicht wird. Infolgedessen erreicht M_z nach mehreren Wiederholungen des Experiments einen Gleichgewichtszustand (*Steady State*) M_z^{SS} , der vor jedem Readout variiert (s. Abb. 6.1a). Der Steady-State-Wert für den ersten Readout kann durch folgende Bedingung beschrieben werden:

$$M_z^{SS}[1] = M_{z,1} = (M_0 - (M_0 - c \cdot M_z[N_R + 1]) \cdot e_2) \cdot e_3 \quad (6.2)$$

Hierbei ist $e_2 = \exp[-T_{rec}/T_1]$ und $e_3 = \exp[-t_{SL}/T_{1\rho}]$. Dieses Rekursionsproblem konnte mit Hilfe einer Algebra-Software (Wolfram Mathematica 11.0, Wolfram Research, Champaign, USA) allgemein gelöst und in eine explizite Form gebracht werden. Der analytische Beweis hierzu wurde im Anhang von [131] veröffentlicht. Der Steady-State-Wert des ersten Readouts kann wie folgt notiert werden:

$$M_z^{SS}[1] = M_0 \frac{e_3}{1 - c^{N_R} e_1^{N_R} e_2 e_3} \cdot \left[1 - e_1 e_2 + e_2 \sum_{k=1}^{N_R-1} c^k (e_1^k - e_1^{k+1}) \right] \quad (6.3)$$

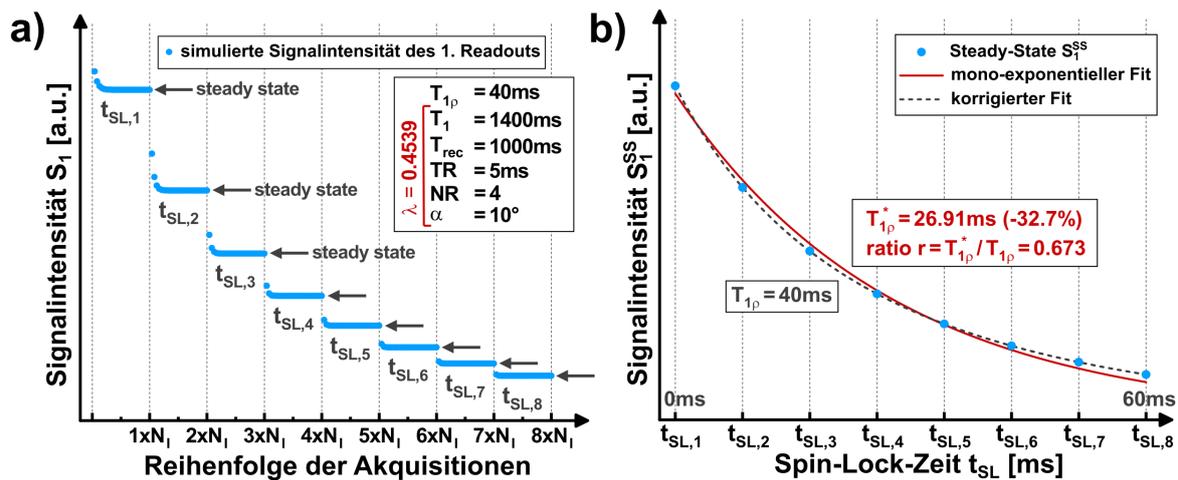


Abbildung 6.1: Bloch-Simulation des Messsignals bei $T_{1\rho}^*$ -Relaxation. In **a)** wird das Erreichen des Steady-States des ersten Readouts für unterschiedliche SL-Zeiten veranschaulicht. Typischerweise werden nur 3 bis 4 Repetitionen benötigt, um den Steady-State zu erreichen. In **b)** wird die fehlerhafte Quantifizierung bei Verwendung des mono-exponentiellen Modells für die Steady-State-Signale $S_1^{SS}(t_{SL})$ aufgezeigt. Der effektiv gemessene Wert $T_{1\rho}^*$ unterschätzt den tatsächlichen Wert $T_{1\rho}$ in diesem Fall um -32.7% .

Die Steady-State-Lösungen für die verbleibenden Readouts können mit Hilfe von Gleichung 6.1 und der Lösung $M_z^{SS}[1]$ des ersten Readouts ermittelt werden. Damit liegt eine vollständige Lösung des Rekursionsproblems vor. Die transversale Magnetisierung wird anschließend wie folgt beschrieben:

$$M_{xy}^{SS}[n] = M_z^{SS}[n] \cdot \sin[\alpha] \cdot e^{-TE/T_2^*} \quad (6.4)$$

Da die Akquisition des k-Raum-Zentrums im ersten Readout erfolgt, wird hier der $T_{1\rho}$ -Kontrast maßgeblich generiert. Daher wird die Beschreibung des Messsignals S_1^{SS} des ersten Readouts als neue Signalgleichung für die $T_{1\rho}$ -Quantifizierung herangezogen:

$$S_1^{SS}(t_{SL}) = S_0 \cdot \left(e^{\frac{t_{SL}}{T_{1\rho}^*}} - \lambda \right)^{-1} \quad (6.5)$$

Für diese Notation wurden die folgenden Abkürzungen verwendet:

$$\begin{aligned} \lambda &= c^{N_R} \cdot e_1^{N_R} \cdot e_2 = \cos[\alpha]^{N_R} \cdot \exp[-N_R T_R/T_1] \cdot \exp[-T_{rec}/T_1] \\ S_0 &= \Lambda(T_1, T_{rec}, T_R, N_R, \alpha) \cdot \tilde{S}_0 \quad \text{mit} \quad \tilde{S}_0 \propto M_0 \cdot \sin[\alpha] \cdot e^{-TE/T_2^*} \\ \Lambda(T_1, T_{rec}, T_R, N_R, \alpha) &= 1 - e_1 e_2 + e_2 \sum_{k=1}^{N_R-1} c^k \left(e_1^k - e_1^{k+1} \right) \end{aligned} \quad (6.6)$$

Hierbei wurde die Signalgleichung so weit wie möglich vereinfacht. Alle Terme, die nicht explizit von der SL-Zeit abhängen, wurden in S_0 oder λ zusammengefasst. Im Falle von $N_R = 1$ ist der Ausdruck äquivalent zur Signalgleichung in [15]. Der Einfluss der Readouts auf den Signalverlauf lässt sich vollständig durch den dimensionslosen Parameter λ angeben, der im Bereich von $0 \dots 1$ liegt. Der Signalverlauf entspricht im Allgemeinen keiner mono-exponentiellen Funktion. Der Ausdruck zeigt, dass der Relaxationspfad, der in dieser Arbeit als $T_{1\rho}^*$ bezeichnet wird, von T_1 und den Sequenzparametern (Recovery-Zeit T_{rec} ,

Repetitionszeit T_R , Anzahl der Readouts N_R , Flipwinkel α) beeinflusst wird. Wenn eine einfache mono-exponentielle Funktion

$$S(t_{SL}) = S_0 \cdot e^{\frac{-t_{SL}}{T_{1\rho}^*}} \quad (6.7)$$

als Modell für die $T_{1\rho}$ -Bestimmung verwendet wird, treten erhebliche Quantifizierungsfehler auf, da systematisch unterschätzte Werte $T_{1\rho}^{\text{fit}} = T_{1\rho}^*$ als Ergebnis ermittelt werden. Dies wurde beispielhaft in Abb. 6.1b durch simulierte Datensätze mit realistischen Sequenzparametern veranschaulicht.

6.3 Methoden

In der vorliegenden Arbeit wird die korrigierte $T_{1\rho}$ -Quantifizierung auf der Grundlage der neuen Signalgleichung (Gl. 6.5) mit dem konventionellen, mono-exponentiellen Modell anhand von Simulationen sowie einer Phantom- und einer *In-vivo*-Studie verglichen. Zunächst wurde die Signalakquisition mithilfe der Lösung von Bloch-Gleichungen simuliert, um die Quantifizierungsfehler in verschiedenen Szenarien vorherzusagen. Anschließend wurde die Korrekturtechnik in Phantomexperimenten validiert. Schließlich wurde die Methode *in vivo* für myokardiales $T_{1\rho}$ -Mapping unter freier Atmung bei Mäusen getestet.

6.3.1 Simulation von Quantifizierungsfehlern

In diesem Abschnitt wird der Einfluss der Sequenzparameter auf die $T_{1\rho}$ -Quantifizierung untersucht. Die Steady-State-Magnetisierung M_1^{SS} wurde numerisch simuliert, indem Bloch-Gleichungen in Matlab mit realistischen Parametern ($T_{1\rho} = 40$ ms, $T_R = 5$ ms, $N_R = 4$, $\alpha = 40^\circ$) für myokardiales $T_{1\rho}$ -Mapping bei Kleintieren gelöst wurden. Der Einfluss der Recovery-Zeit T_{rec} und der Relaxationszeit T_1 wurde hierbei ausführlich untersucht, da diese Parameter im *In-vivo*-Experiment variabel sind. Für jede Kombination der Parameter $T_{rec} = 0.01 \dots 10$ s und $T_1 = 0.05 \dots 5$ s (250×250 logarithmisch variierende Werte) wurde das simulierte Signal unter Annahme des mono-exponentiellen Modells gefittet, um den Zusammenhang mit dem unterschätzten Ergebnis $T_{1\rho}^*$ abzubilden. Außerdem wurde die Fehleranfälligkeit der korrigierten $T_{1\rho}$ -Quantifizierung auf Grundlage der neuen Signalgleichung (Gl. 6.5) untersucht. Es wurde davon ausgegangen, dass die Werte T_1 , T_{rec} und α , die für die Quantifizierung erforderlich sind, nicht exakt bekannt sind. Die Simulation basiert auf normalverteilten Zufallszahlen. In 10^6 Durchläufen wurden jeweils 3 unabhängige Zufallszahlen für T_1 , T_{rec} und α mit einer Standardabweichung von $\pm 5\%$ generiert. Der resultierende $T_{1\rho}$ -Wert wurde für jedes Tripletts ermittelt und es wurde die Abweichung vom wahren Wert $T_{1\rho} = 40$ ms bestimmt.

6.3.2 Validierung im Phantomexperiment

Als Phantom wurden drei BSA-Proberöhrchen mit Konzentrationen 15%, 20% und 25% verwendet. In allen Experimenten wurde die $T_{1\rho}$ -Präparation durch balanciertes Spin-Locking in Kombination mit adiabatischen Anregungspulsen durchgeführt. Im Gegensatz zur *In-vivo*-Sequenz wurden kartesische Gradientenecho-Readouts verwendet. Für die Akquisition des k-Raum-Zentrums wurde der erste von $N_R = 4$ Readouts nach der Präparation gewählt, während die k-Raum-Peripherie mit den restlichen Readouts akquiriert wurde (*centric encoding*). Für jede berechnete Relaxationszeitkarte wurden 8 $T_{1\rho}$ -

gewichtete Bilder mit $t_{SL} = 4...95$ ms (lineare Abstände) aufgenommen. Um den korrigierten $T_{1\rho}$ -Formalismus zu validieren, wurden Karten mit 15 verschiedenen Recovery-Zeiten $T_{rec} = 0.5...10$ s (logarithmische Abstände) aufgenommen. Die T_1 -Werte für die Korrektur wurden mit einer IRSF-Sequenz (*inversion-recovery-snapshot-flash*) ermittelt [136]. Die Ergebnisse der korrigierten $T_{1\rho}$ -Werte wurden mit dem mono-exponentiellen Modell für jedes Phantom in einer ROI-basierten Auswertung verglichen. Dabei wurden auch die R^2 -Werte analysiert, welche für die verschiedenen Modelle erzielt wurden. Für die korrigierte Anpassung wurden für jedes Phantom die mittleren T_1 -Werte in den jeweiligen ROIs verwendet. Mit Ausnahme von T_{rec} wurden die übrigen Sequenzparameter konstant gehalten: $T_R = 5$ ms, $T_E = 2$ ms, $\alpha = 40^\circ$, $f_{SL} = 1500$ Hz, Matrix 128×96 , FOV 41.6×31.2 mm und Schichtdicke 1.5 mm.

6.3.3 *In-vivo*-Experimente

Die Anwendbarkeit der korrigierten Signalgleichung wurde *in vivo* durch Messungen an Mäusen validiert. Dazu wurden $n = 14$ gesunde Mäuse in Bauchlage gemessen. Nach standardmäßiger Schichtplanung wurde die $T_{1\rho}$ -Messung in einem mittelventrikulären Kurzachsenschnitt durchgeführt. Im Gegensatz zum Phantomexperiment wurde eine beschleunigte Datenakquisition mit radialen Gradientenechos und dem in Kapitel 5 vorgestellten KWIC-Filter-Verfahren verwendet. Die Recovery-Zeit T_{rec} wurde *in vivo* durch den Atemzyklus der Mäuse unter freier Atmung vorgegeben. Bei zwei Tieren wurden jeweils 10 $T_{1\rho}$ -Karten in direkter Folge aufgenommen, wobei Variationen von T_{rec} beobachtet wurden. Dabei wurde bei Tier I eine große Variabilität des Atmungszyklus beobachtet ($T_{rec} \approx 1000...1700$ ms), während bei Tier II nur ein geringer Drift auftrat ($T_{rec} \approx 1300...1600$ ms). Bei den übrigen Tieren wurden bis zu 5 Wiederholungen der $T_{1\rho}$ -Quantifizierung durchgeführt, so dass sich insgesamt $N = 44$ Datensätze mit natürlich variierendem T_{rec} ergeben.

Die Ergebnisse der mono-exponentiellen Anpassung wurden mit den Ergebnissen der korrigierten Anpassung in identischen ROIs im linken Ventrikel verglichen. Es wurde untersucht, ob eine Korrelation mit der atmungsabhängigen Recovery-Zeit vorliegt. Die beiden Tiere mit 10 Durchläufen wurden einzeln ausgewertet. Für die korrigierte Anpassung wurden die mittleren T_1 -Werte in den jeweiligen ROIs verwendet, die durch myokardiale T_1 -Quantifizierung mit einer retrospektiv getriggerten IRSF-Sequenz ermittelt wurden [136]. Für die globale Auswertung der $N = 44$ Datensätze bei $n = 14$ verschiedenen Tieren wurde ein geschätzter T_1 -Wert von 1400 ms für die Korrektur herangezogen. Um den Einfluss der T_1 -Schätzung zu ermitteln, wurde die Auswertung für $\Delta T_1 = \pm 100$ ms wiederholt.

Bei der Durchführung der korrigierten $T_{1\rho}$ -Bestimmung wurde berücksichtigt, dass T_{rec} für jede $T_{1\rho}$ -Gewichtung unterschiedlich ist (s. Abb. 6.4a und 6.4b). Die Recovery-Zeit wurde aus den elektronisch aufgezeichneten Triggerzeitstempeln berechnet:

$$T_{rec}(t_{SL}) = \bar{\Delta}t(t_{SL}) - N_R \cdot T_R - t_{SL} - 8 \text{ ms} \quad (6.8)$$

Hierbei ist $\bar{\Delta}t$ die gemittelte Zeitdifferenz zwischen den Zeitstempeln für die jeweilige SL-Zeit und 8 ms ist aus konstanten Timings der SL-Präparation (Anregungspulse, Refokussierungspulse, Crusher-Gradienten) zusammengesetzt. Aufgrund der Abhängigkeit $T_{rec}(t_{SL})$ und möglicher Atemdrifts ist zu berücksichtigen, dass der Parameter Λ (Gl. 6.6) variabel ist, wodurch die Fit-Funktion einen zusätzlichen Vorfaktor in Abhängigkeit von t_{SL} aufweist. Die weiteren *in vivo* Sequenzparameter wurden ähnlich zu den Phantomexperimenten gewählt: $T_R = 4.43$ ms, $T_E = 1.85$ ms, $\alpha = 40^\circ$, $f_{SL} = 1500$ Hz, Matrix 128×128 , FOV 32×32 mm und Schichtdicke 1.5 mm.

6.4 Ergebnisse

6.4.1 Simulation von Quantifizierungsfehlern

Die Ergebnisse der Simulation sind in Abb. 6.1 und 6.2 dargestellt. In 6.1a und 6.1b wurde

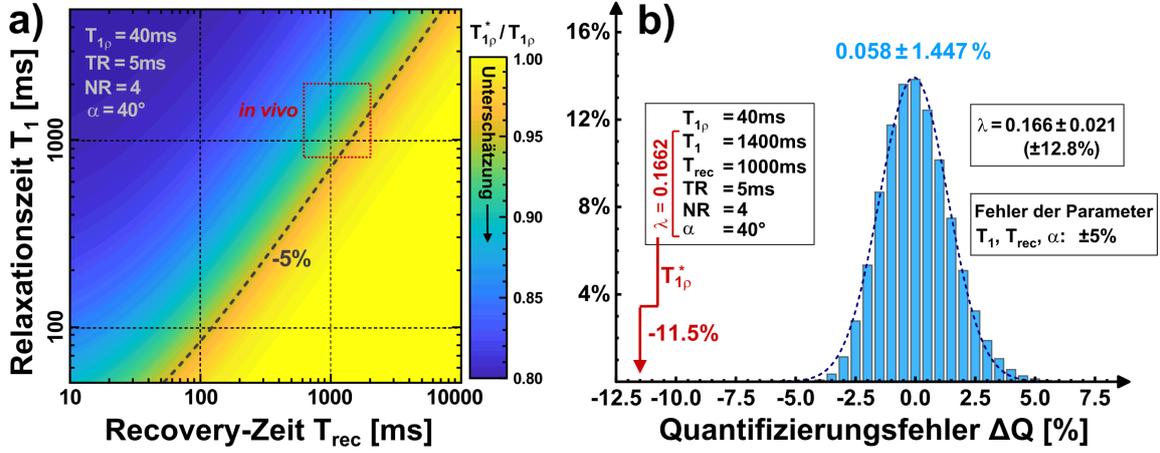


Abbildung 6.2: Simulation der Quantifizierungsfehler. In a) wird die systematische Unterschätzung bei Verwendung des mono-exponentiellen Modells aufgezeigt. Hierbei wurden T_{rec} und T_1 variiert. Im Bereich einer *In-vivo*-Messung ist eine Unterschätzung von $-2...16\%$ zu erwarten. In b) wird die Fehlerfortpflanzung des korrigierten Modells untersucht, wenn die Fit-Parameter T_1 , T_{rec} und α nicht exakt bekannt sind. Eine Variation von $\pm 5\%$ dieser Parameter führt jedoch nur zu einer moderaten Fehlerfortpflanzung von $\pm 1.447\%$.

das Prinzip der Simulation für typische *In-vivo*-Sequenzparameter schematisch dargestellt. In diesem speziellen Fall führt der Einfluss der Sequenzparameter ($\lambda = 0.4539$) zu einer Unterschätzung des $T_{1\rho}$ -Wertes um -32.7% . Wenn der Flipwinkel jedoch von 10° auf 40° erhöht wird ($\lambda : 0.4539 \rightarrow 0.1662$), beträgt die Unterschätzung nur noch -11.5% . Für den Fall $\alpha = 40^\circ$, der in den Messungen verwendet wurde, zeigt Abb. 6.2a den unterschätzten Wert $T_{1\rho}^*$ für unterschiedliche T_1 - und T_{rec} -Werte. Hier wird deutlich, dass kurze T_{rec} - und lange T_1 -Werte einen höheren Quantifizierungsfehler verursachen, da der Wiederaufbau der longitudinalen Magnetisierung zwischen den $T_{1\rho}$ -Präparationen unvollständig ist. Im Bereich eines *In-vivo*-Experiments ist eine Abweichung von bestenfalls -2% und maximal -16% zu erwarten. Die Verwendung der neuen Signalgleichung führt zu keinem Quantifizierungsfehler in der Simulation, wenn die korrekten Werte von T_1 , T_{rec} und α für den Fit verwendet werden. Da die genaue Kenntnis dieser Parameter unter experimentellen Bedingungen unrealistisch ist, wurde die Fehlerfortpflanzung in einer weiteren Simulation (dargestellt in Abb. 6.2b) berücksichtigt. Eine $\pm 5\%$ -ige Abweichung von T_1 , T_{rec} und α führt zu einer $\pm 12.8\%$ Variation des Parameters λ . Die $T_{1\rho}$ -Quantifizierung ist jedoch vergleichsweise stabil mit einem mittleren Fehler von $0.058 \pm 1.447\%$.

6.4.2 Validierung im Phantomexperiment

Die Ergebnisse der Messungen im Phantom sind in Abb. 6.3 dargestellt. Die Auswirkung von T_{rec} auf $T_{1\rho}^*$ ist bereits in den Relaxationszeitkarten visuell erkennbar (Abb. 6.3a). Die entsprechenden Karten des korrigierten Modells zeigen keinen Trend. Die ROI-basierte Analyse (Abb. 6.3b-d) beweist, dass für alle gemessenen Phantome der $T_{1\rho}^*$ -Wert

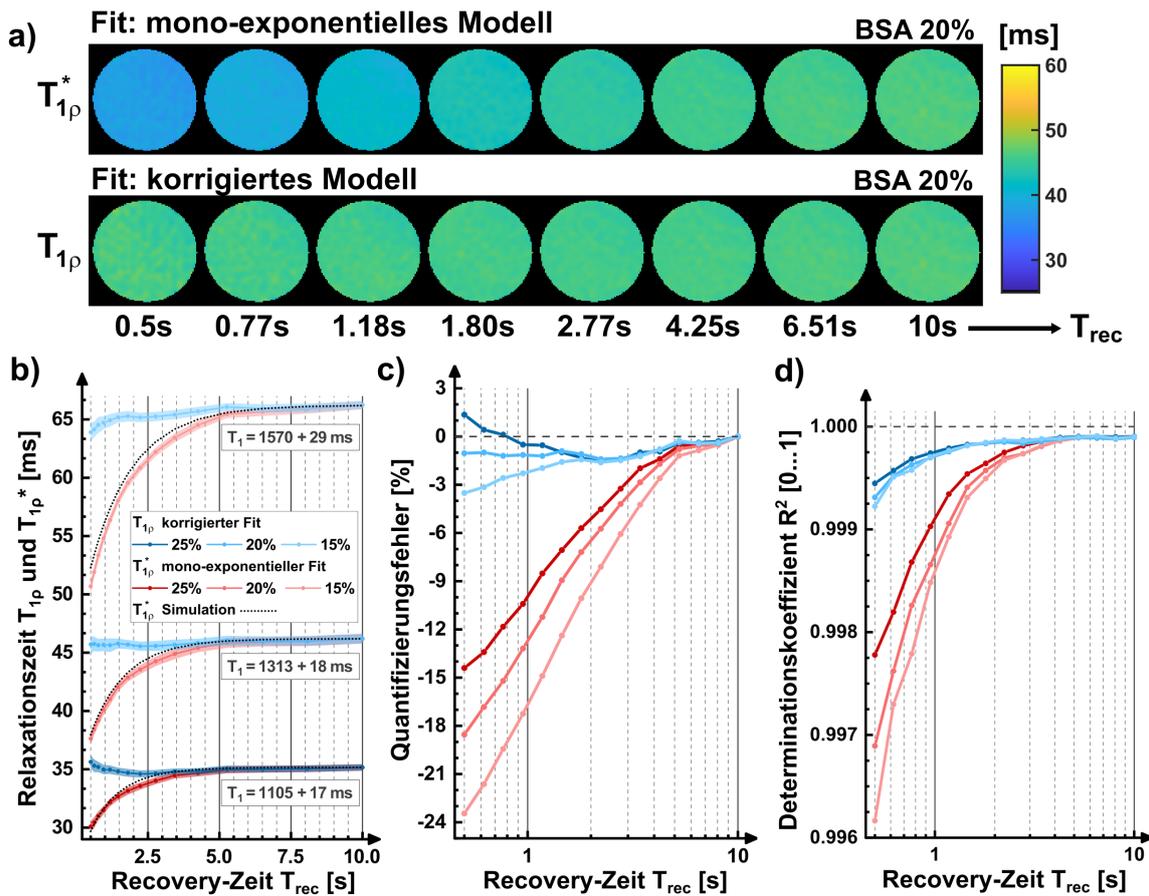


Abbildung 6.3: Ergebnisse der Phantomexperimente (BSA, Konzentrationen 15...25 %). In **a)** werden die mit dem mono-exponentiellen Modell und dem korrigierten Modell berechneten Relaxationszeitkarten verglichen. Der Anstieg von $T_{1\rho}^*$ mit T_{rec} ist visuell erkennbar. Die gemessenen $T_{1\rho}^*$ -Werte stimmen gut mit den theoretisch vorhergesagten Werten in **b)** überein. Das korrigierte Modell liefert dagegen nahezu konstante Ergebnisse. Dies wird durch die ROI-basierte Auswertung in **b)** und **c)** bestätigt. Die höchsten Abweichungen treten in dem Phantom mit der längsten T_1 -Relaxationszeit auf. Die korrigierte Anpassung reduzierte den über alle Messungen gemittelten Quantifizierungsfehler von -7.4% auf -0.97% . Die Fehler des korrigierten Modells können aus fehlerhaften Werten von T_1 , T_{rec} oder α resultieren. Die R^2 -Werte sind für die korrigierte Anpassung im Allgemeinen höher (> 0.999). Für die mono-exponentielle Anpassung in **d)** wurden trotz hoher Quantifizierungsfehler R^2 -Werte > 0.996 erreicht.

bei niedrigem T_{rec} deutlich unterschätzt wird ($-14\% \dots -24\%$) und sich bei hohem T_{rec} dem wahren $T_{1\rho}$ -Wert annähert. Die korrigierte Anpassung liefert konstante Werte ohne erkennbaren Trend. Das Phantom mit der niedrigsten BSA-Konzentration weist eine leichte Unterschätzung (-3.5%) und das Phantom mit der höchsten Konzentration eine leichte Überschätzung ($+1.4\%$) auf. Die verschiedenen Quantifizierungsmodelle liefern nahezu identische Ergebnisse für $T_{rec} = 10$ s (maximale Abweichung 0.05%). In Abb. 6.3b wurden zusätzlich die theoretisch vorhergesagten Verläufe der $T_{1\rho}^*$ -Werte hinzugefügt. Diese zeigen eine gute Übereinstimmung mit den experimentellen Ergebnissen, und die mittlere Abweichung von der Vorhersage beträgt lediglich 0.89% . Bemerkenswert ist auch das Verhalten der R^2 -Werte. Hier erreicht die korrigierte Anpassung höhere Werte mit $R^2 > 0.999$. Die

mono-exponentielle Anpassung erreicht jedoch mindestens $R^2 > 0.996$, obwohl gleichzeitig hohe Quantifizierungsfehler erzeugt wurden.

6.4.3 *In-vivo*-Experimente

Die *In-vivo*-Ergebnisse der Messungen von Tier I bei großer T_{rec} -Variabilität sind in Abb. 6.4a-b dargestellt. In den $T_{1\rho}^*$ -Karten ist eine leichte Zunahme der quantifizierten Werte im Myokard mit zunehmendem T_{rec} erkennbar. Im Vergleich zum Phantomexperiment kann dies in den korrigierten Karten visuell nur schwer beurteilt werden. Die ROI-basierte Auswertung (Abb. 6.5a) zeigt eine signifikante, positive Korrelation von $T_{1\rho}^*$ mit T_{rec} (Pearson-Korrelationskoeffizient $r = 0.684$ mit $p < 0.05$) und keine signifikante Korrelation ($r = 0.373$) für das korrigierte Modell. Die normierte Standardabweichung der 10 Messungen wurde von $\pm 4.8\%$ auf $\pm 2.0\%$ reduziert. Für die Korrektur wurde der Wert $T_1 = 1391 \pm 34$ ms verwendet.

Die Ergebnisse von Tier II bei geringer T_{rec} -Variabilität sind in Abb. 6.4c-d dargestellt. Hier ist eine höhere Bildqualität mit geringeren Artefakten zu beobachten. Der Einfluss von T_{rec} kann visuell kaum beurteilt werden. Bei der ROI-basierten Auswertung (Abb. 6.5b) zeigt $T_{1\rho}^*$ eine signifikante Korrelation mit T_{rec} ($r = 0.709$ mit $p < 0.05$). Die korrigierten $T_{1\rho}$ -Werte zeigen keine signifikante Korrelation ($r = 0.272$). Die normierte Standardabweichung wurde von $\pm 1.9\%$ auf $\pm 0.84\%$ reduziert. Obwohl nur eine leichte T_{rec} -Variation vorlag, wurde der $T_{1\rho}^*$ -Wert bei der mono-exponentiellen Anpassung um durchschnittlich -9.9% unterschätzt. Für die Korrektur wurde der Wert $T_1 = 1342 \pm 44$ ms verwendet.

Auch die Auswertung der verschiedenen Tiere ($n = 14$, Abb. 6.6) zeigt eine signifikante, positive Korrelation ($r = 0.708$, $p < 0.001$) mit der Recovery-Zeit für das unkorrigierte Modell. Bei Verwendung des Korrekturansatzes besteht nur eine geringe Korrelation ($r = 0.204$, nicht signifikant). Die normierte Standardabweichung wurde von $\pm 3.8\%$ auf $\pm 2.3\%$ reduziert, was einer Verbesserung von 39% entspricht. Die Wahl der T_1 -Schätzung ($\Delta T_1 = \pm 100$ ms) zeigt nur einen geringen Einfluss auf die korrigierten Werte. Es wurde eine Schwankung des Mittelwerts von 45.2 ± 0.5 ms ($\pm 1.1\%$) festgestellt und die Korrelation mit T_{rec} wurde nur geringfügig verändert ($r = 0.191 \dots 0.222$).

6.5 Diskussion

In diesem Kapitel wurde ein neuer Formalismus für die korrigierte $T_{1\rho}$ -Quantifizierung vorgestellt. Der Formalismus ist speziell auf zeitkritische Messungen wie $T_{1\rho}$ -Mapping des Herzmuskels bei Kleintieren ausgerichtet. Die Methode wurde in Simulationen validiert und erfolgreich in Phantomexperimenten und *in vivo* an Mäusen erprobt. Dabei konnten systematische Fehler und die Korrelation mit der Atmung deutlich reduziert werden, wodurch die Genauigkeit einer routinierten $T_{1\rho}$ -Untersuchung im Kleintiermodell erhöht wird.

Die Simulationsergebnisse zeigen, dass das konventionelle, mono-exponentielle Modell zu hohen, systematischen Fehlern und der effektiven Beobachtung einer unterschätzten Relaxationszeit $T_{1\rho}^*$ führen kann. Entscheidend ist dabei die Kombination von T_1 und T_{rec} , da diese den partiellen Wiederaufbau der longitudinalen Magnetisierung bestimmen. Auch der Flipwinkel α und die Anzahl der Readouts pro Präparation N_R sind wichtige Faktoren, welche den effektiven Relaxationspfad beeinflussen. Wählt man hohe Flipwinkel und mehrere Readouts, nähert sich die Signalgleichung einem mono-exponentiellen Modell an ($\cos[\alpha]^{N_R} \rightarrow 0$ und $\lambda \rightarrow 0$). Dies war jedoch in Studien, die sich zuvor mit der

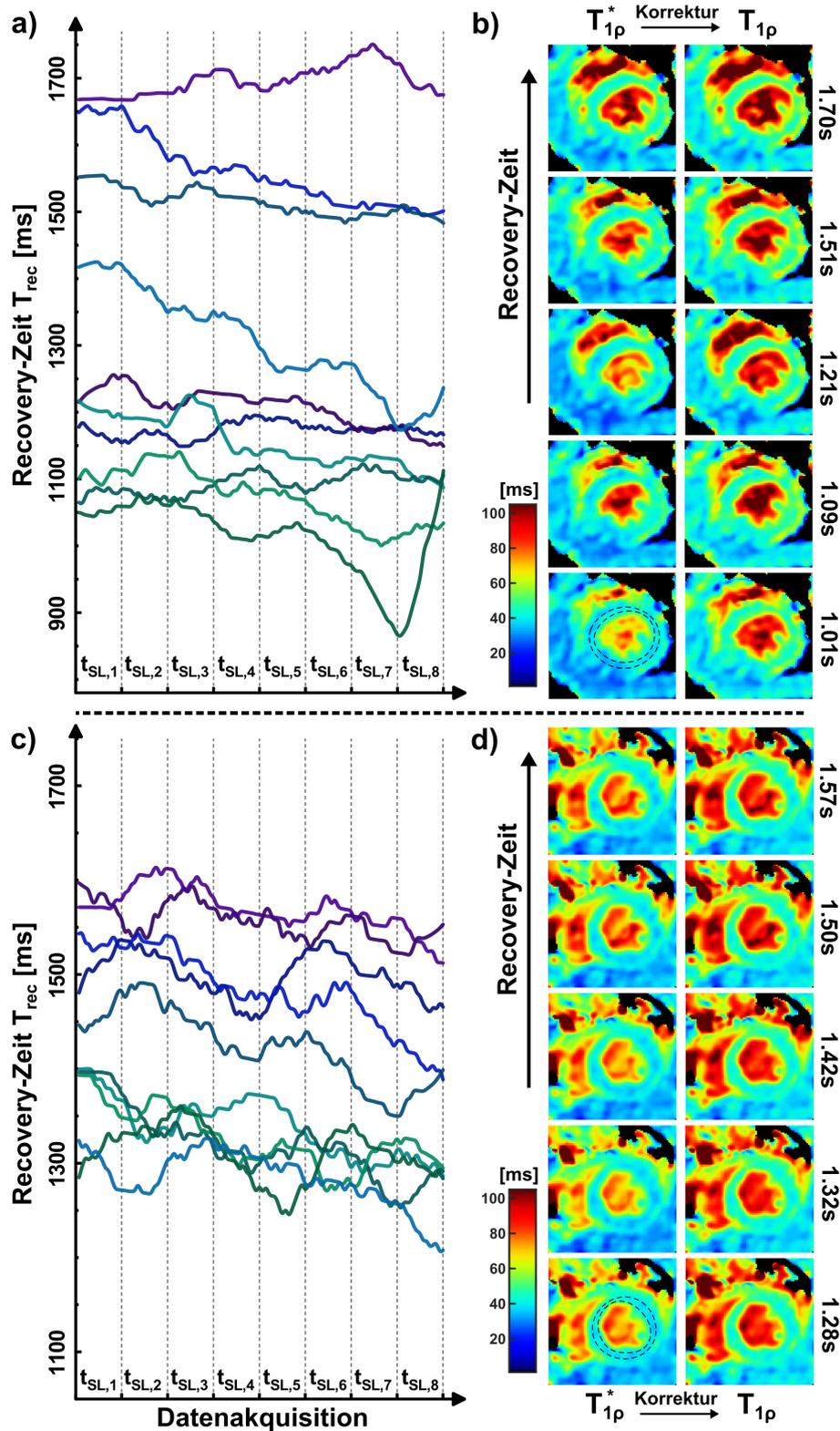


Abbildung 6.4: Ergebnisse der *In-vivo*-Messungen bei hoher (a-b) und niedriger (c-d) T_{rec} -Variabilität. Bei Tier I und Tier II wurden jeweils 10 T_{1p} -Quantifizierungsexperimente durchgeführt. Die während der Datenakquisition aufgezeichneten Recovery-Zeiten sind in (a) und (c) dargestellt. In (b) und (d) sind die berechneten Relaxationszeitkarten (Kurzachsenschnitt, isotrope Auflösung $250\ \mu\text{m}$) für den mono-exponentiellen Fit (links) und den korrigierten Fit (rechts) dargestellt. Es wurden 5 Wiederholungen mit unterschiedlichen T_{rec} -Zeiten beispielhaft dargestellt. Die ROI-basierte Korrelationsanalyse mit der atmungsabhängigen Recovery-Zeit ist in Abbildung 6.5 dargestellt.

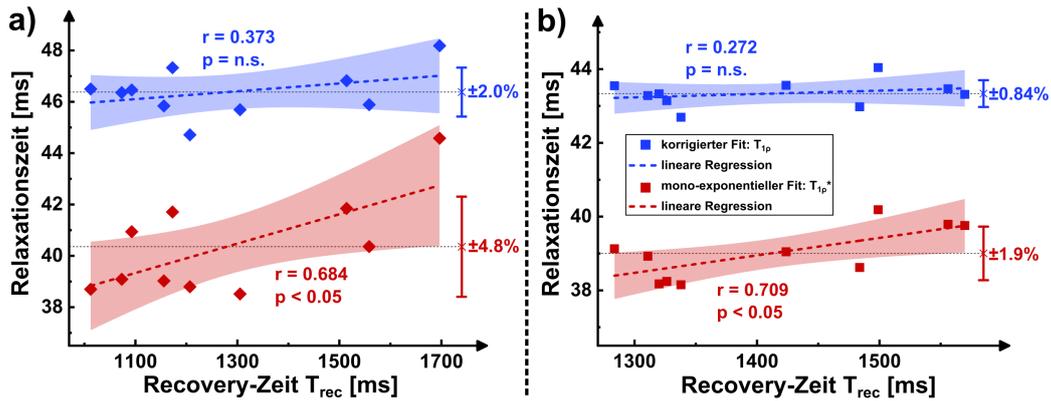


Abbildung 6.5: Korrelationsanalyse der gemessenen Relaxationszeiten mit T_{rec} für Tier I und Tier II. Die $T_{1\rho}$ - und $T_{1\rho}^*$ -Werte sind die Mittelwerte innerhalb des linken Ventrikels. Die T_{rec} -Werte entsprechen den gemittelten Recovery-Zeiten während der entsprechenden Einzelmessungen. **a)** zeigt die Ergebnisse bei hoher und **b)** zeigt die Ergebnisse bei niedriger T_{rec} -Variabilität. In beiden Fällen gibt es eine signifikante positive Korrelation ($r = 0.684$, $r = 0.709$, $p < 0.05$) für das unkorrigierte, mono-exponentielle Modell und keine signifikante Korrelation ($r = 0.373$, $r = 0.272$) für das korrigierte Modell. Die Diagramme zeigen auch die 95 %-Konfidenzintervalle (hellrote/blau Bereiche), die jeweiligen Mittelwerte sowie die Standardabweichungen als Fehlerbalken.

$T_{1\rho}$ -Quantifizierung bei Kleintieren befassten, nicht der Fall [94, 123–125]. Für Sequenzparameter, die in vorherigen Studien gewählt wurden (z.B. $N_R = 8$ und $\alpha = 15^\circ$), zeigen die Simulationsergebnisse, dass selbst bei $T_{rec} = 2$ s eine systematische Unterschätzung von mindestens -11% zu erwarten ist. In den Studien [94] und [131], die im Rahmen dieser Arbeit veröffentlicht wurden, wurde konsequent ein Readout mit $N_R = 4$ und $\alpha = 40^\circ$ verwendet. Hier liegt die systematische Unterschätzung niedriger, jedoch noch immer bei mindestens -5% . Die Simulationen zeigen weiterhin, dass auch das korrigierte Modell zu Quantifizierungsfehlern führt, wenn fehlerhafte T_1 -, T_{rec} - und α -Werte angenommen werden. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass die Fehlerfortpflanzung moderat ist und $\pm 5\%$ Variationen dieser drei Fit-Parameter zu nur $\pm 1.4\%$ Fehlern in der $T_{1\rho}$ -Bestimmung führen.

Das korrigierte Modell wurde zunächst in Phantomexperimenten validiert. Das Verhalten der $T_{1\rho}^*$ -Quantifizierung kann durch die zunehmende T_1 -Relaxation bei längerem T_{rec} erklärt werden und stimmt somit gut mit den Vorhersagen der Simulation überein. Die verbleibenden Fehler der korrigierten Quantifizierung können aus einer Über- bzw. Unterschätzung der jeweiligen T_1 -Werte und des effektiven Flipwinkels resultieren. Insgesamt konnten die Quantifizierungsfehler von -7.4% auf -0.97% reduziert werden (gemittelt über alle Experimente). Es wurde auch beobachtet, dass die mono-exponentielle Anpassung selbst bei hohen Quantifizierungsfehlern hohe R^2 -Werte erzeugt, was fälschlicherweise den Eindruck einer erfolgreichen Quantifizierung vermittelt. Das Experiment zeigt außerdem, dass die neue Signalgleichung schnelle $T_{1\rho}$ -Quantifizierungen ermöglicht. Die schnellste Akquisition betrug 1.6 min mit einem durchschnittlichen Fehler von -1.1% . Eine noch deutlichere Beschleunigung ist durch die Verwendung eines größeren N_R möglich. Hierbei muss jedoch eine Abnahme des resultierenden SNRs in Kauf genommen werden und im Kontext der Kardio-MRT die Einkopplung von Bewegungsartefakten bedacht werden.

Die *In-vivo*-Messungen bei Tier I mit hoher T_{rec} -Variabilität zeigen das Problem der unkorrigierten $T_{1\rho}$ -Quantifizierung in der Praxis. Auf Grund der schnellen Änderungen der

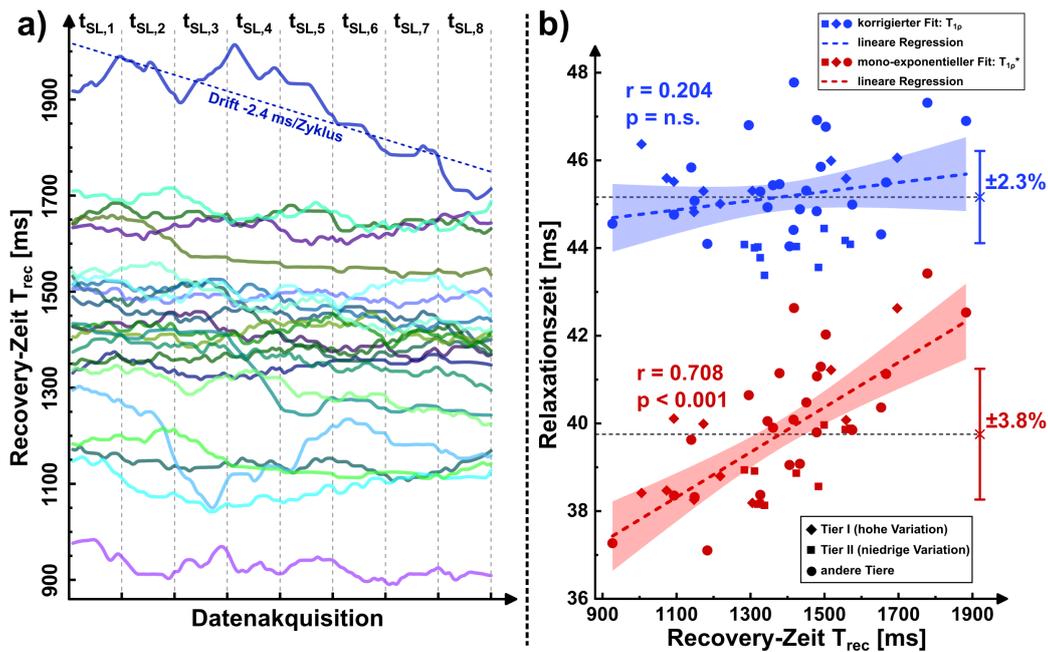


Abbildung 6.6: Korrelationsanalyse der gemessenen Relaxationszeiten mit T_{rec} für $n = 14$ verschiedene Tiere und $N = 44$ Einzelmessungen. Die während der Datenakquisition aufgezeichneten Recovery-Zeiten sind für die übrigen Tiere in **a)** dargestellt. Die Auswertung wurde analog zu Tier I und Tier II durchgeführt. Dabei wurde für alle Tiere die korrigierte Quantifizierung auf Basis einer T_1 -Schätzung von 1400 ms vorgenommen. In **b)** wurde eine signifikante, positive Korrelation für das unkorrigierte Modell ($r = 0.708$, $p < 0.001$) und keine signifikante Korrelation ($r = 0.204$) für das korrigierte Modell festgestellt. Da die Vergleiche zwischen unterschiedlichen Tieren durchgeführt wurden, ist die Streuung der Relaxationszeiten hier höher als z.B. in der Einzelstudie von Tier II.

Atem- und Herzfrequenz während der Datenerfassung wurde in allen Bildern eine Artefaktbildung beobachtet. Bei den Messungen, die ein Worst-Case-Szenario darstellen, wurde ein Bereich von $\bar{T}_{1\rho}^* = 38.5 \dots 44.6$ ms beobachtet. Durch das korrigierte Modell konnte die normierte Standardabweichung der 10 Einzelmessungen deutlich von $\pm 4.8\%$ auf $\pm 2.0\%$ reduziert werden ($\bar{T}_{1\rho} = 44.7 \dots 48.2$ ms). Die Messungen von Tier II bei geringer T_{rec} -Variabilität entsprechen hingegen dem gewünschten Idealfall (Best-Case-Szenario) eines *In-vivo*-Experiments unter freier Atmung. Aber auch noch in diesem Fall wurde die T_{rec} -Korrelation beim mono-exponentiellen Modell beobachtet ($r = 0.709$), was zeigt, dass eine Korrektur generell notwendig ist. Eine höhere Stabilität der Atmung ist unter freier Atmung nicht zu gewährleisten und könnte nur durch eine künstliche, maschinelle Beatmung sichergestellt werden. Bei der Interpretation der Korrelationsdaten ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den verwendeten T_{rec} -Werten nur um gemittelte Werte während der gesamten Datenerfassung handelt. Bei starken Atemdrifts während der Akquisition (Abb. 6.6a) kann die Abszissenposition in der Korrelationsanalyse nicht exakt zugeordnet werden. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass nur Werte $r < 0.8$ berechnet wurden. Der Drifteffekt wurde jedoch bei dem korrigierten Fit-Algorithmus einbezogen. Dabei wurde berücksichtigt, dass T_{rec} für jede $T_{1\rho}$ -Gewichtung unterschiedlich ausfallen kann (Gl. 6.6 und 6.8). Im Anhang der Originalarbeit [131] wird gezeigt, dass der Drifteffekt die Quantifizierung systematisch beeinträchtigen kann. Wenn die physiologischen Daten der Atmung

während des Experimentes nicht aufgezeichnet wurden, kann eine Abschätzung von T_{rec} für die Korrektur herangezogen werden.

Die in diesem Kapitel erläuterten Experimente zeigen, dass die Verwendung der neuen $T_{1\rho}$ -Signalgleichung eine höhere Quantifizierungsgenauigkeit ermöglicht. Hierfür müssen jedoch die Sequenzparameter (T_R , N_R , T_{rec} und α) und die Relaxationszeit T_1 bekannt sein. Bei MR-Protokollen, die kein T_1 -Mapping einschließen, kann dies zu Einschränkungen führen, da die Korrektur anhand geschätzter Werte durchgeführt werden muss. Es wurde jedoch belegt, dass selbst die Verwendung eines konstanten Literaturwertes oder einer Schätzung (z.B. $T_1 = 1400$ ms im Herzmuskelgewebe) systematische Fehler sowie die T_{rec} -Korrelation verringern kann. In der Originalarbeit [131] wurde in einer weiteren Simulation die Detektierbarkeit erhöhter $T_{1\rho}$ -Werte in erkranktem Gewebe gegenüber gesundem Gewebe untersucht. In allen betrachteten Szenarien wurde eine Verbesserung der Gewebecharakterisierung gegenüber dem unkorrigierten Modell prognostiziert. In diesem Kontext wurden bereits erste Ergebnisse zur Detektion myokardialer Fibrose im Kleintiermodell auf einer wissenschaftlichen Konferenz in [137] vorgestellt. Weiterhin wurde in der Originalarbeit [131] ein Konzept für die nachträgliche Korrektur von Studienergebnissen präsentiert und entsprechende Software als Hilfsmittel bereitgestellt.

Die in diesem Kapitel neu eingeführte Signalgleichung kann generell für Sequenzen mit Magnetisierungspräparationen und Gradientenecho-Readouts adaptiert werden. Anwendungen für die Quantifizierung von T_2 oder T_{RAFFn} sind ebenfalls geeignet, wobei lediglich der $T_{1\rho}$ -Relaxationsterm ersetzt werden muss. Darüber hinaus können die Ergebnisse dieser Arbeit für die Entwicklung weiterer, verbesserter Sequenzen verwendet werden, die eine möglichst geringe Anfälligkeit der Quantifizierung gegenüber Sequenzparametern und den vorherrschenden *In-vivo*-Bedingungen aufweisen. Der Schlüssel hierzu ist die gezielte Optimierung des Sequenzparameters λ . In diesem Kontext wird bereits an der Entwicklung einer Sequenz gearbeitet, die auf variablen Flipwinkeln basiert [138]. Außerdem kann der formulierte Relaxationspfad von $T_{1\rho}^*$ speziell für die simultane Messung von T_1 und $T_{1\rho}$ im Rahmen einer MR-Fingerprinting-Sequenz ausgenutzt werden [88, 92, 139]. Da die Signalgleichung innerhalb des abgeleiteten Formalismus vollständig analytisch beschrieben wird, können Sequenzen mit einer gezielten T_1 -Gewichtung entwickelt und somit T_1 und der korrigierte $T_{1\rho}$ -Wert gleichzeitig bestimmt werden.

6.6 Fazit

Zusammenfassend ermöglicht die korrigierte Quantifizierungsmethode eine schnelle und genaue $T_{1\rho}$ -Bestimmung im Kleintiermodell unter Bedingungen der freien Atmung. Die neue Technik, welche in [131] publiziert wurde, gewährt somit eine zuverlässige Bewertung pathologischer Änderungen des Herzmuskelgewebes. Erkrankungen, die mit Variationen der Herz- oder Atemfrequenz einhergehen, führen hierbei nicht zu systematischen Fehlinterpretationen und können daher genauer untersucht werden. Die konsequente Anwendung des $T_{1\rho}^*$ -Formalismus kann für eine bessere Vergleichbarkeit sowie zur nachträglichen Korrektur früherer Studienergebnisse genutzt werden. Darüber hinaus ist der Formalismus universell anwendbar und kann auch für die Sequenzoptimierung, die Korrektur von T_2 oder T_{RAFFn} und potentiell für eine simultane Multiparameter-Quantifizierung eingesetzt werden.

KAPITEL

7

SPIN-LOCK-BASIERTE DETEKTION BIOMAGNETISCHER OSZILLATIONEN

Im folgenden Kapitel wird ein Ansatz zur Detektion ultra-schwacher, biomagnetischer Oszillationen im Nano-Tesla-Bereich präsentiert. Hierbei wird ein Effekt ausgenutzt, der bereits 1955 innerhalb der Kernspinresonanz beschrieben wurde [12] und auf eine Interaktion transversaler Magnetisierung mit einem externen Wechselfeld im Spin-Lock-Zustand zurückgreift. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird die grundlegende Methodik im Kontext der MR-Bildgebung signifikant verbessert, wodurch eine Detektion dynamischer Feldoszillationen bei gleichzeitiger Kompensation statischer Feldinhomogenitäten ermöglicht wird. Weiterhin wird ein neuartiges Konzept entwickelt, wodurch eine Detektion magnetischer Oszillationen im unteren nT-Bereich unter *In-vivo*-Bedingungen sowie eine Quantifizierung der detektierten Felder realisiert werden kann. Die Ergebnisse hierzu sind in [140] veröffentlicht und wurden auf wissenschaftlichen Konferenzen in [141, 142] vorgestellt. Abbildungen der eigenen Originalarbeit [140] wurden im folgenden Kapitel zum Teil in abgeänderter Form übernommen.

7.1 Hintergrund

In den Kapiteln 5-6 lag der Fokus auf der Quantifizierung der Relaxationszeit $T_{1\rho}$, die unter dem Einfluss eines Spin-Lock-Feldes beobachtet werden kann. Das grundlegende Konzept des Spin-Lockings sowie die Einführung der zu diesem Zustand zugehörigen Relaxationszeiten $T_{1\rho}$ und $T_{2\rho}$ gehen im Wesentlichen auf den Biophysiker Alfred Redfield und dessen Publikation „*Nuclear Magnetic Resonance Saturation and Rotary Saturation in Solids*“ aus dem Jahr 1955 zurück [12]. Während die Erforschung der $T_{1\rho}$ -Relaxationszeit innerhalb der Kernspintomographie intensiv vorangetrieben wurde, blieb der in [12] beschriebene Rotary-Saturation-Effekt weitgehend unbeachtet. Erst 2008 wurde von Witzel et al. vorgeschlagen, dieses Phänomen für eine direkte Detektion neuronaler Magnetfelder zu nutzen [26].

7.1.1 Rückblick: Magnetfelddetektion mittels Spin-Locking

Eine räumlich aufgelöste Detektion neuronaler Aktivität wird üblicherweise mittels BOLD-basierter (*blood oxygenation level dependent*, BOLD) funktioneller MRT (fMRT) durchgeführt [143]. Diese Technik nimmt für die Neurowissenschaften einen hohen Stellenwert ein, da im Gegensatz zur EEG (Elektroenzephalographie) und MEG (Magnetoenzephalographie), welche in erster Linie Aktivität an der Oberfläche des Gehirns detektieren, eine hohe räumliche Auflösung auch in tiefen Strukturen der Kortexareale erzielt werden kann [144]. Ein viel diskutierter Nachteil der BOLD-basierten fMRT ist jedoch deren indirektes Detektionsprinzip. Der zugrunde liegende BOLD-Kontrast bildet schließlich lediglich über die neurovaskuläre Kopplung eine Überkompensation des Sauerstoffgehaltes in der Umgebung aktivierter Nervenzellen ab [145]. Die zunehmende Oxygenierung des sonst paramagnetischen Hämoglobins bewirkt eine Verlängerung der Relaxationszeit T_2^* , wodurch eine örtliche Signalerhöhung mit neuronaler Aktivität korreliert werden kann.

Alternative Techniken, die eine direkte Detektion biomagnetischer Aktivität mittels MRT anstreben, verfolgen den Ansatz, die Dephasierung transversaler Magnetisierung zu messen, die auf Grund extrem kleiner Variationen des lokalen B_0 -Feldes durch die Anwesenheit neuronaler Ströme verursacht wird [146–148]. Jedoch wurde bereits in Simulationsstudien darauf verwiesen, dass die Detektion einer Nettophase problematisch ist, da der Effekt bei Wechselfeldern verschwindet und sich bei statischen Feldern durch Gradienten innerhalb eines Voxels selbst auslöschen kann [149, 150]. Während in Phantomexperimenten eine hohe Sensitivität nachgewiesen wurde, zeigten *In-vivo*-Messungen negative Ergebnisse [151, 152]. Ein alternativer Ansatz wurde 2008 von Kraus et al. vorgestellt [153]. Hierbei wurde in Experimenten am Ultra-Niederfeld-MRT (B_0 im μT -Bereich) die Larmorfrequenz ω_0 drastisch reduziert und somit eine direkte, resonante Interaktion des Spin-Ensembles mit magnetischen Wechselfeldern nachgewiesen, deren Frequenz und Magnitude neuronalen Feldern entsprechen. Im selben Jahr veröffentlichten Witzel et al. das Konzept der SL-basierten Detektion magnetischer Oszillationen [26], welches auf den Rotary-Saturation-Effekt nach Redfield zurückgreift [12]. Der erhebliche Vorteil dieser Technik gegenüber [153] besteht darin, dass Messungen bei klinischen Hochfeld-MRTs mit deutlich gesteigerten SNR möglich sind und der Resonanzeffekt durch die Wahl der SL-Amplitude selektiv eingestellt werden kann. Rotary-Saturation bedient sich hierbei einer Art NMR-Effekt zweiter Ordnung. Unter Anwendung eines SL-Pulses (Amplitude f_{SL}) wirkt ein magnetisches Wechselfeld (Stimulus-Frequenz f_{stim}) in Richtung der z -Achse wie ein linear polarisiertes HF-Feld und führt im Resonanzfall $f_{SL} = f_{stim}$ zu einer Reduktion der Magnetisierungskomponente entlang der SL-Achse, da die Magnetisierung in Analogie zur HF-Anregung ausgelenkt wird [28]. Im Gegensatz zur Messung der Dephasierung transversaler Magnetisierung führt der Rotary-Saturation-Effekt nicht zu einer Auslöschung des Signals innerhalb eines Voxels. Die detektierte Signalsättigung gegenüber einem Experiment ohne resonante Wechselwirkung wurde in Bloch-Simulationen mit realistischen Parametern neuronaler Felder auf $\approx 0.1\%$ geschätzt [26]. Trotz dieser geringen Effektstärke konnten in Phantomexperimenten die Detektion extrem schwacher Oszillationen von ≈ 200 pT realisiert werden [27].

Eine Steigerung der Effektstärke wurde anschließend in den Arbeiten von Jiang et al. und Chai et al. erreicht [154, 155]. Wird eine direkte Messung der durch die resonante SL-Interaktion angeregten Magnetisierungskomponente (z.B. der z -Komponente) durchgeführt, ergibt sich für eine magnetische Oszillation der Amplitude 1 nT eine 37-fache Steigerung des zu erwartenden Messsignals [154]. Zur Abgrenzung dieses Phänomens vom ursprünglichen Rotary-Saturation-Effekt wird in der vorliegenden Arbeit die Erzeugung und Messung der angeregten Magnetisierungskomponente in der orthogonalen Ebene des

SL-Feldes als Rotary-EXcitation (REX) bezeichnet. REX bietet neben der reinen Feldsensitivität zusätzlich eine Phasensensitivität gegenüber der eingekoppelten magnetischen Oszillation [155]. Die Detektion kann somit durch die Beobachtung einer sinusförmigen Signalvariation eines positiven Bildkontrastes erfolgen. Dieses revolutionäre Konzept wurde 2019 erstmals von Truong et al. für eine direkte Messung der Alpha-Aktivität im visuellen Kortex erprobt [29] und stellt den Ausgangspunkt für die in diesem Kapitel präsentierten Methoden und Ergebnisse dar.

7.1.2 Zielsetzung

Rotary-Excitation profitiert gegenüber der ursprünglichen Rotary-Saturation-Technik von einem verbesserten Skalierungsverhalten des Messsignals. Jedoch zeigt das Verfahren eine hohe Anfälligkeit gegenüber statischen Feldinhomogenitäten, wodurch eine *In-vivo*-Detektion biomagnetischer Aktivität noch immer eine große Herausforderung darstellt [30]. Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die bereits für die robuste $T_{1\rho}$ -Quantifizierung etablierten SL-Präparationsmodule auf die REX-Detektion zu übertragen. Hierbei wird die zentrale Fragestellung geklärt, ob eine Kompensation statischer Feldinhomogenitäten bei simultaner Detektion dynamischer Feldoszillationen möglich ist. Außerdem wird gegenüber [26–29, 154, 155] eine fundamentale Änderung des experimentellen Aufbaus zur Validierung des REX-Effektes vorgenommen. Während in vorherigen Studien biomagnetische Felder durch Leiterschleifen oder Dipolantennen in Phantomen emuliert wurden, wird in der vorliegenden Arbeit das eingebaute Gradientensystem des MR-Tomographen zur Felderzeugung verwendet. Dieser Schritt ermöglicht erstmals eine gründliche Validierung der Technik *in vivo* und soll langfristig den Weg für eine Quantifizierung von Biomagnetismus ebnen.

7.1.3 Vorarbeiten und betreute Arbeiten

Im Rahmen dieses Promotionsvorhabens wurden zwei Masterarbeiten im Fach Physik zur Spin-Lock basierten Detektion magnetischer Felder betreut, die als wichtige Vorarbeiten für die in diesem Kapitel präsentierten Ergebnisse zu nennen sind. Herr Markus Dippold fertigte einen MR-kompatiblen Versuchsaufbau zur Messung schwacher, magnetischer Oszillationen in Phantomexperimenten an, wobei biomagnetische Felder durch eine Leiterschleife emuliert wurden [156]. Im Rahmen dieser Arbeit wurden erste, erfolgreiche Detektionen im unteren nT-Bereich realisiert und somit das Konzept der in [29] vorgeschlagenen Methodik am klinischen Human-Tomographen validiert. In der angefertigten Thesis wurden weiterhin Limitierungen der Methode kritisch diskutiert. Die Ergebnisse wurden auf einer wissenschaftlichen Konferenz in [132] präsentiert.

Frau Petra Albertová entwickelte den spiralen Readout, der für die schnelle Bildgebung im *In-vivo*-Experiment ein essentieller Baustein ist [157]. In diesem Projekt wurden die ersten Versuche zur Felddetektion in einer Probandenstudie durchgeführt und Konzepte für künftige fMRT Studien entwickelt. Weiterhin wurde in Zusammenarbeit mit Frau Albertová das in diesem Kapitel erläuterte tREX-Konzept etabliert und auf wissenschaftlichen Konferenzen präsentiert [158, 159].

7.2 Theorie

Im folgenden Abschnitt werden die physikalischen Grundlagen des Rotary-Saturation-Effektes und das Detektionsprinzip mittels Rotary-Excitation erläutert. Simulationen wer-

den in diesem Kapitel über eine numerische Lösung der Bloch-Gleichungen durch ein Runge-Kutta-Verfahren (4. Ordnung) durchgeführt [160]. Die benötigten Gleichungssysteme wurden bereits in den Grundlagen dieser Arbeit in Abschnitt 2.2 erläutert und folgen den Ausführungen in [44]. Im Wesentlichen werden Lösungen der Bloch-Gleichungen für zeitabhängige Störungen der Larmorfrequenz während der SL-Interaktion durch den Term $\Delta\omega(t)$ in Gl. 2.36 betrachtet. Das Ziel von Rotary-Saturation und Rotary-Excitation ist die Detektion der zeitabhängigen Störung, welche durch eine niederfrequente magnetische Oszillation innerhalb der untersuchten Probe auftritt.

7.2.1 Detektion mittels *Rotary-Saturation*

Der von Redfield beschriebene Rotary-Saturation-Effekt basiert auf einer resonanten Interaktion eines magnetischen Wechselfeldes

$$\Delta\vec{B}_0(t) = \Delta B_0^{stim} \sin(2\pi f_{stim} t + \phi) \cdot \vec{e}_z \quad (7.1)$$

mit der effektiven Magnetisierung des Spin-Ensembles in der Anwesenheit eines SL-Feldes. Hierbei ist f_{stim} die Frequenz des Wechselfeldes (Stimulus) und ϕ ist die relative Phase gegenüber dem SL-Puls. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass die effektive Magnetisierung zuvor vollständig auf die x' -Achse ausgelenkt wurde ($\vec{M}_{init} = M_0 \vec{e}_{x'}$) und somit kollinear zum SL-Feld orientiert ist. Im Resonanzfall $f_{SL} = f_{stim}$ kommt es zu einer Reduktion der $M_{x'}$ -Komponente, die den gewöhnlichen $T_{1\rho}$ -Abfall übersteigt. Diese Komponente wird nach der Interaktion durch einen 90° -Puls auf die z -Achse gekippt und somit für die Bildgebung präpariert. Über eine anschließende Referenzmessung ohne Stimulus wird magnetische Aktivität durch eine Signaldifferenz nachgewiesen. Dieses Detektionsprinzip wird als *Stimulus-Induced-Rotary-Saturation* (SIRS) bezeichnet [26]. In Abb. 7.1 ist das Phänomen veranschaulicht. Bei einem Stimulus mit $\Delta B_0^{stim} = 10$ nT fällt der Effekt relativ gering aus und die Differenz der Magnetisierung beträgt lediglich -0.5% in Bezug auf M_0 .

7.2.2 Detektion mittels *Rotary-Excitation*

Die resonante Wechselwirkung, die bei Rotary-Saturation ausgenutzt wird, kann mit dem Prozess einer gewöhnlichen Anregung von Magnetisierung durch einen HF-Puls verglichen werden. In diesem Fall entspricht jedoch der magnetische Stimulus dem HF-Puls und die effektive Larmorfrequenz wird durch die SL-Amplitude vorgegeben. Somit muss neben dem Sättigungseffekt der $M_{x'}$ -Komponente auch eine Anregung (Rotary-Excitation) von Magnetisierung in die hierzu orthogonale Ebene erfolgen. Die zu Beginn der Interaktion reine Spin-Lock-Komponente wird also teilweise in eine Spin-Tip-Komponente überführt, die der $T_{2\rho}$ -Relaxation unterliegt [85]. Dieser Effekt wurde in Abb. 7.1b für M_z dargestellt. Es wird deutlich, dass die erzeugte Komponente ein oszillatorisches Verhalten aufweist und stark von der relativen Phase ϕ zwischen Spin-Lock und Stimulus abhängt. Das Detektionsprinzip bei Rotary-Excitation basiert auf der Messung mehrerer Spin-Tip-Komponenten mit unterschiedlichen Phasen ϕ und einer Analyse der Variation des Messsignals [154]. Gegenüber SIRS ergeben sich zwei wichtige Vorteile. Zum einen besitzt das gemessene REX-Signal keinen Offset, welcher sich als Hintergrund eines REX-gewichteten Bildes bemerkbar macht. Ohne resonante Anregung wird keine Magnetisierungskomponente in der Spin-Tip-Ebene erwartet, wodurch REX einen reinen, positiven Kontrast oszillierender Magnetfelder er-

zeugt. Zum anderen bietet REX eine vorteilhafte Skalierung des Messsignals. SIRS skaliert in einer Kleinwinkelnäherung mit:

$$S_{SIRS} \propto 1 - \cos \theta \approx \theta^2/2 \quad (7.2)$$

Hierbei ist θ der effektive Flipwinkel der resonanten Anregung. Bei REX skaliert das Signal mit:

$$S_{REX} \propto \sin \theta \approx \theta \quad (7.3)$$

Die Kleinwinkelnäherung ist für die Messung biomagnetischer Felder gerechtfertigt, da beispielsweise für Stimuli im Bereich 1 nT und $t_{SL} = 100$ ms der zu erwartende Flipwinkel in einer Approximation $\theta = \gamma \Delta B_0^{stim} t_{SL} \approx 1.5^\circ$ sehr gering ist. In diesem Fall ist $S_{REX} \gg S_{SIRS}$. Im Beispiel in Abb. 7.1c liegt die Steigerung des Detektionssignals bei $S_{REX}/S_{SIRS} \approx 10$.

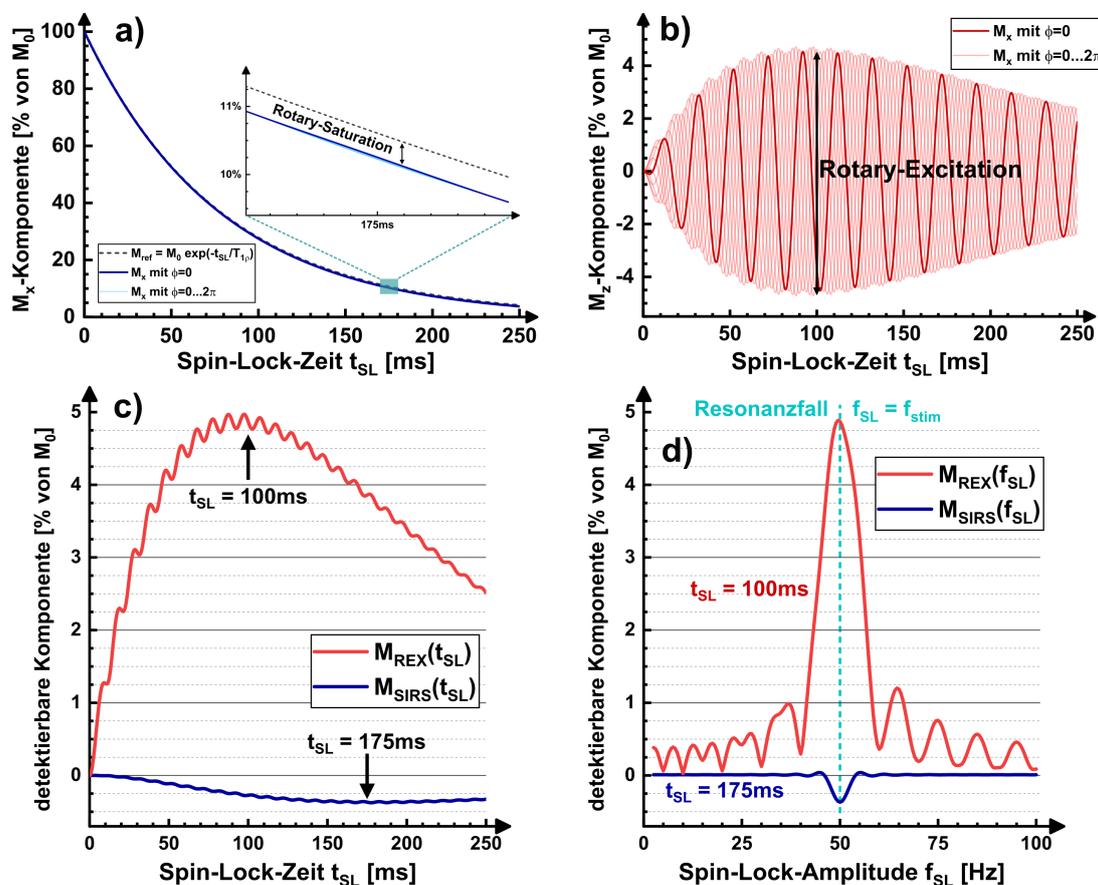


Abbildung 7.1: Rotary-Saturation und Rotary-Excitation-Effekt. Die simulierten Trajektorien zeigen die Magnetisierung unter Einfluss eines SL-Pulses ($f_{SL} = 50$ Hz) in Anwesenheit eines magnetischen Wechselfeldes ($f_{stim} = 50$ Hz und $\Delta B_0^{stim} = 10$ nT). In **a)** wurde die bei SIRS beobachtete Differenz dargestellt, bei der eine Reduktion der M_x -Komponente gegenüber der reinen $T_{1\rho}$ -Relaxation auftritt. In **b)** wurde der REX-Effekt dargestellt. Hier kommt es zu einer Anregung von Magnetisierung in der Spin-Tip-Ebene. Die Phase des Stimulus ist entscheidend und die Detektion findet über eine Messung der M_z -Variation mehrerer Phasen statt. In **c)** und **d)** wurden die detektierbaren Signale von SIRS und REX verglichen. Im Resonanzfall $f_{SL} = f_{stim}$ wird in beiden Fällen ein Maximum erreicht, wobei REX eine enorme Steigerung der Effektstärke zeigt.

7.3 Methoden

Im folgenden Abschnitt werden zuerst die Konzepte der REX-Bildgebung und das neu entwickelte tREX-Verfahren eingeführt. Im Anschluss werden die in diesem Kapitel durchgeführten Simulationen sowie die Detektionsexperimente im Phantom und *in vivo* beschrieben.

7.3.1 Konzept der REX-Bildgebung

Auf Grund der deutlich vorteilhaften Signalskalierung gegenüber SIRS wird in dieser Arbeit eine Bildgebung des REX-Effektes in Phantomen sowie *in vivo* im Gehirn gesunder Probanden angestrebt. Ein wichtiger Baustein ist hierbei die Akquisition des REX-präparierten Signals durch einen Single-Shot-Readout. Eine repetitive Akquisition des REX-Kontrastes ist für die Detektion echter, neuronaler Aktivität problematisch, da die relative Phase ϕ zufällig ist und ein identisches Experiment somit nicht wiederholt werden kann. Als Readout wurde daher eine zuvor entwickelte Spiral-Sequenz verwendet [157]. Prinzipiell kann für die REX-Messung sowohl die $M_{y'}$ - als auch die M_z -Komponente ausgelesen werden, da beide in der zum Spin-Lock orthogonalen Spin-Tip-Ebene liegen. Die einfachste Lösung ist die Messung von M_z nach Dephasierung von $M_{x'}$ und $M_{y'}$, da in diesem Fall lediglich nach Abschluss der SL-Interaktion ein Crusher-Gradient geschaltet werden muss und kein zusätzlicher 90° -Puls benötigt wird. Der vollständige Ablauf der in Pulseq implementierten Sequenz ist in Abb. 7.2 dargestellt. Im Resonanzfall wird der funktionelle Zusammenhang des Messsignals S_{REX} und der relativen Phase ϕ durch eine Sinusfunktion modelliert [29]:

$$S_{REX}(\vec{r}, \phi) = a(\vec{r}) \cdot \sin[\phi \cdot m(\vec{r}) + \phi_0(\vec{r})] \cdot \sqrt{2} + b(\vec{r}) \quad (7.4)$$

Da Offresonanz-Effekte bei der REX-Präparation nicht ausgeschlossen werden können, wird zusätzlich ein Offset $b(\vec{r})$ sowie eine Phasenverschiebung $\phi_0(\vec{r})$ eingeführt [30]. Es wird außerdem erwartet, dass das sinusförmige Signal nur im exakten Resonanzfall 2π -periodisch ist, weshalb ein Modulationsfaktor $m(\vec{r})$ eingefügt wird. Die Amplitude $a(\vec{r})$ wird primär von der Magnitude des oszillierenden Magnetfeldes beeinflusst und dient als Maß der Detektion. Die Bestimmung von $a(\vec{r})$ kann entweder durch einen Fit mit der Sinusfunktion (Gl. 7.4) oder durch Berechnung der Standardabweichung des Signals für N verschiedene ϕ erfolgen:

$$A_{REX}(\vec{r}) = |a(\vec{r})| = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_{n=1}^N [S_{REX}(\vec{r}, \phi_n) - \bar{S}_{REX}(\vec{r})]^2} \quad (7.5)$$

Ein komplettes REX-Experiment besteht aus der Aufnahme von typischerweise $N = 5 \dots 10$ REX-gewichteten Bildern unterschiedlicher Phasen ϕ und der Bestimmung der Amplitude A_{REX} als Indikator für magnetische Aktivität in einer pixelweisen Auswertungen. Für die *In-vivo*-Bildgebung wurden Spiral-Readouts verwendet. Um den Einfluss der T_2^* -Relaxation und Artefakte durch Offresonanz-Effekte zu reduzieren, wurden kurze Akquisitionszeiten (11 ms) verwendet und der k-Raum wurde in $N_R = 4$ Segmenten mit archimedischen Spiral-Armen unter Anwendung einer Flipwinkel-Rampe abgetastet [157]. Hierdurch kann näherungsweise ein reiner REX-gewichteter Kontrast erzeugt werden. Für die Wiederherstellung der longitudinalen Magnetisierung zwischen den einzelnen REX-Scans wurde ein Delay $T_{rec} = 1$ s eingefügt. Die berechneten A_{REX} -Karten wurden auf die Magnitude des Referenzsignals S_0 der Bildgebung ohne Präparation normiert.

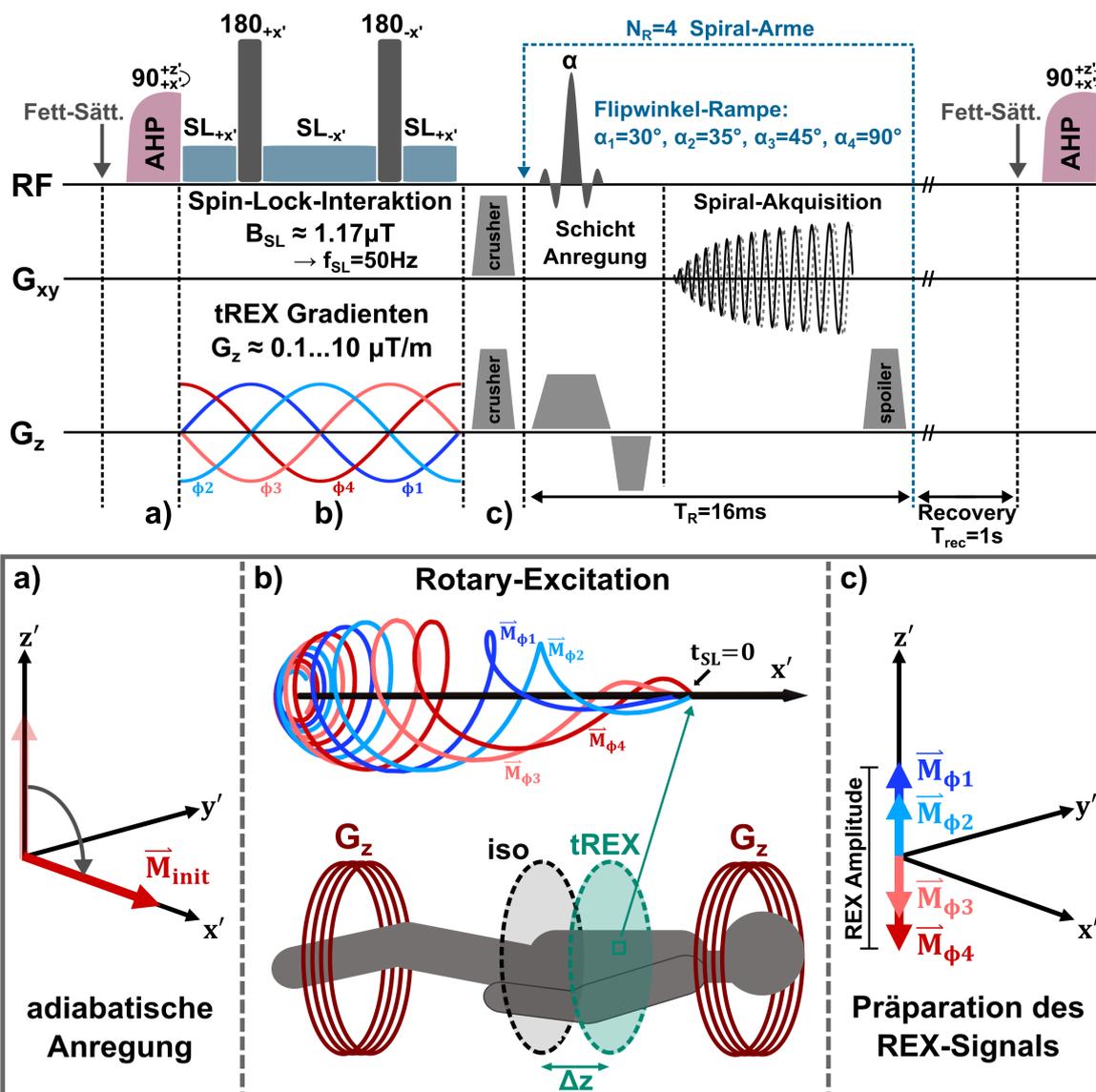


Abbildung 7.2: Sequenzdiagramm und Methodik der REX-Bildgebung. Es wurde beispielhaft das B-SL-Modul für die Interaktion mit dem magnetischen Wechselfeld illustriert. Die Signalakquisition erfolgt über einen spiralen Readout mit $N_R = 4$ Spiral-Armen und einer Flipwinkel-Rampe. Die Abschnitte **a-c** zeigen schrittweise die Zustände der effektiven Magnetisierung. Die Phasenabhängigkeit des REX-Effektes ist in **b)** ersichtlich. Durch die Anwendung der Crusher-Gradienten wird lediglich die M_z -Komponente in der Bildgebung akquiriert. Der magnetische Stimulus wird durch das eingebaute Gradientensystem in einer Offcenter-Schicht erzeugt. Vor der REX-Präparation wurde ein Modul zur Fettsättigung eingebaut.

7.3.2 Konzept des tREX-Verfahrens

Ein wesentlicher Kernbaustein der in diesem Kapitel vorgestellten Ergebnisse ist die Durchführung und Validierung von REX-Experimenten ohne auf externe Hardware wie Leiterbahnen oder Dipol-Elektroden zur Felderzeugung zurückzugreifen. Stattdessen wird ein neuer Ansatz vorgestellt, in dem ausschließlich die zertifizierte Hardware des klinischen 3T-Human-MRTs genutzt wird, wodurch die Technik auch *in vivo* erprobt werden kann. Zu diesem Zweck wurde die Funktionalität des eingebauten Gradientensystems ausgenutzt. Die

Gradienten, die normalerweise eine Dephasierung zum Zweck der Ortskodierung verursachen, wurden so gesteuert, dass ultra-schwache, magnetische Oszillationen in ausgewählten Schichten erzeugt werden. Auf diese Weise wurde der REX-Effekt in eine Offcenter-Schicht mit Abstand Δz zum Isozentrum transmittiert (*transmission of Rotary Excitation*, tREX, s. Abb. 7.2b). Es wurden Oszillationen mit Amplituden im Bereich von 1...100 nT bei einer Frequenz $f_{stim} = 50$ Hz verwendet. Die Gradienten $G_{tREX}(t)$ wurden wie folgt berechnet:

$$G_{tREX} = \frac{\Delta B_0^{stim}}{\Delta z} \cdot \sin [2\pi f_{stim} \cdot t + \phi] \quad (7.6)$$

Das tREX-Konzept kann mit dem x-, y- oder z-Gradienten sowie mit einer Superposition aller drei Gradienten in einer schrägen Schicht durchgeführt werden. Hierbei profitiert tREX von der sehr präzisen Steuerung der Gradientenspulen und ermöglicht eine vollständige Implementierung von REX-Experimenten innerhalb des Pulseq-Frameworks.

7.3.3 REX-Präparationsmodule

Im Gegensatz zur $T_{1\rho}$ -Quantifizierung existieren für die REX-Detektion keine dedizierten Ansätze für Kompensationstechniken von B_0 - oder B_1^+ -Inhomogenitäten. Jedoch gibt es Hinweise auf eine starke Beeinflussung des REX-Effektes sowohl durch B_0 als auch durch B_1^+ [30]. Als erste Maßnahme wurde in dieser Arbeit standardmäßig eine adiabatische Anregung vor der SL-Interaktion gewählt. Außerdem wurde die Performanz der Module S-SL, RE-SL [23], C-SL [24] und B-SL [75] im Kontext der REX-Detektion verglichen. Hierzu wurden Simulationen des REX-Effektes und entsprechende Validierungen in Phantomexperimenten durchgeführt. Weiterhin wurden die Module in ersten *In-vivo*-Experimenten getestet.

7.3.4 Parameteroptimierung mittels Bloch-Simulation

Die vier REX-Module wurden auf ihre Detektionscharakteristik in Bezug auf ihre Parameterabhängigkeit (t_{SL} , f_{SL} und f_{stim}) sowie auf ihre Anfälligkeit gegenüber Feldinhomogenitäten untersucht. Dazu wurde ein in Matlab implementiertes Runge-Kutta-Verfahren (4. Ordnung) verwendet, wobei Magnetisierungstrajektorien durch eine Integration der Bloch-Gleichungen berechnet wurden. Die Integration der Lösungsfunktion beginnt mit $\vec{M}_{init}(t = 0) = [M_0, 0, 0]^T$ am Anfang der Wechselwirkung zwischen SL und Stimulus. Es wurde $M_0 = 1$ gesetzt. Die Wirkung der 180° -Pulse in den Modulen C-SL und B-SL wurde mit Matrixpropagatoren analog zu Kapitel 4 simuliert. Da die Dauer von Refokussierungspulsen im Vergleich zu t_{SL} in der Regel gering ist und ihre Amplitude deutlich höher als f_{SL} ausfällt, wurde hier die Wechselwirkung mit dem Stimulus vernachlässigt. Für die Berechnung einer Amplitude A_{REX} wurden je 10 Simulationen mit linear verteilten Phasen $\phi = 0...2\pi$ durchgeführt. Für jede einzelne Simulation wurde die Lösungsfunktion für die 3D-Magnetisierungstrajektorie bis $t = t_{SL}$ integriert. Anschließend wurde A_{REX} über die Standardabweichung der 10 M_z -Komponenten am Ende der SL-Interaktion bestimmt. Die Schrittweite der Runge-Kutta-Integration betrug $2.5 \mu s$. Für die Relaxationszeiten wurden realistische Werte für graue Hirnsubstanz gewählt ($T_{1\rho} = 78$ ms und $T_{2\rho} = 117$ ms, [161, 162]).

In einem ersten Schritt wurde der Einfluss der Spin-Lock-Parameter t_{SL} und f_{SL} auf die Amplitude A_{REX} untersucht. Bei der Betrachtung des Verhaltens von f_{SL} wird nach [29, 44] ein Resonanzpeak bei $f_{SL} = f_{stim}$ erwartet. Anschließend wurde die t_{SL} -Charakteristik für variable Stimulus-Frequenzen f_{stim} im Falle $f_{SL} = f_{stim}$ untersucht. Im letzten Schritt wurde das Verhalten der REX-Amplitude in Anwesenheit von B_0 -Inhomogenitäten untersucht.

Hierbei wurde eine statische Komponente $\Delta\omega_0^{static} = 2\pi \Delta f_0^{static} = \gamma \Delta B_0^{static}$ in die Bloch-Gleichungen eingebaut. In den Simulationen wurden Parameterbereiche von 0...250 ms für t_{SL} , 0...100 Hz für f_{SL} bzw. f_{stim} und $-100...100$ Hz für statische Offresonanzen Δf_0^{static} betrachtet.

7.3.5 Validierung im Phantomexperiment

Die simulierten Charakteristika der REX-Präparation wurden zur Validierung in mehreren Phantomexperimenten untersucht. Hierzu wurde ein Gel-Phantom auf Agar-Basis verwendet (s. Abschnitt 3.2.3). Für die Bildakquisition wurde in der Phantomstudie eine Turbo-Spin-Echo-Sequenz als Readout eingesetzt. Zur Überprüfung des tREX-Verfahrens wurden in einer axialen Schicht $N = 20$ REX-gewichtete Bilder aufgenommen, wobei über den tREX-Gradienten unterschiedliche relative Phasen im Bereich $\phi = 0...2\pi$ eingestellt wurden. Für die pixelweise Bestimmung der Amplitude A_{REX} wurde sowohl die Standardabweichung des gemessenen Signals als auch ein Fit gemäß Gl. 7.4 ausgewertet. Es wurden weiterhin Kontrollmessungen bei ausgeschaltetem tREX-Gradienten (Stimulus off) durchgeführt. Zusätzlich wurde die Charakteristik der gemessenen REX-Amplituden für verschiedene t_{SL} untersucht und mit den Ergebnissen der Bloch-Simulation verglichen. Als Amplitude des Stimulus wurde $B_{stim} = 50$ nT analog zur Simulation gewählt. Für den tREX-Gradienten ergab sich somit bei $\Delta z = 10$ mm eine Amplitude von $5 \mu\text{T m}^{-1}$.

Für REX-Messungen wurde stets eine schichtselektive Shim-Routine 2. Ordnung durchgeführt und verbleibende Feldinhomogenitäten Δf_0 durch B_0 -Mapping ermittelt. Um das Verhalten der REX-Amplitude unter dem Einfluss definierter B_0 -Abweichungen zu untersuchen, wurde während der SL-Interaktion ein zusätzlicher Gradient in x-Richtung angelegt und somit die räumlichen Offresonanzen $\Delta f_0^{static}(\vec{r}) = \Delta f_0(\vec{r}) + \Delta f_0^{grad}(\vec{r})$ im untersuchten FOV vorgegeben. Hierdurch wurden lokale Offresonanzen von maximal ± 125 Hz erzeugt.

7.3.6 *In-vivo*-Experimente

Alle *In-vivo*-Experimente wurden am Gehirn eines gesunden Probanden durchgeführt. Für das tREX-Experiment wurde eine Schichtorientierung gewählt, die teilweise durch die Stirnhöhle (*Sinus frontalis*) läuft und somit erhöhte Feldinhomogenitäten aufweist [163]. Zur Kontrolle der Feldeigenschaften wurde B_0 - sowie B_1^+ -Mapping durchgeführt. Somit konnte der REX-Effekt *in vivo* unter kontrollierten Bedingungen beobachtet und dessen Anfälligkeit gegenüber natürlichen Feldinhomogenitäten im Gehirn untersucht werden. Die tREX-Methode wurde *in vivo* in einer Vergleichsstudie unter Verwendung optimaler und nicht-optimaler SL-Pulsdauern für die jeweiligen Module evaluiert. Hierbei wurden bereits die Ergebnisse der Bloch-Simulation bezüglich der t_{SL} -Charakteristik (Gl. 7.7) berücksichtigt. Bei den Best-Case-Messungen wurden folgenden t_{SL} -Werte verwendet: 77.5 ms (S-SL), 70 ms (RE-SL), 80 ms (C-SL), 80 ms (B-SL). Für die Worst-Case-Messungen wurden folgende Werte verwendet: 82.5 ms (S-SL), 80 ms (RE-SL), 70 ms (C-SL), 60 ms (B-SL). Für jede Messung wurden pixelweise A_{REX} -Karten unter Verwendung der Standardabweichung berechnet. Zusätzlich wurde A_{REX} für die Messungen im Best-Case durch den Signal-Fit nach Gl. 7.4 bestimmt.

Außerdem wurde untersucht, ob die tREX-Methode als Kalibrierungstechnik für die Quantifizierung von Magnetfeldoszillationen verwendet werden kann. Die Messungen unter Verwendung des B-SL-Moduls wurden hierzu für verschiedene Amplituden des magnetischen Stimulus wiederholt. Die gemessenen Amplituden A_{REX} wurden auf Korrelation mit ΔB_0^{stim}

geprüft und mit der Referenzmessung (Stimulus off) verglichen. Mittels linearer Regression wurde geprüft, ob tREX für die ortsabhängige Kalibrierung der REX-Amplituden geeignet ist und somit für eine *In-vivo*-Quantifizierung neuronaler Felder eingesetzt werden kann.

7.4 Ergebnisse

7.4.1 Parameteroptimierung mittels Bloch-Simulation

In Abb. 7.3a sind die Ergebnisse der t_{SL} - und f_{SL} -Charakteristika für die vier verschiedenen Präparationsmodule S-SL, RE-SL, C-SL und B-SL dargestellt. Für alle Module wurden wie erwartet die höchsten REX-Amplituden bei $f_{SL} = f_{stim} = 50$ Hz beobachtet. Das Verhalten von A_{REX} bei Variation von t_{SL} ist jedoch komplexer. Im Resonanzfall treten Oszillationen von A_{REX} auf. Diese sind bei den Modulen mit Kompensationstechnik besonders stark ausgeprägt. Bei B-SL treten beispielsweise lokale Maxima bei $t_{SL} \approx 40, 80, 120, 160$ ms auf, während Minima bei $t_{SL} \approx 60, 100, 140, 180$ ms auftreten. Die periodischen Intervalle Δt_{SL} der A_{REX} -Maxima nehmen für die unterschiedlichen Module folgende Werte an: 9.8 ms für S-SL, 19.9 ms für RE-SL, 20.0 ms für C-SL, 40.0 ms für B-SL. Die Entstehung der Minima und Maxima der detektierbaren REX-Amplitude ist in Abb. 7.4 illustriert. Die Komponente der Magnetisierung, die als REX-gewichteter Kontrast präpariert wird, ist die z-Komponente. Folglich treten maximale A_{REX} -Werte auf, wenn die angeregte Spin-Tip-Komponente am Ende der Präparation vollständig auf der z-Achse liegt. Wird die Spin-Tip-Komponente jedoch vollständig auf der y' -Achse präpariert, verschwindet M_z und es existiert kein detektierbares Signal unabhängig von der relativen Phase ϕ .

In Abb. 7.3b wurde das Oszillationsphänomen für variable Frequenzen f_{stim} des magnetischen Wechselfeldes im Resonanzfall untersucht. Hieraus kann abgeleitet werden, dass die Perioden bei S-SL am kürzesten ausfallen und sich bei RE-SL und C-SL verdoppeln. Die Periodenlängen von B-SL sind im Vergleich zu S-SL vervierfacht. Die Länge der Perioden hängt außerdem von f_{stim} ab und folgt hierbei einer indirekten Proportionalität. Die Periodenlänge Δt_{SL} sowie die Position des k-ten Maximums $t_{SL}^{max}(k)$ konnte empirisch wie folgt modelliert werden:

$$\begin{aligned} \Delta t_{SL} &= \frac{\eta}{2 f_{stim}} \\ t_{SL}^{max}(k) &= \frac{\eta}{2 f_{stim}} \cdot (k - \kappa) \end{aligned} \quad (7.7)$$

$\eta = 1$ für S-SL, $\eta = 2$ für RE-SL, $\eta = 2$ für C-SL, $\eta = 4$ für B-SL,
 $\kappa = 1/4$ für S-SL, $\kappa = 1/2$ für RE-SL, $\kappa = 0$ für C-SL, $\kappa = 0$ für B-SL

Hier sind η und κ modulabhängige Faktoren, wobei η die Periodenlänge streckt/staucht und κ eine geringfügige Verschiebung der Position des Maximums bewirkt. Diese empirisch abgeleitete Regel gilt für die Module RE-SL, C-SL und B-SL mit einer im Mittel sehr geringen Abweichung von nur -0.05% im betrachteten Simulationsbereich. Für S-SL, bei welchem Minima und Maxima weniger stark ausgeprägt sind, ist die Vorhersage weniger präzise (-4.6%). In [140] wurde weiterhin der Einfluss der $T_{1\rho}$ - und $T_{2\rho}$ -Relaxationszeiten auf die Position der Maxima untersucht. Hier wurden nur geringe Abweichungen der Positionen der Maxima beobachtet. Im Wesentlichen erschweren kurze Relaxationszeiten die Detektion bei Verwendung hoher SL-Zeiten auf Grund der zunehmenden Relaxationseffekte. Die Magnitude des Stimulus bestimmt dagegen die Größe der beobachteten Amplitude A_{REX} , mit einer klaren, linearen Korrelation ($R^2 = 0.998$). Auch hier wurde kein signifikanter Einfluss auf die t_{SL} -Charakteristik festgestellt. Somit beschreibt Gl. 7.7 das Auftreten

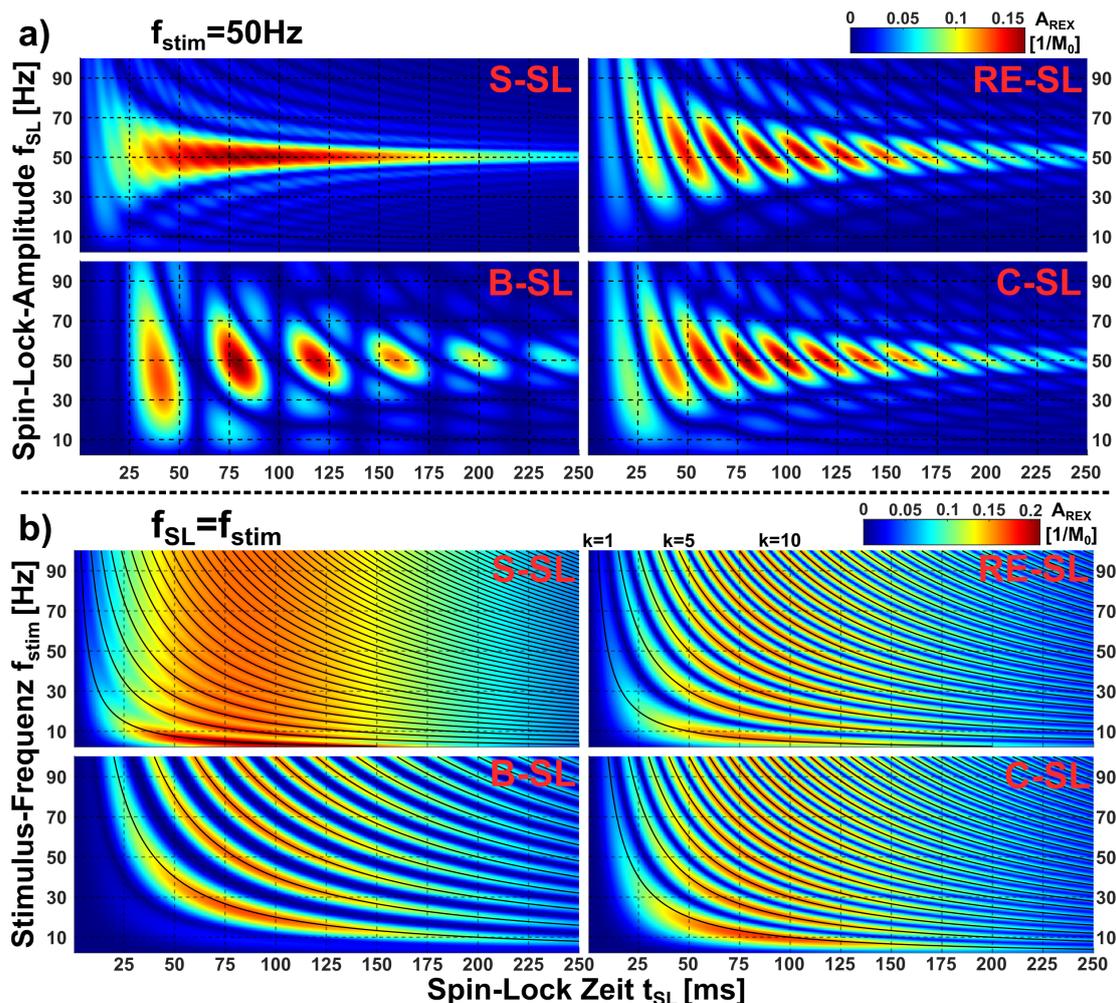


Abbildung 7.3: Simulation der A_{REX} -Charakteristika für die vier Präparationsmodule. Untersucht wurde primär die t_{SL} -Charakteristik. In **a)** wurden unterschiedliche SL-Amplituden bei $f_{stim} = 50$ Hz und in **b)** wurden unterschiedliche Stimulus-Frequenzen im Resonanzfall $f_{SL} = f_{stim}$ betrachtet. Es wurde $\Delta B_0^{stim} = 50$ nT gewählt. Die Schrittweiten der Simulation betragen: $\Delta t_{SL} = 0.5$ ms, $\Delta f_{SL} = 0.5$ Hz, $\Delta f_{stim} = 0.5$ Hz. Jede REX-Amplitude wurde über die Simulation von $N = 10$ relativen Phasen ϕ durch die Standardabweichung von M_z bestimmt. Die schwarzen Linien in **b)** zeigen das k -te Maximum gemäß der empirisch ermittelten Vorhersage (Gl. 7.7).

von A_{REX} -Maxima allgemein und kann als Prognose für die Optimierung von Sequenzparametern herangezogen werden. Daher wurden für $f_{stim} = 50$ Hz die folgenden SL-Zeiten in den weiteren Simulationen und Messungen für die Maximum-Bedingung (Best-Case) verwendet: 77.5 ms für S-SL, 70.0 ms für RE-SL, 80.0 ms für C-SL, 80.0 ms für B-SL. Für die Minimum-Bedingung (Worst-Case) wurden entsprechend folgende Werte verwendet: 82.5 ms, 80.0 ms, 70.0 ms, 60.0 ms.

7.4.2 Validierung im Phantomexperiment

Die für die Durchführung des tREX-Verfahrens benötigten, ultra-schwachen Gradientenoszillationen wurden vor der eigentlichen Phantomstudie kalibriert. Hierzu wurde ein etabliertes Verfahren zur Vermessung von k -Raum-Trajektorien eingesetzt [164]. Die Messun-

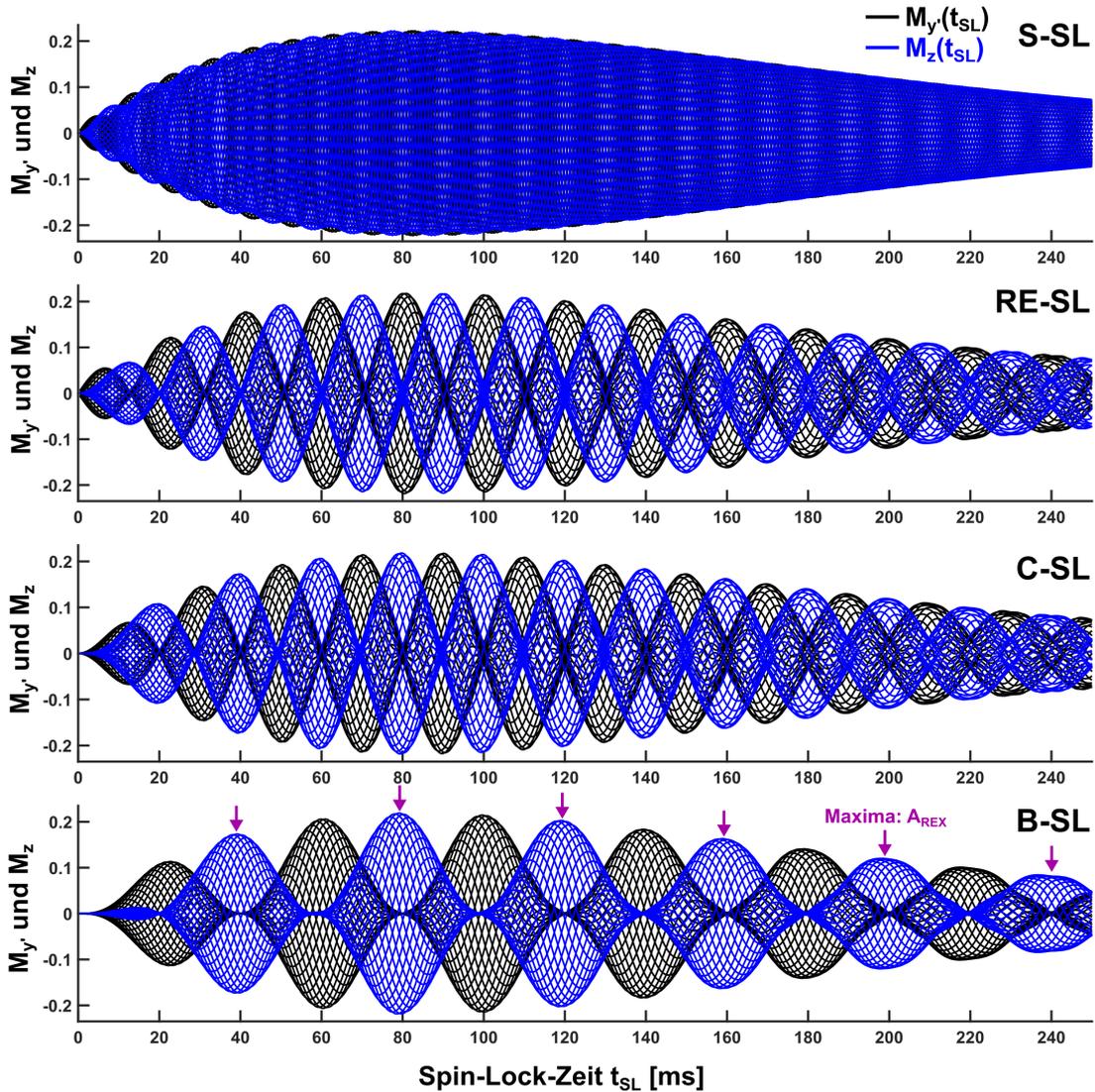


Abbildung 7.4: Illustration der Minima/Maxima-Entstehung von A_{REX} . Betrachtet wird der Fall $f_{SL} = f_{stim} = 50\text{ Hz}$ für unterschiedliche t_{SL} und $N = 25$ Phasen ϕ im Bereich $0 \dots 2\pi$. Die durch den REX-Effekt angeregten Spin-Tip-Komponenten zeigen beide ein oszillatorisches Verhalten. Bei den Modulen RE-SL, C-SL und B-SL ähnelt das Verhalten entlang t_{SL} jedoch dem einer stehenden Welle. Hierdurch entstehen Bereiche, in denen die Spin-Tip-Komponente vollständig auf die z -Achse oder vollständig auf die y' -Achse präpariert wird. In Konsequenz existieren Minima und Maxima der detektierbaren Amplitude A_{REX} .

gen bestätigen, dass das eingebaute Gradientensystem (max. Gradientenstärke 45 mT m^{-1} , max. Slewrate $200\text{ T m}^{-1}\text{ s}^{-1}$) auch die Erzeugung von Magnetfeldoszillationen mit extrem niedrigen Amplituden bis zu $1 \dots 2.5\text{ nT}$ ermöglicht. Sowohl die Amplitude als auch die Phase der somit emulierten, biomagnetischen Aktivität konnten präzise eingestellt werden. Die mittlere Abweichung der eingestellten Amplitude betrug -1.6% . Die Ergebnisse dieser Vorexperimente wurden in der Originalarbeit [140] präsentiert.

In Abb. 7.5 werden die Proof-of-Concept-Messungen der tREX-Methode im Phantom präsentiert. Das erwartete, sinusförmige Signal der REX-Präparation für verschiedene Phasen ϕ bei einem 50 nT -Stimulus konnte klar detektiert werden ($R^2 = 0.999$). Allerdings ist in den REX-gewichteten Bildern für S-SL eine starke Bildung von Banding-Artefakten er-

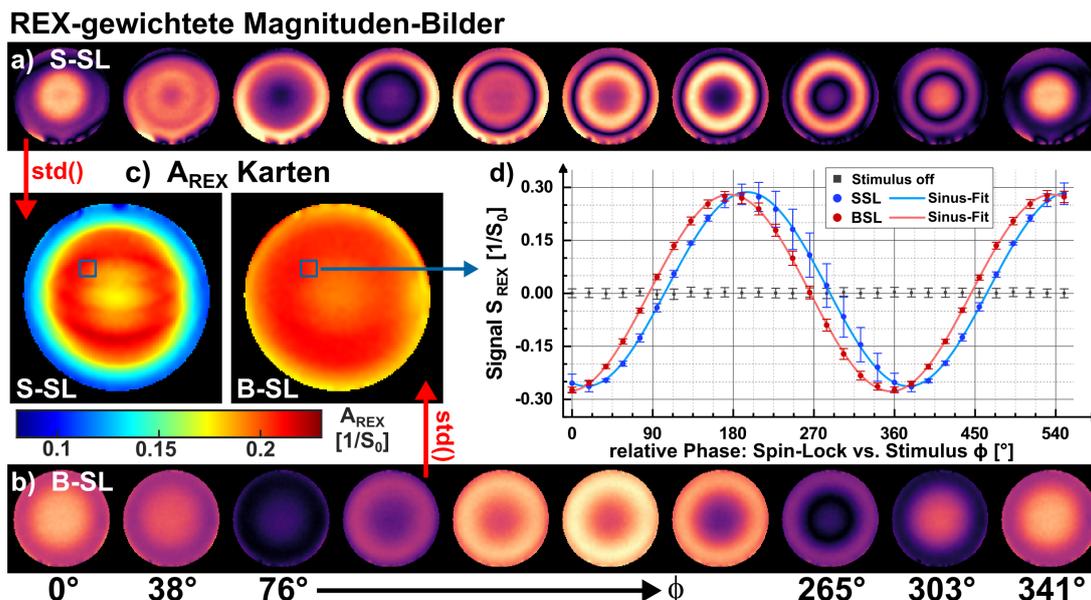


Abbildung 7.5: Proof-of-Concept-Messungen der tREX-Methode im Agar-Phantom. **a)** und **b)** zeigen REX-gewichtete Magnituden-Bilder für 10 verschiedene, relative Phasen zwischen SL und Stimulus. In **a)** wurde das S-SL-Modul und in **b)** das B-SL-Modul verwendet. Die aus der Phasenvariation pixelweise berechnete Standardabweichung ist in den A_{REX} -Karten in **c)** dargestellt. Die mit B-SL durchgeführten Messungen zeigen geringere Banding-Artefakte in den gewichteten Bildern sowie eine homogenere Detektion innerhalb der A_{REX} -Karte. Außerdem ist bei S-SL eine Abnahme von A_{REX} am Rand des Phantoms zu erkennen. Dies korreliert gut mit Abweichungen des B_1^+ -Feldes (s. Anhang 10.4). In **d)** wurde die detektierte Signalintensität S_{REX} innerhalb eines ROIs gegen die Phase aufgetragen. Zusätzlich wurde die Referenzmessung bei ausgeschalteter Stimulation dargestellt. Die Messungen wurden in einer axialen tREX-Schicht ($\Delta z = 10$ mm, Schichtdicke 5 mm) durchgeführt. Weitere Sequenzparameter waren: $f_{SL} = f_{stim} = 50$ Hz, $\Delta B_0^{stim} = 50$ nT, FOV = 150×150 mm², Matrix = 96×96 .

kennbar, die bereits ähnlich in Kapitel 4 im Kontext der $T_{1\rho}$ -Quantifizierung beobachtet wurden. Dieses Phänomen wurde bei der Anwendung von B-SL deutlich reduziert. Beide Messungen wurden im vorhergesagten A_{REX} -Maximum durchgeführt. Dennoch sind die Unterschiede zwischen S-SL und B-SL in den berechneten Detektionskarten offensichtlich. B-SL zeigt mit $A_{REX}^{BSL} = 0.1977 \pm 0.0091$ eine homogenere und im Durchschnitt höhere REX-Amplitude als S-SL mit $A_{REX}^{SSL} = 0.168 \pm 0.035$. Die REX-Amplituden von RE-SL und C-SL betragen $A_{REX}^{RESL} = 0.161 \pm 0.035$ und $A_{REX}^{CSL} = 0.191 \pm 0.018$. Die Kontrollmessung (Stimulus off) zeigte keine signifikante Oszillation des detektierten REX-Signals mit $A_{REX}^{off} = 0.0060 \pm 0.0038$. Weiterhin wurden für alle Module pixelweise Anpassungen des gemessenen REX-Signals an das Modell gemäß Gl. 7.4 durchgeführt. Die Ergebnisse der Parameter $a(\vec{r})$, $b(\vec{r})$, $m(\vec{r})$ und $\phi_0(\vec{r})$ befinden sich im Anhang (s. Abschnitt 10.4). Auch hier wurde für B-SL das höchste und gleichmäßigste Detektionsmaß $a(\vec{r})$ festgestellt. Weiterhin zeigen C-SL und B-SL einen deutlich geringeren Offset $b(\vec{r})$ des REX-Signals und gegenüber S-SL und RE-SL wurde eine deutlich geringere Variation von $\phi_0(\vec{r})$ festgestellt. Mit Ausnahme von RE-SL wurde bei allen Modulen ein Modulationsparameter $m(\vec{r}) \approx 1$ beobachtet. Im Anhang wurden zusätzlich die entsprechenden Ergebnisse des B_0 - und B_1^+ -Mappings ergänzt. In der ausgewählten tREX-Schicht zeigten die Feldvermessungen im Mittel $\Delta f_0^{static} = -2.3 \pm 3.5$ Hz und $B_1^+ = 96.4 \pm 6.8$ %.

Abbildung 7.6 zeigt den Vergleich zwischen der gemessenen t_{SL} -Charakteristik und den Ergebnissen der Bloch-Simulation innerhalb der Resonanzbedingung. Die Daten zeigen eine hohe Übereinstimmung und bestätigen die Existenz von t_{SL} -Minima und -Maxima. Die folgenden Periodenlängen Δt_{SL} wurden in guter Übereinstimmung mit den Simulationsergebnissen ermittelt: 18.5 ± 0.8 ms für RE-SL, 18.8 ± 1.2 ms für C-SL, 38.6 ± 0.6 ms für B-SL. Die Verschiebung von RE-SL gegenüber C-SL betrug 9.3 ± 0.4 ms. Für S-SL wurden aufgrund der schwach ausgeprägten Oszillationen keine Werte ermittelt.

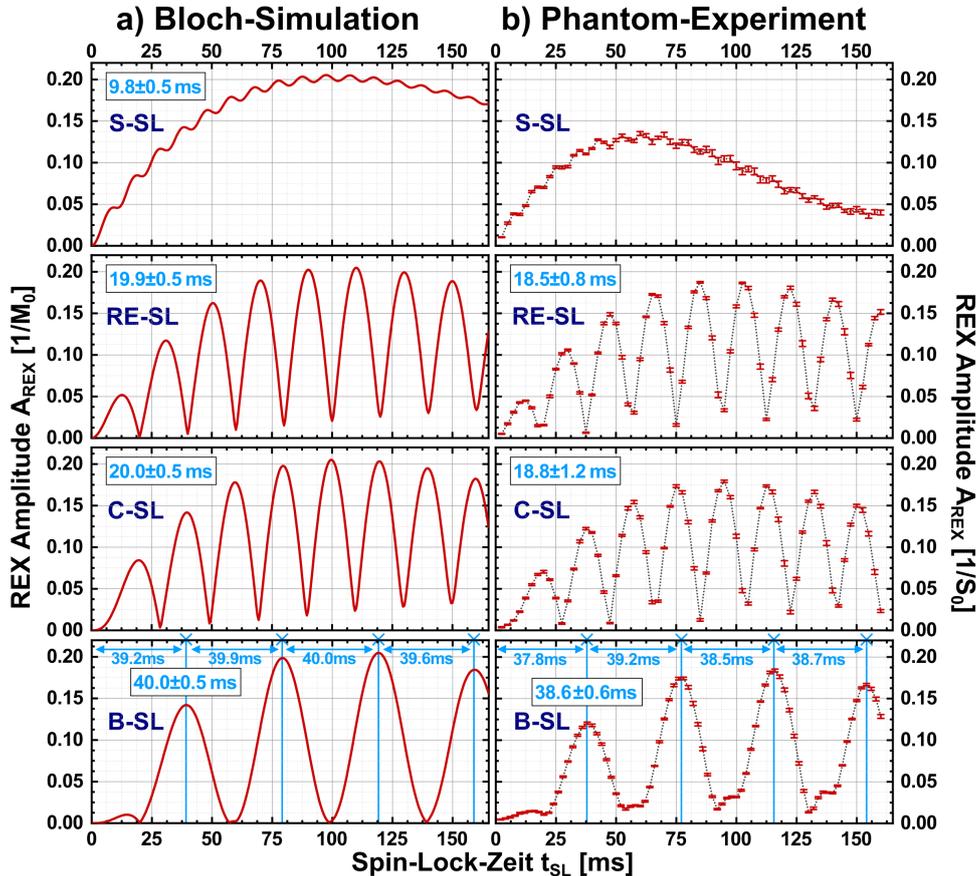


Abbildung 7.6: Experimentelle Überprüfung der t_{SL} -Charakteristika im Phantomexperiment. In **a)** sind die Ergebnisse der Bloch-Simulation dargestellt. **b)** zeigt die A_{REX} -Detektion im Agarose-Phantom. Es wurde t_{SL} von 0...160 ms für jedes Präparationsmodul variiert. Um realisierbare Messzeiten zu erreichen, wurden pro Amplitudenberechnung $N = 6$ relative Phasen ϕ variiert. Die jeweiligen Perioden Δt_{SL} sind blau notiert. Aufgrund der geringen Ausprägung der Oszillation wurde für S-SL keine Periodendauer ermittelt. Das qualitative Verhalten der A_{REX} -Maxima zeigt in den Phantommessungen eine gute Übereinstimmung mit den Simulationsergebnissen. Die Periodenlängen der Messungen sind etwas geringer als in der Simulation, was auf eine Abweichung der tatsächlichen SL-Amplitude (B_1^+ -Abweichung) zurückzuführen ist. In der Simulation und im Experiment sind die Perioden für S-SL am kürzesten und für RE-SL und C-SL verdoppelt. Die Periode von B-SL ist vervierfacht.

Die Ergebnisse der A_{REX} -Sensitivität in der Anwesenheit von B_0 -Inhomogenitäten sind in Abb. 7.7 dargestellt und wurden mit entsprechenden Ergebnissen der Bloch-Simulation verglichen. Sowohl die Messungen als auch die Simulationen zeigen eine Abnahme von A_{REX} mit zunehmendem Δf_0^{static} , was bestätigt, dass statische Feldinhomogenitäten die Messung dynamischer Feldoszillationen deutlich erschweren. Allerdings zeigen die vier Präparations-

module signifikant unterschiedliche Anfälligkeiten gegenüber B_0 -Inhomogenitäten. In der Simulation wurde eine Halbierung von A_{REX} bei folgenden Δf_0^{static} -Werten beobachtet: ± 24.0 Hz für S-SL, ± 31.7 Hz für RE-SL, ± 26.6 Hz für C-SL, ± 36.7 Hz für B-SL. Dies entspricht jeweils ± 0.19 ppm, ± 0.25 ppm, ± 0.21 ppm, ± 0.29 ppm bei $B_0 = 3$ T. Somit weist B-SL die geringste und S-SL die höchste Anfälligkeit für die REX-Detektion auf (Verbesserung $\approx 53\%$). Diese Ergebnisse stimmen in Simulationen und Experimenten gut überein. Um den Einfluss der B_1^+ -Abweichungen bei der experimentellen Validierung zu minimieren, wurde ein ROI mit geringer B_1^+ -Variation ($100.6 \pm 3.2\%$) ausgewertet.

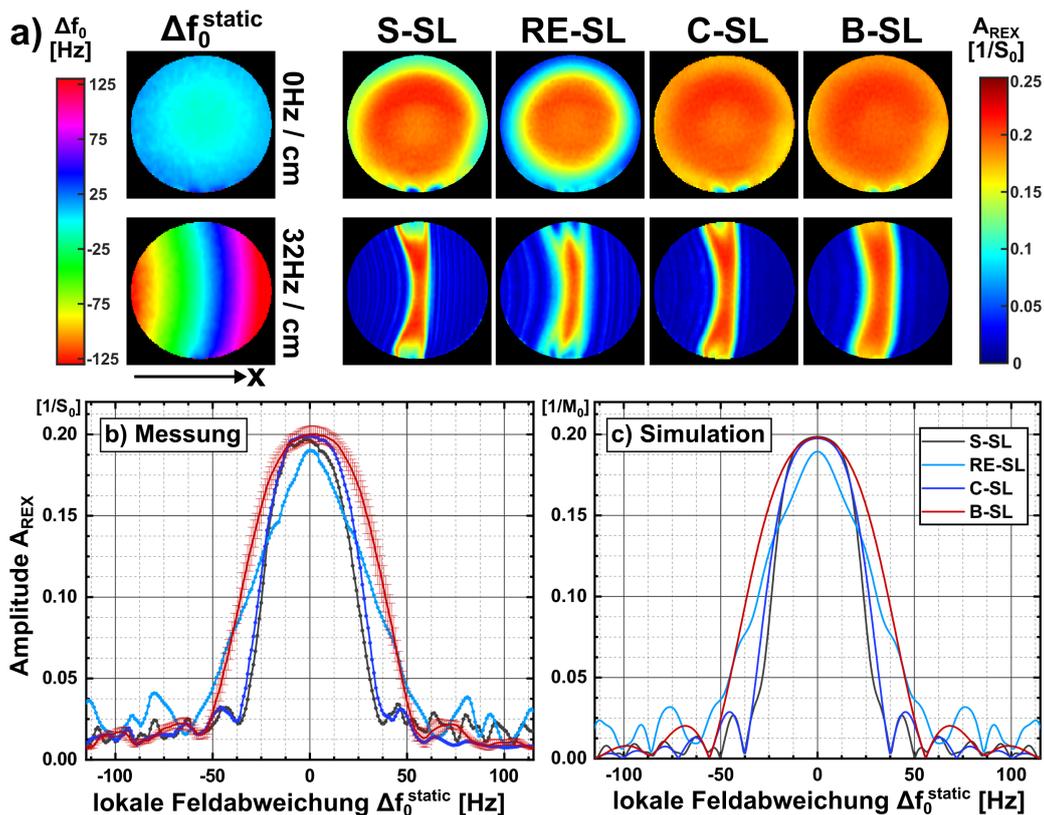


Abbildung 7.7: Verhalten der REX-Module in Gegenwart statischer B_0 -Feldinhomogenitäten. In **a)** sind beispielhafte B_0 -Feldkarten und die entsprechenden A_{REX} -Karten für zwei Feldkonstellationen dargestellt (Variation eines zusätzlichen x-Gradienten). Die A_{REX} -Anfälligkeit wurde durch eine ROI-basierte Auswertung bestimmt, bei welcher die gemessenen Amplituden mit den bekannten Offresonanzen $\Delta f_0^{static}(\vec{r})$ abgeglichen wurden. Die Messdaten wurden in 1 Hz-Intervallen gemittelt und mit den Simulationsergebnissen in **c)** verglichen. Für eine bessere Übersichtlichkeit wurden Fehlerbalken nur für B-SL eingezeichnet. Das Detektionsmaximum ist symmetrisch um den Nullpunkt verteilt und weist das breiteste Maximum für das B-SL-Modul auf. Ab $|\Delta f_0^{static}| > 50$ Hz zeigen alle Module ein oszillatorisches Verhalten. Der magnetische Stimulus betrug 50 nT und es wurde $f_{SL} = f_{stim}$ betrachtet.

7.4.3 *In-vivo*-Experimente

In Abb. 7.8 werden die Proof-of-Concept-Messungen der tREX-Methode *in vivo* im Gehirn eines gesunden Probanden präsentiert. Das erwartete, sinusförmige Signal des REX-Effektes wurde in den gewichteten Bildern auch hier deutlich beobachtet ($R^2 > 0.99$). Bei den

Kontrollmessungen (Stimulus off) wurde hingegen keine signifikante Variation des REX-Signals beobachtet. In der berechneten A_{REX} -Karte können Strukturen des Hirngewebes grob unterschieden werden. In zwei verschiedenen ROIs wurde $A_{REX}^{ROI,1} = 0.1192 \pm 0.0037$ und $A_{REX}^{ROI,2} = 0.0912 \pm 0.0037$ beobachtet, wohingegen die Kontrollmessungen $A_{REX}^{ROI,1} = 0.00868 \pm 0.00068$ bzw. $A_{REX}^{ROI,2} = 0.0076 \pm 0.0025$ ergaben. In den Regionen des Schädelknochens und des Fettgewebes wurde der REX-Effekt deutlich reduziert.

REX-gewichtete Magnituden-Bilder

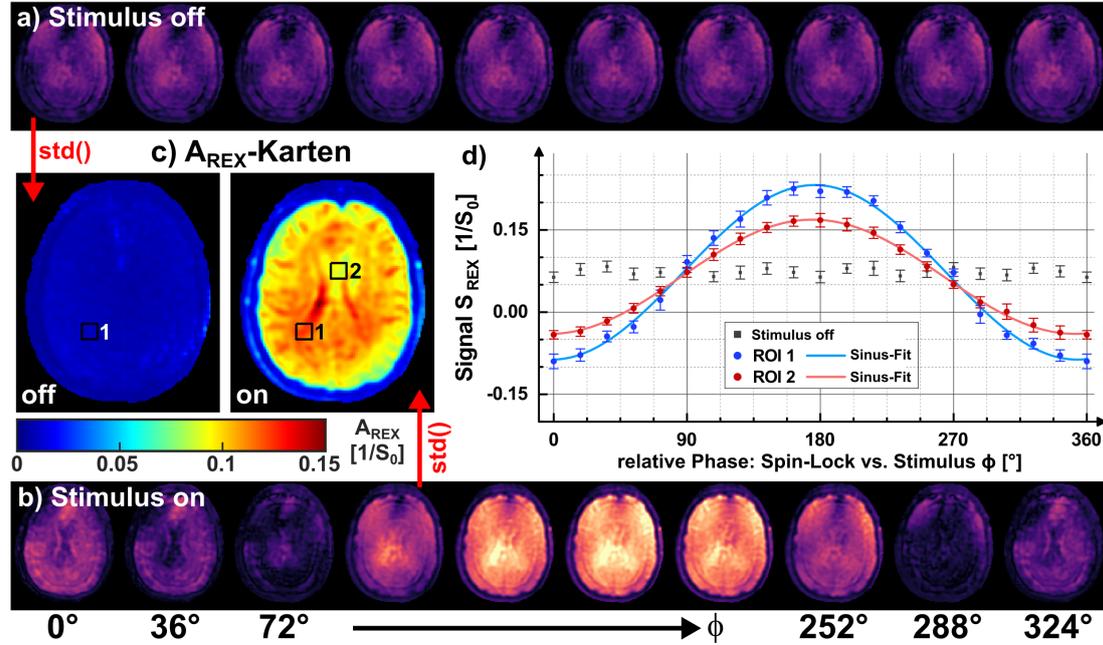


Abbildung 7.8: Proof-of-Concept-Messungen der tREX-Methode *in vivo* im menschlichen Gehirn unter Verwendung von B-SL. **a)** zeigt die REX-gewichteten Bilder der Kontrollmessungen (Stimulus off). **b)** zeigt die Ergebnisse mit $\Delta B_0^{stim} = 50$ nT für $N = 10$ unterschiedliche Phasen ϕ . In den Detektionskarten in **c)** ist deutlich erkennbar, dass im Vergleich zur Kontrolle der REX-Effekt erfolgreich *in vivo* gemessen wurde. In **d)** sind die Signalintensitäten einer ROI-basierten Auswertung gegen die relative Phase aufgetragen. Beide ROIs zeigen einen sinusförmigen Signalverlauf. Strukturen des Hirngewebes und des Schädels sind sowohl in den REX-gewichteten Bildern als auch in der A_{REX} -Karte erkennbar. Für die Spiralbildgebung wurden folgende Parameter verwendet: FOV = 240×240 mm², Matrix = 96×96 , Schichtdicke 5 mm, $T_{rec} = 1$ s.

In Abb. 7.9 wurden die vier unterschiedlichen Präparationsmodule durch die Wahl von t_{SL} jeweils in einem Best-Case- und Worst-Case-Szenario verglichen. Während für S-SL nur geringfügige Unterschiede beobachtet wurden, zeigen die übrigen Module eine deutliche Abgrenzung zwischen der Minimum- und Maximum-Bedingung. Weiterhin sind auch signifikante Unterschiede zwischen den Modulen im Best-Case zu erkennen. Eine lokale Reduktion von A_{REX} wurde nahe des *Sinus frontalis* (für S-SL, RE-SL und C-SL) beobachtet und eine signifikante Verringerung ist auch für RE-SL in der Umgebung des Schädelknochens sichtbar. Dies wird anschließend im Boxplot in Abb. 7.9e deutlich, in welchem A_{REX} im gesamten Hirngewebe untersucht wurde. B-SL zeigt hier das beste Detektionsverhalten und eine klare Abgrenzung zwischen den Messungen in der Minimum- und Maximum-Bedingung. Die R^2 -Werte im Hirngewebe (im Maximum) des Signal-Fits gemäß Gl. 7.4 betragen: 0.982 ± 0.012 für S-SL, 0.985 ± 0.014 für RE-SL, 0.9907 ± 0.0071 für C-SL, 0.9929 ± 0.0033 für B-SL. Auch in diesem Vergleich zeigt B-SL das beste Verhalten

bei einer guten Übereinstimmung mit dem erwarteten Modellverlauf. Die entsprechenden Parameterkarten des Signal-Fits sowie die zugehörigen B_0 - und B_1^+ -Feldkarten werden im Anhang präsentiert (s. Abschnitt 10.4). Hier wurden außerdem die REX-gewichteten Bilder aller Module in der Minimum- und Maximum-Bedingung eingefügt.

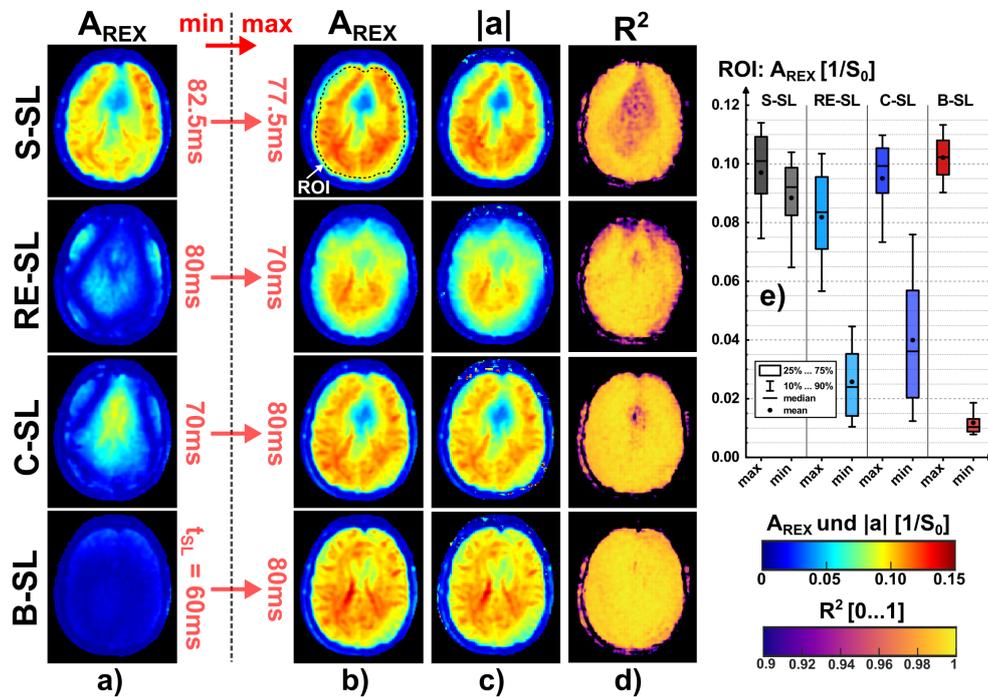


Abbildung 7.9: *In-vivo*-Vergleich der tREX-Messungen für Minimum- und Maximum-Bedingungen. Mit Ausnahme von t_{SL} wurden identische Sequenzparameter wie in Abb. 7.8 verwendet. **a)** zeigt A_{REX} -Karten der vier Module mit der jeweils schlechtesten t_{SL} -Wahl. **b)** zeigt die entsprechenden Messungen der Maximum-Bedingung und die dazugehörigen Fit-Ergebnisse $|a|$ bzw. R^2 der sinusförmigen Anpassung (**c-d**). Eine ROI-basierte Auswertung im Hirngewebe ist im Boxplot in **e)** dargestellt. Insbesondere für RE-SL, C-SL und B-SL wird die hohe Relevanz der t_{SL} -Wahl deutlich. Für das S-SL-Modul gibt es, wie aus den Simulationsergebnissen zu erwarten, keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Bedingungen. Allerdings ergeben sich bei den Modulen mit Kompensationstechnik deutliche Unterschiede innerhalb der Maximum-Bedingung. Hier zeigen alle Module mit Ausnahme von B-SL reduzierte A_{REX} -Werte in der Nähe des Schädelknochens (RE-SL) oder des *Sinus frontalis* (S-SL und C-SL). Dies wird auch in den R^2 -Karten in **d)** deutlich.

Im letzten Experiment wurde *in vivo* unter Verwendung des B-SL-Moduls die Korrelation der detektierten REX-Amplitude mit der Stärke des transmittierten, magnetischen Stimulus geprüft. In Abb. 7.10 sind die Ergebnisse dieser Studie für $\Delta B_0^{stim} = 1 \dots 100$ nT dargestellt. Hierbei wurde eine klare, lineare Korrelation zwischen A_{REX} und ΔB_0^{stim} nachgewiesen ($R^2 > 0.997$). Es wurden Werte von drei beispielhaften ROIs durch eine lineare Regression geprüft. Die Ergebnisse zeigen, dass tREX-Experimente eine Kalibrierung über ein einfaches, lineares Modell ermöglichen und somit eine Quantifizierung der Stimulusfeldstärken realisiert werden kann. Weiterhin wurde das gesamte Hirngewebe speziell für kleine Stimuli $\Delta B_0^{stim} \leq 10$ nT ausgewertet. Der REX-Effekt konnte noch bei 1 nT nachgewiesen werden. Hier lag der durchschnittliche Signalanstieg von A_{REX} im Vergleich zur Referenzmessung (Stimulus off) bei 7.3%. Eine signifikante Abgrenzung zum Referenzsignal im gesamten Hirngewebe war jedoch nur bei $\Delta B_0^{stim} \geq 2.5$ nT möglich.

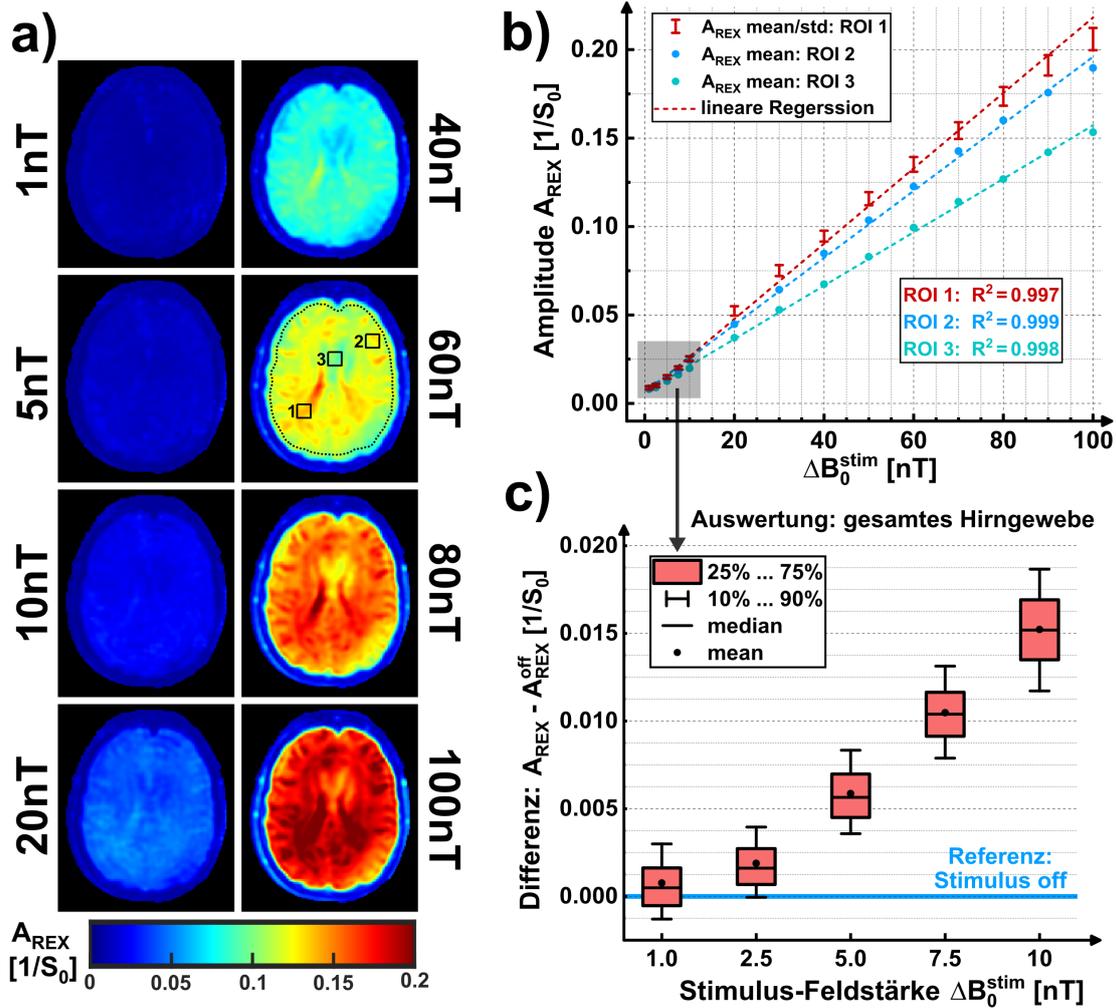


Abbildung 7.10: Korrelationsmessungen der A_{REX} -Amplitude und der Stimulusfeldstärke ΔB_0^{stim} *in vivo*. Die gemittelten A_{REX} -Werte innerhalb der drei beispielhaften ROIs in a) für ΔB_0^{stim} im Bereich 1...100 nT wurden in b) gegen die Feldstärke aufgetragen. Die lineare Regression ergab jeweils R^2 -Werte > 0.997 . Die Steigung variiert in den verschiedenen ROIs. Aufgrund der hohen Übereinstimmung mit der linearen Anpassung ermöglichen die tREX-Experimente eine *In-vivo*-Kalibrierung gemessener REX-Amplituden. In einer weiteren Auswertung in c) wurde A_{REX} im gesamten Hirngewebe für kleine Stimulus-Feldstärken im Bereich 1...10 nT untersucht. Das für 1 nT beobachtete Signal kann nicht im gesamten Gewebe signifikant von der Referenzmessung (Stimulus off) abgegrenzt werden. Mittelwert und Median liegen jedoch über der Amplitude der Referenzmessung ($\approx 7.3\%$). Oberhalb von 2.5 nT zeigen die Ergebnisse einen signifikanten Abgrenzung von der Kontrollmessung.

7.5 Diskussion

Im vorliegenden Kapitel wurde ein neues Konzept für die direkte Detektion ultra-schwacher, magnetischer Wechselfelder mittels Spin-Locking vorgestellt. Diese Technik zielt primär auf die Bildgebung biomagnetischer Felder im MRT ab. Die von Coletti et al. diskutierten Probleme der Anfälligkeit gegenüber Feldinhomogenitäten [30] wurden durch die Einführung etablierter SL-Kompensationstechniken in die REX-Präparation deutlich reduziert. Eine wichtige Erkenntnis war hierbei, dass geeignete SL-Pulsdauern für eine erfolgreiche De-

tektion gewählt werden müssen, was einen grundlegenden Unterschied zur $T_{1\rho}$ -Bildgebung darstellt. Außerdem wurde in dieser Arbeit ein neues Verfahren der experimentellen Validierung eingeführt, welches die Transmission des Rotary-Excitation-Effektes (tREX) über das eingebaute Gradientensystem ausnutzt. Durch diesen Schritt konnten Ergebnisse aus Bloch-Simulationen detailliert mit entsprechenden tREX-Experimenten in Phantomstudien verglichen und evaluiert werden. Hierbei vereinfacht tREX den experimentellen Aufbau, beschleunigt den Prozess der Sequenzentwicklung und erhöht die Reproduzierbarkeit der Experimente auf Grund der hohen Präzision des verwendeten Gradientensystems. Der größte Vorteil von tREX ist jedoch, dass die verwendete Hardware bereits vollständig für die Anwendung am Menschen zertifiziert ist und somit *In-vivo*-Messungen des REX-Effektes möglich werden.

Die Simulations- und Messergebnisse zeigen, dass eine geeignete Wahl der SL-Pulsdauer in Abhängigkeit von der Stimulusfrequenz für die kompensierten RE-SL-, C-SL- und B-SL-Module obligatorisch ist. Hierfür wurde ein empirisches Modell für die Vorhersage von A_{REX} -Maxima (Gl. 7.7) entwickelt. Die Genauigkeit dieser Vorhersage ist mit einer Abweichung von -0.05% hoch. Lediglich für das S-SL-Modul wurde eine geringere Genauigkeit (-4.6% Abweichung) festgestellt. Hier kommt es durch Relaxationseffekte zu einer systematischen Verschiebung der Position der A_{REX} -Maxima. Jedoch ist die Vorhersage bei S-SL auch auf Grund der geringen Ausprägung der Maxima weniger relevant. Für die kompensierten Module konnte kein signifikanter Einfluss der Relaxation auf die Positionen der lokalen Maxima festgestellt werden. Hier dominieren Effekte der Spin-Dynamik, da durch die Umkehrung der SL-Richtung im Rotary-Echo-Verfahren oder durch die Anwendung von Refokussierungspulsen die Trajektorie der Magnetisierung abrupt verändert wird. Somit ergeben sich für unterschiedliche t_{SL} Konstellationen, in denen die finale Magnetisierung entweder vollständig auf die z -Achse (Maximum-Bedingung) oder vollständig auf die y' -Achse (Minimum-Bedingung) präpariert wird. Die empirisch ermittelten, modulabhängigen Faktoren η , die vorgeben, mit welcher Periodizität Maxima entlang t_{SL} auftreten, zeigen eine interessante Eigenschaft. Bei RE-SL und C-SL ist die gesamte Pulsdauer in zwei gleiche Blöcke unterteilt und der Faktor beträgt entsprechend $\eta = 2$. Bei B-SL liegen auch Blöcke mit $t_{SL}/4$ vor und der Faktor beträgt $\eta = 4$. Maxima werden also generiert, wenn die kleinste Pulsdauer innerhalb des Präparationsmoduls das ganzzahlige Vielfache einer π -Rotation der Magnetisierung bewirkt. Die Positionen der Maximum-Bedingung konnten in den Phantomexperimenten weitgehend bestätigt werden. Die durchschnittliche Abweichung von den vorhergesagten Positionen betrug 5.5% . Dies lässt sich auf eine Variation des B_1^+ -Sendefeldes zurückführen, wodurch die SL-Amplitude nicht 50 Hz beträgt und der REX-Effekt somit nicht exakt resonant abläuft.

In den Experimenten wurde außerdem die Fragestellung geklärt, ob dynamische Feldoszillationen bei gleichzeitiger Kompensation statischer Feldinhomogenitäten mittels REX detektiert werden können. Durch Bloch-Simulationen wurde gezeigt, dass B-SL eine signifikante Erhöhung der Robustheit gegenüber B_0 -Abweichungen aufweist. Eine Halbierung der gemessenen REX-Amplitude ergibt sich ab $\Delta B_0^{static} = \pm 0.29\text{ ppm}$ bei 3 T . Somit ist die REX-Methode für typische B_0 -Abweichungen im Hirngewebe nach einer standardisierten Shimming-Prozedur geeignet. Dies zeigte sich auch *in vivo*, da B-SL selbst in Bereichen mit erhöhten B_0 -Inhomogenitäten noch eine vergleichsweise gute REX-Detektion liefert. Der Einfluss von B_1^+ -Inhomogenitäten wurde präventiv durch die Verwendung adiabatischer Anregungspulse kompensiert, was bereits in [58] vorgeschlagen wurde. Dadurch werden jedoch nur die Anfangsbedingungen vor dem eigentlichen REX-Effekt optimiert. Eine Abweichung in B_1^+ führt dennoch zu einer Verletzung der REX-Resonanzbedingung ($f_{SL} \neq f_{stim}$). Diese

Problematik kann durch keine der in dieser Arbeit verwendeten Kompensationstechniken vollständig eliminiert werden. In den Simulationen und Messungen zeigte B-SL allerdings breitere Resonanzpeaks, wodurch B_1^+ -Abweichungen indirekt kompensiert werden. Dieser Effekt war auch im Phantomexperiment bemerkbar (Abb. 7.5). Trotz eines näherungsweise optimalen Shims innerhalb der gesamten Messschicht ($\Delta f_0 = -2.3 \pm 3.5$ Hz) wurde am Rande des Phantoms unter Verwendung von S-SL ein deutlicher Abfall von A_{REX} beobachtet. In dieser Region zeigte das Sendefeld Werte von $B_1^+ \approx 90\%$. Im Gegensatz zu S-SL lieferte B-SL in diesem Bereich eine annähernd konstante Detektion. Eine weitere Möglichkeit, die B_1^+ -Performanz zu erhöhen, ist die Implementierung von SL-Pulsen mit linearer Amplitudenmodulation, was bereits in [165] vorgeschlagen wurde. Durch diesen Schritt kann ebenfalls eine Verbreiterung des Resonanzeffekts für kompensierte REX-Module erzeugt werden.

Die Ergebnisse der Simulationen und der Phantomstudie wurden genutzt, um erste Proof-of-Concept-Experimente für die Detektion oszillierender Magnetfelder *in vivo* durchzuführen. Obwohl die Messungen mit dem einfachen S-SL-Modul prinzipiell erfolgreich waren, konnte nachgewiesen werden, dass die Verwendung von B_0 - und B_1^+ -kompensierten Modulen eine klare Verbesserung darstellt. Bei der detaillierten Auswertung der gemessenen REX-Signale durch den Signal-Fit nach Gl. 7.4 war eine deutliche Verbesserung bei C-SL und B-SL zu beobachten. Innerhalb der weißen und grauen Hirnsubstanz lieferten diese Module homogene A_{REX} -Karten, geringe Offsets der REX-Oszillation, und die Signale zeigten näherungsweise eine 2π -Modulation.

Bei den Messungen mit kleinen Stimulusfeldstärken war eine Detektion bis zu 1 nT im Vergleich zur Referenzmessung möglich. Eine große Herausforderung für die REX-Detektion ist derzeit das relativ hohe Grundrauschen der Referenzscans. Bei der Analyse der REX-gewichteten Bilder wurde der Einfluss der Atmung noch nicht korrigiert, was zu einem erhöhten A_{REX}^{off} führte und eine signifikante Abgrenzung bei niedrigen ΔB_0^{stim} erschwerte. Daher kann die tatsächliche Grenze der Empfindlichkeit für die REX-Technik niedriger liegen und für die Bedingungen *in vivo* weiter optimiert werden. Dieser wichtige Punkt muss in künftigen Studien genauer untersucht werden. Hierbei können identische REX-Experimente mehrfach wiederholt werden und die Sensitivität mit Hilfe von t-Test-Statistiken festgestellt werden.

Der lineare Zusammenhang zwischen REX-Amplitude und Stimulus-Feldstärke wurde bereits in [154] experimentell in einer Phantomstudie belegt ($R^2 = 0.96$). Durch den Einsatz der tREX-Technik konnte in dieser Arbeit die Linearität auch *in vivo* bestätigt werden ($R^2 > 0.99$). Die hohe Genauigkeit der durch tREX erzeugten Feldoszillationen bietet somit die Möglichkeit einer Kalibrierung gemessener REX-Amplituden. Beispielsweise können zuerst $n \geq 2$ tREX-Experimente durchgeführt und aus den resultierenden A_{REX} -Werten eine gewebespezifische und räumlich abhängige Kalibrierungsfunktion gegenüber der Stimulus-Feldstärke ΔB_0^{stim} durch lineare Regression bestimmt werden. Anschließend können REX-Experimente mit echter biomagnetischer Aktivität durchgeführt und die gemessenen Amplituden mit der Kalibrierung abgeglichen werden. Durch diesen Schritt wird eine Quantifizierung von Biomagnetismus ermöglicht.

Das hier vorgestellte REX- bzw. tREX-Verfahren kann potentiell in einer Vielzahl an fMRT-Studien zur Detektion und Quantifizierung neuronaler Aktivität eingesetzt werden. Beispiele hierfür sind die Messung der Alpha-Aktivität [29] oder die Bildgebung von SSVEPs (*Steady state visually evoked potentials*) im visuellen Kortex [166]. Da die relative Phase ϕ gegenüber der SL-Präparation im Allgemeinen unbekannt ist, muss die REX-Amplitude in solchen Studien durch die Standardabweichung zufälliger Phasen bestimmt werden. Eine

Alternative ist die Aufzeichnung eines EEGs während der MRT-Untersuchung zur späteren retrospektiven Auswertung der Phasen. Eine potentielle klinische Anwendung der Technik ist die Lokalisation aktiver Kortexareale bei fokaler Epilepsie in Patienten [167]. Weiterhin ist eine Übertragung der REX-Methode für die Detektion und Quantifizierung kardialer Magnetfelder geplant. Hierbei konnte in ersten Simulationen und Phantomexperimenten ein Ansatz entwickelt werden, mit dem der Rotary-Excitation-Effekt auch für die Messung peakförmiger, magnetischer Fluktuationen genutzt werden kann. Dieses Verfahren soll in künftigen Studien weiter optimiert und validiert werden, um langfristig eine Bildgebung des kardialen Erregungsleitungssystems zu realisieren.

7.6 Fazit

In diesem Kapitel wurde ein neues Verfahren vorgestellt, welches mittels Spin-Lock-basierter MRT eine orts aufgelöste Detektion ultra-schwacher magnetischer Oszillationen im nT-Bereich ermöglicht. Das in Kapitel 4 vorgestellte B-SL-Modul wurde hierbei für die grundlegende REX-Präparation adaptiert. Durch die Wahl geeigneter SL-Pulsdauern konnte mit B-SL eine signifikante Verbesserung der Detektionsfähigkeit erreicht werden. Da somit der Einfluss statischer Feldinhomogenitäten auf den REX-Effekt reduziert werden kann, wird für künftige Studien zur robusten Detektion von biomagnetischen Oszillationen das optimierte B-SL-Modul in Kombination mit einer adiabatischen Anregung empfohlen. Darüber hinaus erlaubt das neu entwickelte tREX-Verfahren, welches bereits in [140] veröffentlicht wurde, Sequenzen sowohl in Phantomexperimenten als auch unter kontrollierten Bedingungen *in vivo* zu testen. Hierdurch konnten Magnetfelddetektionen im niedrigen nT-Bereich bereits im Hirngewebe von Probanden realisiert werden. Darüber hinaus bereitet das tREX-Konzept potentiell den Weg für die Quantifizierung neuronaler Aktivität mittels MRT, da es zusätzlich als Kalibrierungsverfahren eingesetzt werden kann.

KAPITEL

8

ZUSAMMENFASSUNG

Das zentrale Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung neuer, robuster Methoden der Spin-Lock-basierten MRT. Im Fokus stand hierbei vorerst die $T_{1\rho}$ -Quantifizierung des Myokards im Kleintiermodell. Neben der $T_{1\rho}$ -Bildgebung bietet Spin-Locking jedoch zusätzlich die Möglichkeit der Detektion ultra-schwacher, magnetischer Feldoszillationen. Die Projekte und Ergebnisse, die im Rahmen dieses Promotionsvorhabens umgesetzt und erzielt wurden, decken daher ein breites Spektrum der SL-basierten Bildgebung ab und können grob in drei Bereiche unterteilt werden. Im ersten Schritt wurde die grundlegende Pulssequenz des SL-Experimentes durch die Einführung des balancierten Spin-Locks optimiert. Der zweite Schritt war die Entwicklung einer kardialen MRT-Sequenz für die robuste Quantifizierung der myokardialen $T_{1\rho}$ -Relaxationszeit an einem präklinischen Hochfeld-MRT. Im letzten Schritt wurden Konzepte der robusten $T_{1\rho}$ -Bildgebung auf die Methodik der Felddetektion mittels SL übertragen. Hierbei wurden erste, erfolgreiche Messungen magnetischer Oszillationen im nT-Bereich, welche lokal im untersuchten Gewebe auftreten, an einem klinischen MRT-System im menschlichen Gehirn realisiert.

Die in Kapitel 4 präsentierte und in [75] publizierte Technik der balancierten SL-Präparation stellt für diese Arbeit einen essentiellen Grundbaustein dar. Durch die Einführung einer vollständig symmetrischen SL-Pulssequenz konnte sowohl über die analytische Berechnung von Magnetisierungstrajektorien als auch über Simulationen der Bloch-Gleichungen Vorteile der B-SL Präparation im Kontext der Kompensation von B_0 - und B_1^+ -Inhomogenitäten aufgezeigt werden. Dies kann in erster Linie darüber erklärt werden, dass B-SL mit einem zweiten Refokussierungspuls ausgestattet ist, der gegenüber dem ersten Puls eine entgegengesetzte Phase aufweist. Hierdurch resultiert ein Effekt der Selbstkompensation, der mit dem Rotary-Echo-Prinzip der SL-Pulse verwandt ist und primär Abweichungen des B_1^+ -Feldes ausgleicht. Die neue Präparationstechnik wurde erstmals am 7T Hochfeld-MRT implementiert und in einer Studie durch Phantomexperimente validiert und ausführlich mit den alternativen Verfahren RE-SL [23], PSC-SL [72], und C-SL [24] verglichen. In der Vergleichsstudie wurde die Formation von Banding-Artefakten und die Güte der $T_{1\rho}$ -

Quantifizierung unter definierten Versuchsbedingungen mit gezielten Abweichungen des B_0 - und B_1^+ -Feldes untersucht. Die Ergebnisse der Phantomexperimente konnten eine gute Übereinstimmung mit den theoretischen Vorhersagen der Bloch-Simulationen belegen. Hierbei konnten auch gegenüber dem von Witschey et al. vorgeschlagenen C-SL Modul [24], welches zuvor in zahlreichen Studien als Gold-Standard der SL-Präparation diente [13, 72, 121], signifikante Verbesserungen belegt werden, die zum einen die Reduktion von Banding-Artefakten und zum anderen die Genauigkeit der $T_{1\rho}$ -Quantifizierung betreffen. Im Vergleich zu C-SL konnte beispielsweise die Banding-Performanz, die in Kapitel 4 als Indikator der Bildqualität eingeführt wurde, um 79% gesteigert werden. Die Güte des mono-exponentiellen $T_{1\rho}$ -Fits wurde um 58% verbessert. Das neue B-SL-Modul bietet daher vielversprechende Eigenschaften, welche in künftigen Studien sowohl die Qualität $T_{1\rho}$ -gewichteter Bilder als auch die Quantifizierung der $T_{1\rho}$ -Relaxation erheblich steigern können. Zudem besteht das Potential für einen Einsatz in der klinischen Routine. Der Nachteil von B-SL ist lediglich die Notwendigkeit eines zusätzlichen Refokussierungspulses, wodurch auch die spezifische Absorptionsrate der Präparation steigt. Da jedoch der größte Anteil des SARs primär durch die SL-Pulse selbst generiert wird, ist ein Wechsel von C-SL auf B-SL für die Durchführbarkeit klinischer Studien innerhalb der SAR-Bestimmungen nicht entscheidend. Tatsächlich wurde B-SL bereits von unterschiedlichen Forschungsgruppen aufgegriffen und für die $T_{1\rho}$ -Quantifizierung am Menschen verwendet [79, 88–92]. Hier wurde insbesondere am Beispiel der Bildgebung der Unterschenkelmuskulatur ein direkter Vergleich zwischen B-SL und PSC-SL durchgeführt und eine deutliche Steigerung der Quantifizierungsgenauigkeit demonstriert [88].

Das zweite Projekt dieser Arbeit umfasste die Entwicklung einer Sequenz zur myokardialen $T_{1\rho}$ -Quantifizierung im Kleintiermodell. Die grundlegende Motivation hierfür war die spezielle Sensitivität der $T_{1\rho}$ -Relaxation auf niederfrequente Prozesse, welche makromolekulare Umstrukturierungen im untersuchten Gewebe als endogenen Kontrast abbilden. In diesem Kontext konnte bereits in früheren Arbeiten in Patientenstudien nachgewiesen werden, dass $T_{1\rho}$ als Indikator für infarziertes Gewebe des Herzmuskels herangezogen und potentiell als nativer Biomarker bzw. als myokardialer Fibroseindex eingesetzt werden kann [20, 21, 122]. Während die grundlegende Relaxationstheorie von $T_{1\rho}$ bereits seit Jahrzehnten weit entwickelt ist [45], sind die biophysikalischen Mechanismen, die $T_{1\rho}$ im komplex aufgebauten Gewebe des Herzmuskels beeinflussen, noch nicht vollständig geklärt [25]. Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Arbeit eine Sequenz entwickelt, die eine Erforschung von $T_{1\rho}$ im Kleintier ermöglicht. Hier können gegenüber Humanstudien Krankheitsbilder ausführlicher untersucht und Ergebnisse der MRT-Untersuchung anschließend mit histologischen Kontrollen validiert werden. Wie in den Kapiteln 5 und 6 ausgeführt wurde, ist eine robuste Quantifizierung jedoch im Experiment mit Mäusen technisch hoch anspruchsvoll, wobei vor allem die hohe Herzfrequenz in Kombination mit der Untersuchung unter freier Atmung eine große Herausforderung darstellt.

Als erste Maßnahme wurde eine Sequenz entwickelt, die durch die Verwendung radialer Bildgebungstechniken eine höhere Robustheit gegenüber Bewegung aufweist. Durch die zusätzliche Entwicklung eines auf $T_{1\rho}$ -optimierten KWIC-Filters und das neue Konzept der Bloch-Sortierung wurde das Verfahren weiter optimiert und beschleunigt. Die Messzeit einer $T_{1\rho}$ -Karte betrug im *In-vivo*-Experiment nur 2.5 min, wodurch eine Durchführung innerhalb des MRT-Protokolls einer Kleintierstudie möglich wird. In ersten Testmessungen konnte eine hohe Bildqualität für myokardiale $T_{1\rho}$ -Quantifizierung in Mäusen demonstriert werden und es wurde zum ersten Mal eine ausführliche Quantifizierung der $T_{1\rho}$ -

Dispersion im Myokard durchgeführt. Während die Relaxationszeit im linken Ventrikel des Myokards für eine SL-Amplitude von 1500 Hz bei durchschnittlich 39.5 ± 1.2 ms lag, konnte bei einer Variation der SL-Amplitude im *In-vivo*-Experiment eine Dispersionssteigung von 4.76 ± 0.23 ms kHz⁻¹ beobachtet werden. Diese quantitative Vermessung der T_{1ρ}-Dispersion wurde zuvor weder in Humanstudien noch in Kleintiermodellen durchgeführt und wurde erstmals in der Originalarbeit in [94] veröffentlicht. Die experimentelle Durchführbarkeit der Dispersionsquantifizierung konnte somit belegt werden, wodurch in künftigen Studien ein zusätzlicher Parameter zur Gewebecharakterisierung verfügbar wird, welcher wie in [20, 122] vorgeschlagen zur Detektion myokardialer Fibrose eingesetzt werden kann.

In den durchgeführten Studien wurde eine Beeinflussung der T_{1ρ}-Quantifizierung durch die freie Atmung der Tiere beobachtet. Hierbei wurde festgestellt, dass die effektiv gemessene T_{1ρ}-Zeit mit zunehmend langen Atemzyklen steigt und somit positiv korreliert ist. Für die in Kapitel 5 präsentierten Ergebnisse kann innerhalb der experimentellen Bedingungen ein systematischer Fehler von bis zu 5% erwartet werden. Für die Kardio-Sequenzen, die zuvor in Studien anderer Forschungsgruppen veröffentlicht wurden, kann der Fehler sogar bis zu 11% betragen [123]. Dieser Effekt stellt sowohl ein Problem für die Vergleichbarkeit verschiedener Tiere als auch für die Bestimmung der Dispersion der individuellen Tiere dar. Eine zusätzliche Problematik entsteht, wenn ein untersuchtes Krankheitsbild die Atmung beeinflusst. Als Konsequenz wurde in Kapitel 6 der T_{1ρ}^{*}-Formalismus über die Lösung eines Rekursionsproblems entwickelt, der die atmungsabhängige Recovery-Zeit T_{rec} in der zu Grunde liegenden Signalgleichung der kardialen Sequenz berücksichtigt. Durch die Anwendung der neuen Signalgleichung wurde die Korrelation der quantifizierten T_{1ρ}-Werte im Myokard mit dem Einfluss der freien Atmung deutlich reduziert. Während mit der konventionellen, mono-exponentiellen Modellierung eine Korrelation $r = 0.708$ ($p < 0.001$) in 44 Einzelmessungen beobachtet wurde, betrug die Korrelation unter Anwendung des korrigierten Modells nur $r = 0.204$ und konnte als nicht signifikant eingestuft werden. Der neu eingeführte Formalismus kann außerdem für eine retrospektive Korrektur eingesetzt werden und benötigt hierfür lediglich die mittlere Atemfrequenz und die T₁-Zeit des untersuchten Gewebes. Wie in der entsprechenden Originalarbeit [131] gezeigt wurde, genügt für eine systematische Korrektur auch eine grobe Abschätzung von T₁, falls keine geeigneten Messdaten vorliegen. Der neu entwickelte T_{1ρ}^{*}-Formalismus kann zudem in künftigen Studien auch potentiell eine simultane Quantifizierung von T₁ und T_{1ρ} ermöglichen, da eine analytisch exakte Beschreibung der Signalgleichung abgeleitet wurde.

Durch die in Kapitel 5 und 6 vorgestellten Techniken und Konzepte wurde eine schnelle und robuste, myokardiale T_{1ρ}-Quantifizierung ermöglicht, die routinemäßig in Kleintierstudien eingesetzt werden kann. Eine Untersuchung des Myokards in drei Ebenen (basal, medial, apikal) kann in unter zehn Minuten erfolgen. In künftigen Studien soll zudem das Konzept der synthetischen Dispersionsrekonstruktion weiter optimiert werden, da hierdurch auch eine standardmäßige Quantifizierung der T_{1ρ}-Dispersion realisierbar wird. Dieses Verfahren liefert nochmals eine erhebliche Beschleunigung, da die Information der Dispersion effizienter abgetastet und schließlich über eine neue Signalgleichung synthetisch rekonstruiert wird. Erste Ergebnisse hierzu wurden bereits in [95–97] präsentiert. Eine Limitierung der vorliegenden Arbeit ist, dass bisher nur Daten für die Sequenz-Validierung betrachtet wurden. Die eigentlichen Vorteile der T_{1ρ}-Relaxation gegenüber der gewöhnlichen Spin-Gitter- und Spin-Spin-Relaxation, die in Humanstudien bereits teilweise dokumentiert wurden, konnte bisher noch nicht im Kleintier demonstriert werden. Diese klinische Validierung soll in künftigen Projekten in Kooperation mit dem Deutschen Zentrum für Herzinsuffizienz (DZHI) erfolgen und darüber hinaus neue Erkenntnisse der Gewebecharakterisierung liefern. Erste

Ergebnisse der Fibrose-Charakterisierung in Mäusen wurden bereits in einem kleinen Studienumfang in [137, 138] vorgestellt. Zusätzlich ist eine Übertragung der neuen, kardialen $T_{1\rho}$ -Sequenz auf die Quantifizierung von $T_{2\rho}$ geplant, da $T_{2\rho}$ eine gegenüber T_2 robustere Alternative zur Charakterisierung myokardialer Ödeme nach einer akuten Ischämie darstellt [168]. In einem weiteren zukünftigen Projekt in Kooperation mit der Experimentellen Radiologie Würzburg soll MR-Fingerprinting (MRF) für die simultane Quantifizierung von T_1 , T_2 und $T_{1\rho}$ an klinischen Human-MRTs eingesetzt werden. Fingerprinting bietet enormes Potential für die klinische Routine, da Messzeiten drastisch reduziert werden können. In diesem Kontext wurde das in Kapitel 4 präsentierte B-SL-Modul von Velasco et al. in einer ersten MRF-Studie zur Bestimmung der Relaxationen im Herzmuskel angewendet [92] und eine Messzeit von 16 s für eine Schicht erzielt. Das künftige Ziel besteht darin, auch die $T_{1\rho}$ -Dispersion als quantitativen Indikator mittels MRF zu vermessen und langfristig Morbus-Fabry-Patienten des Universitätsklinikums Würzburg systematisch und routinemäßig zu untersuchen.

Ein weiteres Projekt, das im Rahmen dieses Promotionsvorhabens bearbeitet wurde, umfasste die Detektion ultra-schwacher, magnetischer Oszillationen im unteren nT-Bereich mittels Spin-Locking. Bei dieser Technik steht nicht die Quantifizierung von Relaxationszeiten im Vordergrund, sondern es wird eine resonante Interaktion transversaler Magnetisierung mit einem externen, niederfrequenten Wechselfeld, welches lokal in der untersuchten Probe auftritt, innerhalb des Spin-Lock-Experimentes beobachtet. Hierbei tritt ein Phänomen auf, welches in dieser Arbeit als Rotary EXcitation (REX) bezeichnet wird und als NMR-Effekt zweiter Ordnung interpretiert werden kann. In der vorliegenden Arbeit (Kapitel 7) wurde das Konzept der B-SL Präparation auf REX übertragen. Es wurde primär geprüft, ob eine Detektion dynamischer Oszillationen bei einer simultanen Kompensation statischer Feldinhomogenitäten möglich ist. Hierbei war die zentrale Erkenntnis, dass die SL-Zeit auf die Frequenz der zu detektierenden Oszillationen angepasst werden muss. Beispielsweise wurde belegt, dass bei einer 50Hz-Oszillation eine SL-Zeit von 80 ms benötigt wird. In diesem Fall können mit B-SL robuste Detektionen magnetischer Wechselfelder erfolgen und statische Feldabweichungen bis zu ± 0.29 ppm bei $B_0 = 3$ T kompensiert werden. Weiterhin wurde ein grundlegendes Problem der Validierung der REX-Technik unter *In-vivo*-Bedingungen gelöst. Durch die Verwendung des am klinischen MRT-Systems standardmäßig verbauten Gradientensystems kann der REX-Effekt im menschlichen Gehirn künstlich nachgestellt und emuliert werden. Dieses technische Konzept wurde als tREX (*transmission of Rotary Excitation*) eingeführt und zunächst ausführlich im Phantomexperiment validiert. In Kombination mit einer spiralen Bildakquisition konnten anschließend magnetische Oszillationen mit einer minimalen Amplitude von 1 nT im Gehirngewebe eines Probanden detektiert werden. Die Ergebnisse dieser Studie wurden erstmals in der Originalarbeit in [140] veröffentlicht. Es wurde zusätzlich ein Konzept vorgestellt, welches potentiell nicht nur für eine Detektion, sondern auch für eine Quantifizierung neuronaler Wechselfelder genutzt werden kann. Dieser Schritt könnte den Weg für eine neue Modalität der neuronalen Bildgebung bereiten. Während BOLD-basierte fMRT nur eine indirekte Detektion ermöglicht und EEG und MEG auf Messungen an der Oberfläche des Kopfes beschränkt sind und daher nur eine sehr eingeschränkte räumliche Auflösung bieten, könnte REX-basierte MR-Bildgebung sogar eine Quantifizierung von Feldern in den tiefen Strukturen des Subkortex liefern. Für die Realisierung dieses ambitionierten Zieles soll im nächsten Schritt in Kooperation mit Forschungsgruppen der Psychologie und Psychiatrie der Versuch einer direkten Bildgebung neuronaler Aktivität erfolgen. Hierbei sollen vorerst ausführlich

erforschte Aktivitätsmuster, wie Alpha-Oszillationen und SSVEPs (*Steady state visually evoked potentials*) im visuellen Kortex, mittels REX nachgewiesen und mit Methoden der EEG und MEG verglichen werden. Langfristig könnte das Verfahren auf Untersuchungen in Kortexarealen wie dem Kleinhirn und dem Hirnstamm ausgedehnt werden, in denen EEG und MEG eine stark eingeschränkte Sensitivität aufweisen, weshalb deren elektrophysiologischen Mechanismen bislang nur geringfügig erforscht sind [169]. Neben einem Einsatz in der Grundlagenforschung könnte REX-basierte MRT eine potentielle klinische Anwendung in der Lokalisation aktiver Kortexareale bei fokaler Epilepsie besitzen [167]. Parallel hierzu ist eine Übertragung der REX-Technik von der Detektion magnetischer Oszillationen auf die Detektion magnetischer Fluktuationen geplant, was auf eine direkte Bildgebung der kardialen Erregungsleitung abzielt. Hierbei beruht das Grundkonzept darauf, dass REX prinzipiell eine Sensitivität auf ein definiertes Frequenzspektrum zeigt und nicht auf die Absorption magnetischer Oszillationen beschränkt ist. Zur Umsetzung dieser zukünftigen Ziele wurden im Rahmen dieses Promotionsvorhabens bereits Konzepte und Projektpläne entworfen, auf deren Basis in naher Zukunft Fördermittel für ein Programm zur SL-basierten Bildgebung des Biomagnetismus beantragt werden. In diesem Projekt sollen sowohl neue Methoden der Detektion neuronaler Aktivität als auch Ansätze zur Bildgebung der kardialen Erregungsleitung entstehen.

Zusammengefasst wurden in der vorliegenden Dissertation Methoden der SL-basierten MRT auf mehreren Ebenen verbessert und neu entwickelt. Das vorgestellte B-SL-Modul stellt eine signifikante Optimierung der grundlegenden SL-Pulssequenz dar und eröffnet auf Grund seiner Robustheit neue Möglichkeiten sowohl in der klinischen Routine der $T_{1\rho}$ -Bildgebung als auch in der Detektion biomagnetischer Wechselfelder. Die myokardiale $T_{1\rho}$ -Quantifizierung im Kleintiermodell wurde in dieser Arbeit über die Implementierung einer beschleunigten, radialen Kardio-MRT-Sequenz und die Einführung eines neuen Korrekturformalismus ermöglicht und kann in künftigen Studien für eine verbesserte klinische Diagnostik eingesetzt werden. Im Bereich der SL-basierten Bildgebung magnetischer Wechselfelder konnten ultra-schwache Oszillationen im unteren nT-Bereich unter *In-vivo*-Bedingungen im Gehirn detektiert werden und es wurde ein Ansatz für eine räumlich aufgelöste Quantifizierung biomagnetischer Felder präsentiert.

KAPITEL

9

SUMMARY

The main goal of the present work was to develop new, robust methods of spin-lock-based MRI. The initial focus was on $T_{1\rho}$ quantification of the myocardium in small animal models. However, in addition to $T_{1\rho}$ imaging, spin-locking offers the possibility of detecting ultra-weak magnetic field oscillations. The projects and results realized and obtained in this PhD project therefore cover a broad spectrum of SL-based imaging and can be roughly divided into three areas. The first step was to optimize the basic pulse sequence of the SL experiment by introducing balanced spin-locking (B-SL). The second step was to develop a cardiac MRI sequence for robust quantification of the myocardial $T_{1\rho}$ relaxation time on a preclinical high-field MRI scanner. In the final step, concepts of robust $T_{1\rho}$ imaging were adapted to SL based magnetic field detection. First successful measurements of magnetic field oscillations in the nT range, which occur locally inside the tissue under investigation, were realized on a clinical MRI system in the human brain.

The balanced SL preparation technique presented in Chapter 4 and published in [75] represents an essential foundation for this work. By introducing a fully symmetric SL pulse sequence, advantages in the context of compensation of B_0 and B_1^+ inhomogeneities could be demonstrated both via analytical calculations of magnetization trajectories and via simulations of Bloch equations. This can be explained primarily by the fact that B-SL is equipped with a second refocusing pulse, which has an opposite phase. This results in an effect of self-compensation, which is related to the rotary-echo principle of SL pulses and primarily compensates for deviations of the B_1^+ field. The new preparation technique was implemented for the first time on a 7T high-field MRI scanner, validated in a phantom study and compared in detail with the previously published methods RE-SL [23], PSC-SL [72], and C-SL [24]. In this comparative study, the formation of banding artifacts and the goodness of $T_{1\rho}$ quantification was investigated under defined experimental conditions with targeted deviations of the B_0 and B_1^+ fields. The results of the phantom experiments showed high agreement with the theoretical predictions of the Bloch simulations. Compared to the C-SL module [24] proposed by Witschey et al., which previously served as the gold stan-

dard of SL preparation in numerous studies [13, 72, 121], significant improvements could be evidenced, concerning on the one hand the reduction of banding artifacts and on the other hand the accuracy of $T_{1\rho}$ quantification. For example, compared to C-SL, the banding performance, introduced as an indicator for image quality in Chapter 4, was increased by 79%. The quality of the mono-exponential $T_{1\rho}$ fit was improved by 58%. Thus, the new B-SL module offers promising features that may significantly enhance both the quality of $T_{1\rho}$ weighted images and the quantification of the $T_{1\rho}$ relaxation time in future studies. In addition, there is potential for the use of B-SL in routine clinical practice. The disadvantage of B-SL is only the need for an additional refocusing pulse, which also slightly increases the specific absorption rate of the preparation. However, since most of the SAR is primarily generated by the SL pulses themselves, switching from C-SL to B-SL is not critical for the feasibility of clinical studies within the SAR limitations. In fact, B-SL has already been adopted by different research groups and used for $T_{1\rho}$ quantification in humans [79, 88–92]. Here, a direct comparison between B-SL and PSC-SL was performed, particularly in lower leg muscle imaging, and a significant increase in quantification accuracy was demonstrated [88].

The second project of this work consisted of the development of a sequence for myocardial $T_{1\rho}$ quantification in small animals. The basic motivation for this was the special sensitivity of $T_{1\rho}$ relaxation to low-frequency processes that map macromolecular remodeling in the tissue under investigation as an endogenous contrast. In this context, previous work in patient studies has demonstrated that $T_{1\rho}$ can be used as an indicator of infarcted tissue of the myocardium and can potentially be used as a native biomarker or myocardial fibrosis index [20, 21, 122]. While the basic relaxation theory of $T_{1\rho}$ has been well established for decades [45], the biophysical mechanisms influencing $T_{1\rho}$ in the complexly structured tissue of the myocardium, have not been fully understood [25]. For this reason, a sequence was developed in the present work which allows $T_{1\rho}$ to be studied in small animals. Here, compared to humans, diseases can be studied in more detail and results of MRI examination can be subsequently validated with histological controls. However, as discussed in Chapters 5 and 6, robust quantification is technically highly challenging in experiments with mice, due to the high heart rate combined with the free-breathing examination.

As a first measure, a sequence was developed that has a higher robustness to motion by using radial imaging techniques. The additional development of a $T_{1\rho}$ optimized KWIC filter and the new concept of Bloch sorting further optimized and accelerated the procedure. The measurement time of a single $T_{1\rho}$ map was only 2.5 min in the *in vivo* experiment, allowing for execution within the MRI protocol of a small animal study. Initial test measurements demonstrated high image quality for myocardial $T_{1\rho}$ quantification in mice, and detailed quantification of $T_{1\rho}$ dispersion in the myocardium was performed for the first time. Whereas the relaxation time in the left ventricle of the myocardium for an SL amplitude of 1500 Hz averaged 39.5 ± 1.2 ms, a dispersion slope of 4.76 ± 0.23 ms was observed when the SL amplitude was varied. This quantitative measurement of $T_{1\rho}$ dispersion has not been previously performed in human studies or in small animal models and was first published in the original work [94]. The experimental feasibility of dispersion quantification was thus demonstrated, making an additional parameter for tissue characterization available in future studies, which can be used to detect myocardial fibrosis as proposed in [20, 122].

In the studies performed, an influence of the free respiration of the animals on the $T_{1\rho}$ quantification was observed. It was found that the effectively measured $T_{1\rho}$ time rises with

increasingly long breathing cycles and is thus positively correlated. For the results presented in Chapter 5, a systematic error of up to 5% can be expected within the experimental conditions. For the cardio sequences previously published in studies by other research groups, the error can be as high as 11% [123]. This effect poses a problem both for the comparability of different animals and for the determination of the dispersion of individual animals. An additional problem arises when a disease affects respiration. As a consequence, the $T_{1\rho}^*$ formalism was developed in Chapter 6 via the solution of a recursion problem that accounts for the respiration-dependent recovery time T_{rec} in the underlying signal equation of the cardiac sequence. Application of the new signal equation significantly reduced the correlation of quantified $T_{1\rho}$ values in the myocardium with the influence of free breathing. Whereas with conventional mono-exponential modeling a correlation $r = 0.708$ ($p < 0.001$) was observed in 44 individual measurements, the correlation using the corrected model was only $r = 0.204$ and could be considered non-significant. Moreover, the newly derived formalism can be used for retrospective correction, requiring only the mean respiratory rate and T_1 time of the tissue under investigation. As shown in the corresponding original work [131], a rough estimation of T_1 , is also sufficient for a systematic correction. Moreover, the newly developed $T_{1\rho}^*$ formalism may also potentially allow simultaneous quantification of T_1 and $T_{1\rho}$ in future studies, since an analytically exact expression of the signal equation has been derived.

The techniques and concepts presented in Chapters 5 and 6 have enabled rapid and robust myocardial $T_{1\rho}$ quantification which can be routinely used in small animal studies. An examination of the myocardium in three slices (basal, medial, apical) can be performed in under ten minutes. In future studies, the concept of synthetic dispersion reconstruction will be further optimized, as this can also allow routine quantification of $T_{1\rho}$ dispersion. This procedure provides another significant acceleration, since the information of the dispersion is sampled more efficiently and finally reconstructed synthetically via a new signal equation. First results on this have already been presented in [95–97]. A limitation of the present work is that only sequence validation data has been presented so far. The actual advantages of $T_{1\rho}$ relaxation over common spin-lattice and spin-spin relaxation, which have been documented in human studies, have not yet been demonstrated in small animals. This clinical validation will be performed in future projects in cooperation with the Comprehensive Heart Failure Center Würzburg (CHFC) and might also provide new insights into tissue characterization. First results of fibrosis characterization in mice have already been presented in [137, 138]. In addition, a transfer of the new cardiac $T_{1\rho}$ sequence to the quantification of $T_{2\rho}$ is envisioned, as $T_{2\rho}$ is a more robust alternative compared to T_2 for the characterization of myocardial edema after acute ischemia [168]. In another future project in cooperation with the department of Experimental Radiology Würzburg, MR fingerprinting (MRF) will be used for simultaneous quantification of T_1 , T_2 and $T_{1\rho}$ on clinical human MRI scanners. Fingerprinting offers enormous potential for routine clinical applications, as measurement times can be drastically reduced. In this context, the B-SL module presented in Chapter 4 was applied by Velasco et al. in a first MRF study to determine relaxation times in the myocardium [92] and a measurement time of 16 s for one slice was obtained. The future goal is to measure $T_{1\rho}$ dispersion as a quantitative indicator by MRF and, in the long term, to systematically and routinely screen Morbus Fabry patients at the University Hospital of Würzburg.

Another project carried out as part of this PhD project involved the detection of ultra-weak, magnetic field oscillations in the lower nT range using spin-locking. This technique

does not focus on the quantification of relaxation times, but rather a resonant interaction of transverse magnetization with an external, low-frequency alternating field, which occurs locally in the sample under investigation, is observed within the spin-lock condition. Here, a phenomenon occurs which was referred to as Rotary EXcitation (REX) in this thesis and can be interpreted as a second order NMR effect. In the present work (Chapter 7), the concept of B-SL preparation was applied to REX. Primarily, it was tested whether a detection of dynamic oscillations is possible with a simultaneous compensation of static field inhomogeneities. Here, the main finding was that the SL time must be adjusted specifically to the frequency of the oscillations to be detected. For example, it was demonstrated that an SL time of 80 ms is required for a 50Hz oscillation. In this case, B-SL can provide robust detections of alternating magnetic fields and compensate for static field deviations up to ± 0.29 ppm at $B_0 = 3$ T. Furthermore, a fundamental problem of validation of the REX technique under *in vivo* conditions was solved. By using the built-in gradient system of the clinical MRI scanner, the REX effect can be mimicked and emulated artificially in the human brain. This technical concept was introduced as tREX (*transmission of Rotary Excitation*) and first validated extensively in phantom experiments. In combination with spiral image acquisitions, magnetic oscillations with a minimum amplitude of 1 nT were subsequently detected in the brain tissue of a subject. The results of this study were first published in [140]. Additionally, a concept was presented that can potentially be used not only for detection but also for quantification of neuronal alternating fields. This step could pave the way for a new modality of neural imaging. Whereas BOLD-based fMRI provides only indirect detection, and EEG and MEG are limited to measurements at the surface of the head and therefore have very limited spatial resolution, REX-based MR imaging could even achieve quantification of fields in the deep structures of the subcortex. To realize this ambitious goal, the next step will be to attempt direct imaging of neuronal activity in cooperation with research groups in psychology and psychiatry. For a start, extensively researched activity patterns, such as alpha oscillations and SSVEPs (steady state visually evoked potentials) in the visual cortex, should be detected by means of REX and compared with methods of EEG and MEG. In the long term, the method could be applied to studies in cortex areas such as the cerebellum and brainstem, where EEG and MEG have severely limited sensitivity, and therefore their electrophysiological mechanisms have been only marginally explored so far [169]. In addition to a use in basic research, REX-based MRI could have a potential clinical application in the localization of active cortex areas in focal epilepsy [167]. In parallel, a transfer of the REX technique from the detection of magnetic field oscillations to the detection of magnetic fluctuations is planned, aiming at direct imaging of the cardiac conduction system. Here, the basic concept is based on the fact that REX in principle shows sensitivity to a defined frequency spectrum and is not limited to the absorption of magnetic oscillations. In order to realize these future goals, concepts and project plans have already been drafted within the scope of this PhD project, on the basis of which funding for a program on SL-based imaging of biomagnetism will be applied for in the near future. In this project, new methods for the detection of neuronal activity as well as approaches for imaging the cardiac conduction system shall be developed.

In summary, methods of SL-based MRI have been improved and newly developed on several levels in the present dissertation. The reported B-SL module represents a significant optimization of the basic SL pulse sequence and, due to its robustness, opens new possibilities both in routine clinical $T_{1\rho}$ imaging and in the detection of alternating biomagnetic fields. Myocardial $T_{1\rho}$ quantification in small animal models was enabled in this work via the

implementation of an accelerated radial cardio-MRI sequence and the derivation of a new correction formalism, and may be used in future studies for improved clinical diagnostics. In the field of SL-based imaging of alternating magnetic fields, ultra-weak oscillations in the lower nT range were directly detected in the brain under *in vivo* conditions and an approach for spatially resolved quantification of biomagnetic fields was presented.

KAPITEL

10

ANHANG

10.1 Einfluss des Nyquist-Faktors

Im folgenden Abschnitt wird der Einfluss des Nyquist-Faktors, der einen wichtigen Parameter für das Design des KWIC-Filters darstellt, auf die Bildqualität sowie die $T_{1\rho}$ -Quantifizierung der in Kapitel 5 vorgestellten Radial-Sequenz untersucht. Zu diesem Zweck wurden die Messungen der Phantomstudie (BSA, 4 Konzentrationen, $t_{SL} = 4 \dots 102$ ms, $f_{SL} = 1500$ Hz) herangezogen und die Rekonstruktionen mit verschiedenen Nyquist-Faktoren durchgeführt. Die Genauigkeit der $T_{1\rho}$ -Quantifizierung wurde mit der TSE-Referenz für die verschiedenen Nyquist-Faktoren verglichen. Die Abbildungen wurden aus der eigenen Originalarbeit [94] entnommen und abgeändert.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine gute Bildqualität bei gleichzeitig hoher Quantifizierungsgenauigkeit für Werte $f_{nyq} \approx 1.1$ erreicht wird. In Abb. 10.1 wird ersichtlich, dass zu niedrige Faktoren auf Grund der Unterabtastung starke Artefakte sowie ein niedriges SNR verursachen. In Abb. 10.2 ist dagegen erkennbar, dass zu hohe Faktoren zwar das SNR weiter steigern, jedoch Artefakte an den Kanten der Phantome auftreten. Dies ist auch in den jeweils berechneten $T_{1\rho}$ -Karten in Abb. 10.3 erkennbar. In einer ROI-basierten Auswertung in Abb. 10.4 wird schließlich der optimale Bereich des Nyquist-Faktors identifizierbar. In dieser Arbeit wurde $f_{nyq} = 1.1$ verwendet. Die Wahl ist jedoch im Bereich 1.0 bis 1.3 nicht kritisch und führt zu vergleichbaren Ergebnissen der $T_{1\rho}$ -Quantifizierung.

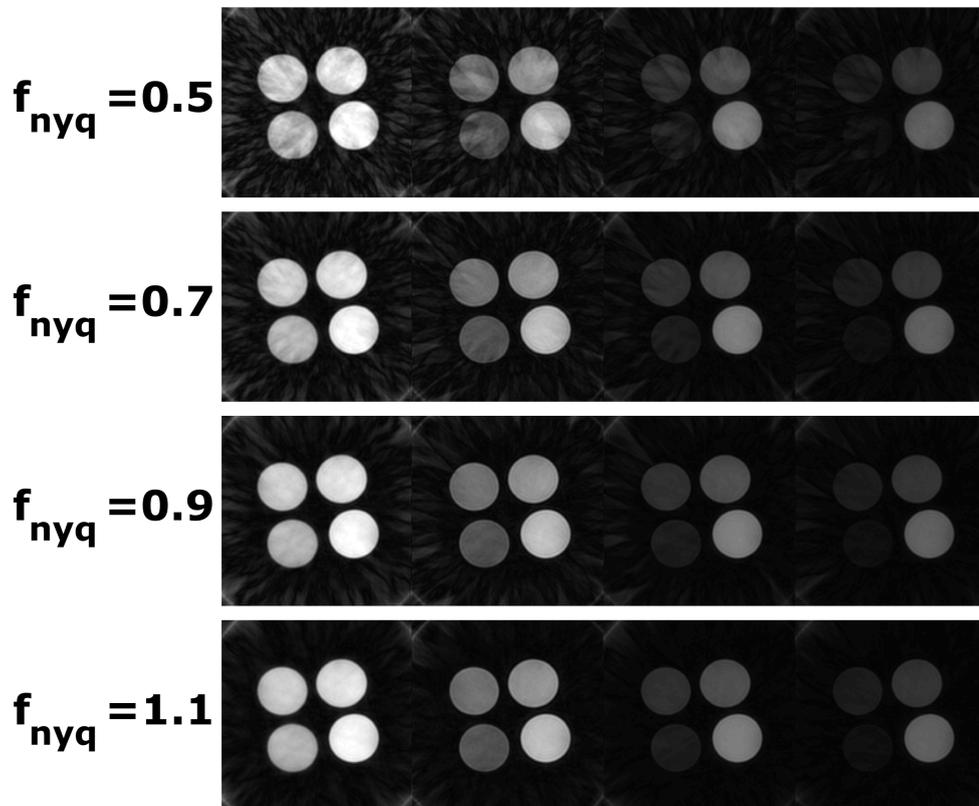


Abbildung 10.1: Variation des Nyquist-Faktors f_{nyq} bei niedrigen Werten. Die Abbildung zeigt die rekonstruierten $T_{1\rho}$ -gewichteten Bilder für verschiedene f_{nyq} (von oben nach unten) und verschiedene Spin-Lock-Zeiten ($t_{SL} = 4, 32, 74, 102$ ms von links nach rechts). Bei den niedrigsten Faktoren sind Unterabtastungsartefakte in allen Bildern deutlich erkennbar und das SNR ist reduziert. Bei Werten $f_{nyq} \approx 1$ nehmen diese Artefakte ab und beschränken sich auf Hintergrundrauschen und die Ausprägung leichter Streifenartefakte.

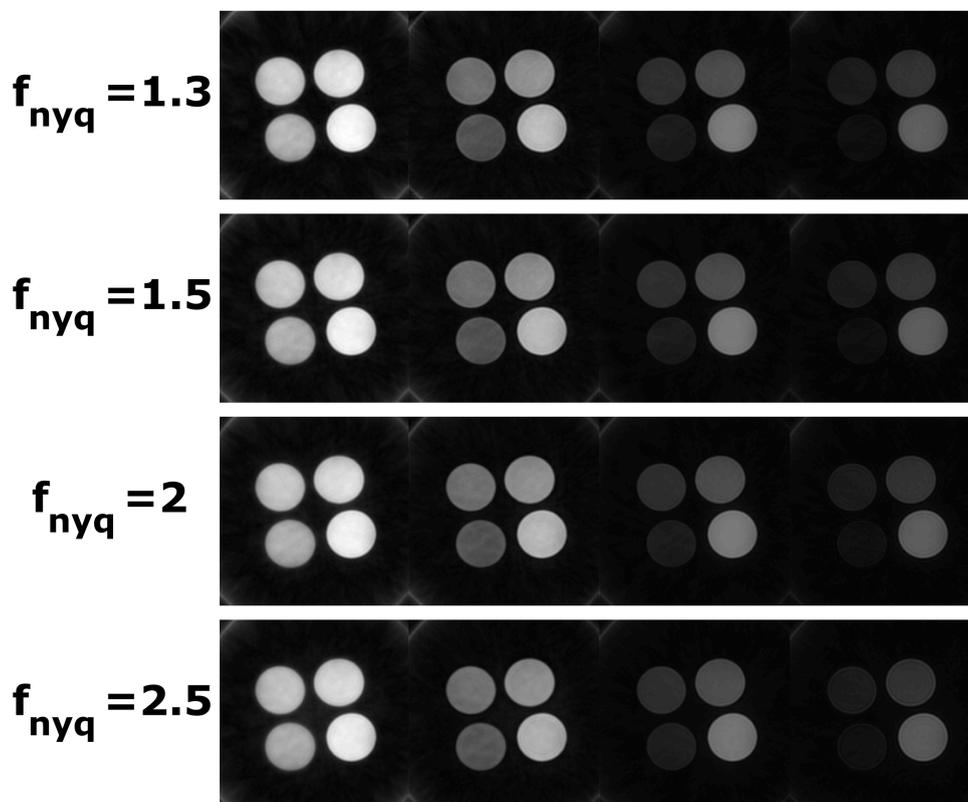


Abbildung 10.2: Variation des Nyquist-Faktors f_{nyq} bei hohen Werten. Die Abbildung zeigt die rekonstruierten $T_{1\rho}$ -gewichteten Bilder für verschiedene f_{nyq} (von oben nach unten) und verschiedene Spin-Lock-Zeiten ($t_{SL} = 4, 32, 74, 102$ ms von links nach rechts). Mit zunehmenden Werten von f_{nyq} ist zu erkennen, dass niedrige t_{SL} -Werte eine Kantenunschärfe (*blurring*) aufweisen. Bei hohen t_{SL} -Werten ist eine Kantenschärfung zu erkennen. Dieser Effekt wurde auch in [53] diskutiert. Die Bildqualität kann also nicht durch eine weitere Erhöhung des Nyquist-Faktors beliebig gesteigert werden.

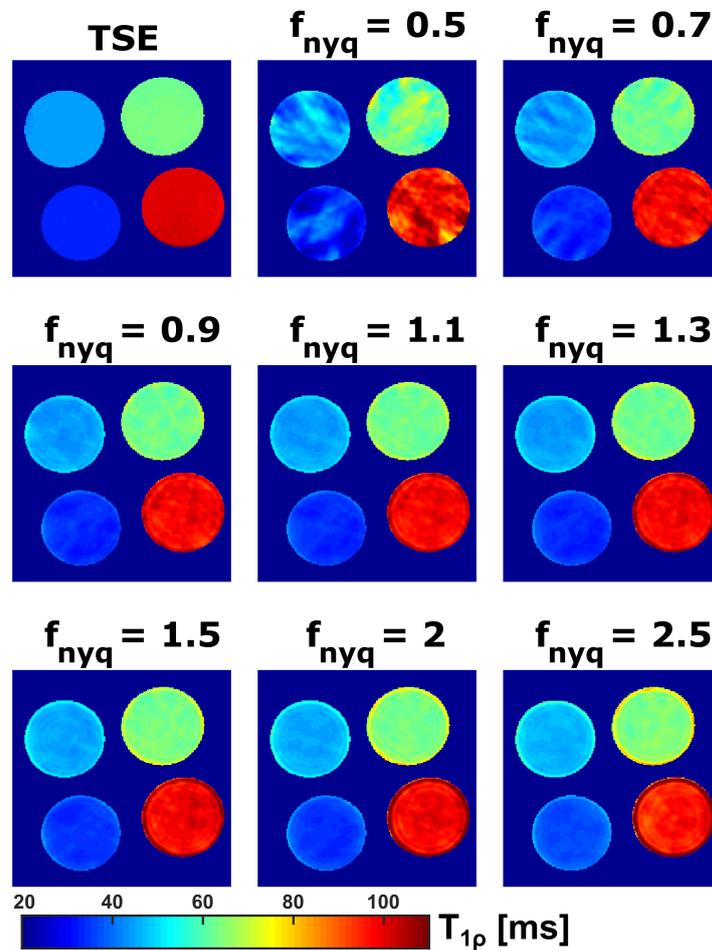


Abbildung 10.3: $T_{1\rho}$ -Karten berechnet aus Bildern unterschiedlicher Nyquist-Faktoren f_{nyq} . Im Vergleich zur TSE-Referenz weisen die Karten mit moderaten Nyquist-Faktoren zwischen 1.1 und 1.3 die höchste Bildqualität auf. Bei niedrigeren Faktoren treten Streifen/Schlieren innerhalb der Phantome auf und bei höheren Faktoren kommt es zu einer Kantenschärfung.

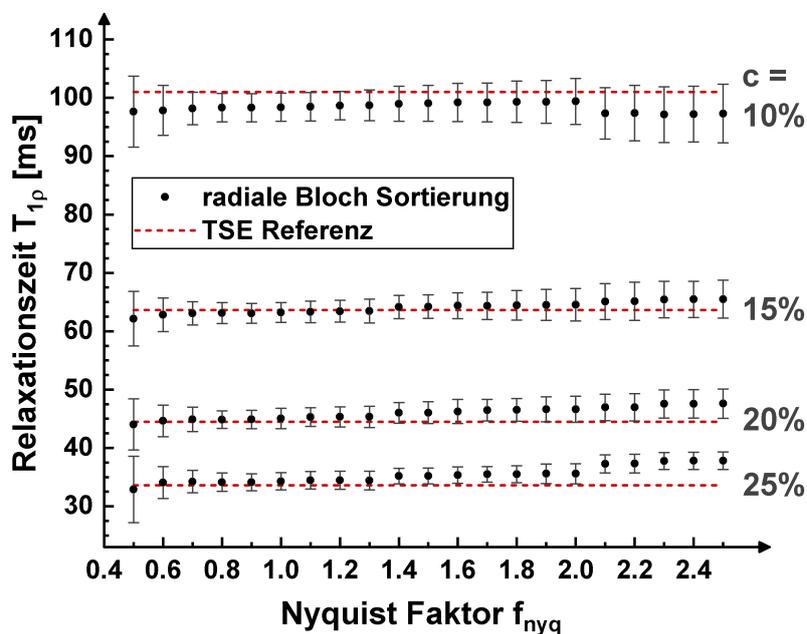


Abbildung 10.4: $T_{1\rho}$ -Quantifizierungsgenauigkeit für verschiedene Nyquist-Faktoren f_{nyq} . Die Genauigkeit wurde im Vergleich zur TSE-Referenz ermittelt. Niedrige Faktoren (< 1.0) führen zu großen Variationen von $T_{1\rho}$ innerhalb der Phantome aufgrund auftretender Artefakte und des niedrigen SNRs. Moderate Nyquist-Faktoren (1.0 bis 1.3) zeigen eine hohe Genauigkeit und liefern nur für das Phantom mit der höchsten $T_{1\rho}$ -Relaxationszeit (BSA-Konzentration 10%) systematische Fehler. Hohe Faktoren (> 1.3) zeigen systematische Fehler in allen Phantomen. Hier ist zu erkennen, dass Phantome mit niedrigem $T_{1\rho}$ zu systematisch höheren Werten tendieren und umgekehrt. Dies ist das Ergebnis einer zu starken Mischung von Kontrasten durch den KWIC-Filter. Die Auswertung zeigt, dass für eine hohe Quantifizierungsgenauigkeit moderate Nyquist-Faktoren im Bereich ≈ 1.1 empfehlenswert sind.

10.2 *In-vivo*-Ergebnisse und physiologische Parameter

Im folgenden Abschnitt werden ergänzend Daten und Ergebnisse der myokardialen $T_{1\rho}$ -Quantifizierung im Kleintiermodell aufgelistet. In Abb. 10.5 werden die gemessenen $T_{1\rho}$ -Karten der $N = 10$ unterschiedlichen Tiere und die Segmentierung des linken Ventrikels präsentiert. In Tab. 10.1 befinden sich die dazugehörigen quantitativen Auswertungen sowie die aufgezeichneten physiologischen Daten. Abb. 10.5 und Tab. 10.1 wurden aus der Originalarbeit [94] entnommen und abgeändert.

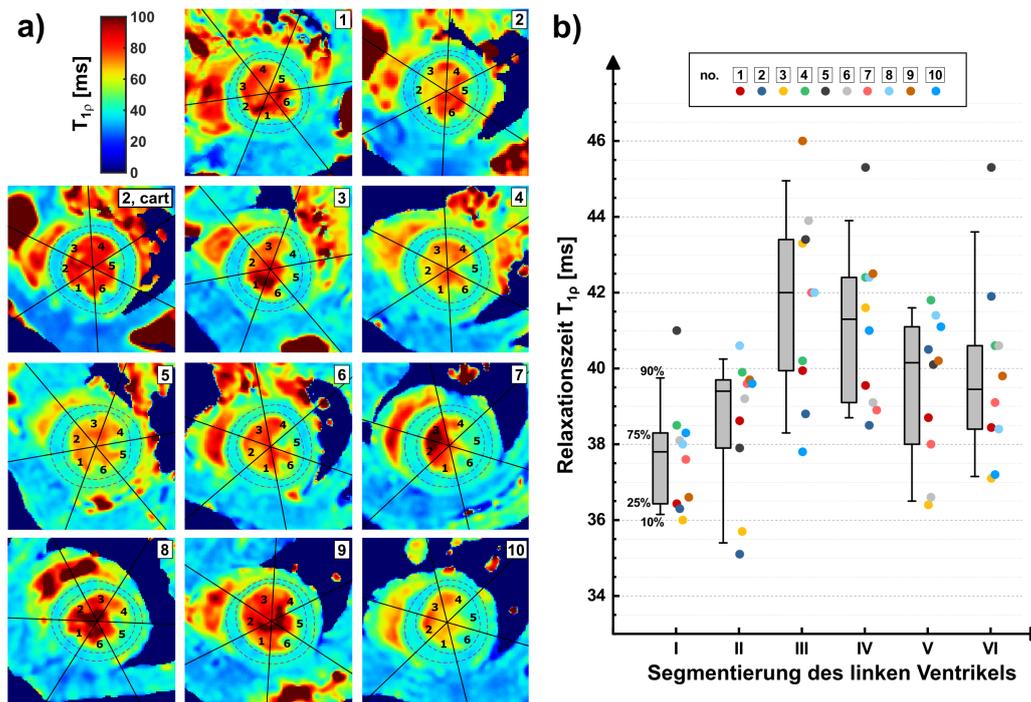


Abbildung 10.5: Ergebnisse des *in vivo* $T_{1\rho}$ -Mappings bei $N = 10$ Mäusen. In a) wurden die berechneten Relaxationszeitkarten (Kurzachsenansicht, isotrope Auflösung $250\ \mu\text{m}$) mit identischen SL-Amplituden von $f_{SL} = 1500\ \text{Hz}$ aufgelistet. Alle Karten wurden im linken Ventrikel nach dem AHA-Modell segmentiert. Bei Tier 2 wurde zusätzlich eine Karte aus einem vollständig abgetasteten kartesischen Datensatz berechnet. In b) wurden die Ergebnisse der Segmentierung in einem Boxplot dargestellt. In den Segmenten III und IV sind die Werte leicht erhöht. Segment I zeigt tendenziell die niedrigsten Werte.

Tier	Relaxationszeit $T_{1\rho}$ [ms]							R^2 [0...1]	Atmung [ms]	RR [ms]
	LV	AHA 1	AHA 2	AHA 3	AHA 4	AHA 5	AHA 6			
1, I	39.3±3.0	36.5±1.6	39.1±2.3	42.2±2.4	41.4±2.8	39.6±2.4	38.2±2.9	0.996	1574±89	145.6±2.0
1, II	39.1±2.9	36.7±1.7	38.3±2.1	42.8±1.5	40.5±2.3	39.3±2.2	38.5±3.5	0.996	1610±79	145.8±1.8
1, III	39.0±2.9	36.4±1.7	38.6±2.2	41.0±2.5	40.5±2.7	39.1±2.0	39.3±3.8	0.997	1616±74	145.3±1.6
1, IV	38.1±2.7	36.6±1.4	38.6±2.3	40.4±3.7	37.7±2.9	38.5±1.7	37.1±2.4	0.997	1549±81	143.9±2.2
1, V	38.3±2.4	36.1±1.5	38.9±1.7	39.1±2.6	38.9±2.2	38.7±1.7	38.0±3.0	0.997	1479±72	143.1±2.5
1, VI	38.0±2.8	36.0±2.1	38.4±1.9	39.6±2.5	38.3±2.9	37.8±1.6	38.8±4.3	0.996	1408±76	142.0±1.8
1, VII	38.2±2.9	35.6±2.0	38.4±2.1	38.3±2.6	39.5±2.8	38.8±1.7	39.1±4.2	0.996	1383±73	141.5±1.8
1, VIII	37.7±2.8	36.0±2.1	37.9±1.8	37.9±3.4	38.2±2.7	38.2±2.1	38.4±3.9	0.996	1385±64	141.6±1.4
1, IX	38.9±3.0	36.3±1.5	39.2±2.3	40.1±3.4	41.0±2.4	38.8±2.1	38.4±4.0	0.995	1369±66	140.7±1.8
1, X	38.5±2.7	38.1±2.5	38.8±2.5	38.0±2.3	39.6±2.0	38.1±1.9	38.7±4.1	0.997	1341±70	140.3±1.7
1, Mittel	38.52±0.54	36.43±0.68	38.62±0.39	39.94±1.70	39.55±1.27	38.70±0.56	38.44±0.62	0.996	1471±107	143.0±2.1
2, radial	38.3±3.3	36.3±1.6	35.1±1.5	38.8±2.8	38.5±2.0	40.5±2.5	41.9±3.5	0.988	1412±73	131.5±1.2
2, kart.	37.8±3.7	36.0±2.5	35.5±2.6	38.8±3.8	38.6±3.5	38.8±3.4	39.0±4.1	0.991	1757±75	153.2±0.7
3	37.9±3.7	36.0±2.0	35.7±1.8	43.3±2.3	41.6±3.4	36.4±2.9	37.1±2.3	0.992	1402±66	139.7±2.7
4	40.5±2.6	38.5±1.8	39.9±1.9	40.2±2.7	42.4±2.1	41.8±2.4	40.6±2.6	0.996	1198±62	131.2±4.2
5	41.8±4.0	41.0±2.2	37.9±1.9	43.4±3.2	45.3±5.2	40.1±2.1	45.3±1.8	0.990	1435±73	136.4±5.1
6	39.4±3.2	38.1±1.9	39.2±1.7	43.9±2.2	39.1±2.9	36.6±2.2	40.6±2.6	0.995	1631±52	147.4±1.3
7	39.2±2.5	37.6±2.4	39.6±1.9	42.0±1.5	38.9±2.4	38.0±1.1	39.1±2.4	0.992	1522±85	135.1±4.7
8	40.4±3.3	38.0±2.5	40.6±3.4	42.0±3.6	42.4±2.6	41.4±1.7	38.4±2.7	0.994	1604±80	130.9±4.1
9	40.0±3.6	36.6±3.0	39.7±2.4	46.0±2.7	42.5±2.5	40.2±2.6	39.8±1.7	0.990	1542±81	137.5±11.1
10	39.1±2.5	38.3±1.4	39.6±1.7	37.8±2.5	41.0±2.5	41.1±2.4	37.2±2.4	0.995	1206±47	129.1±2.7
Mittel	39.5±1.2	37.7±1.5	38.6±1.8	41.7±2.5	41.1±2.1	39.4±1.9	39.7±2.4	0.993	1460±154	137.3±5.9

Tabelle 10.1: Myokardiale $T_{1\rho}$ -Quantifizierung bei $N = 10$ verschiedenen Tieren für $f_{SL} = 1500$ Hz. Bei Tier 1 wurden $n = 10$ identische Messungen in direkter Folge durchgeführt, bei Tier 2 wurde eine vollständig abgetastete kartesische Referenzmessung vorgenommen und verglichen. Die Tabelle zeigt auch die Ergebnisse in den einzelnen AHA-Segmenten für $T_{1\rho}$ sowie die mittleren R^2 -Werte im globalen linksventrikulären ROI (LV) und die aufgezeichneten physiologischen Parameter (Länge des Atemzyklus und RR-Intervall des Herzzyklus).

10.3 Synthetische Dispersionsrekonstruktion

In diesem Abschnitt wird das Konzept der synthetischen Dispersionsrekonstruktion (SynDR) ergänzt, welches eine erheblich schnellere Bestimmung der $T_{1\rho}$ -Dispersion im Myokard oder auch in anderen Organen erlaubt. Dieser Ansatz wurde bereits auf wissenschaftlichen Konferenzen in [95–97] vorgestellt. Im Folgenden werden erste Ergebnisse dieses neuartigen Verfahrens zusammengefasst.

Die Bestimmung der Dispersion ist prinzipiell ein zeitaufwändiger Prozess, da vollständiges $T_{1\rho}$ -Mapping bei verschiedenen Spin-Lock-Amplituden erforderlich ist (z.B. $N_{f_{SL}} = 8$). Aus diesem Grund ist eine Untersuchung der Dispersion in der begrenzten Messzeit eines Kleinterversuchs kaum realisierbar und im Rahmen dieses Promotionsvorhabens konnten nur wenige solcher Messungen vollständig durchgeführt werden (s. Abb. 5.11). Das Konzept der synthetischen Dispersionsrekonstruktion benötigt hingegen nur einen Bruchteil der vollständigen Datensätze und erlaubt eine vollständige Quantifizierung in ≈ 3.5 min.

Das SynDR-Verfahren verwendet die Akquisition einer einzigen $T_{1\rho}$ -Karte bei einer Referenz-Amplitude f_{SL}^{ref} . Hierzu werden wie in Kapitel 5 erläutert z.B. $N_{t_{SL}} = 8$ $T_{1\rho}$ -gewichtete Aufnahmen erstellt. Anschließend werden $N_{f_{SL}} = 8$ dispersionsgewichtete Bilder aufgenommen, wobei stets die gleiche SL-Zeit t_{SL}^{ref} verwendet wird. Die gemessenen Signalintensitäten S_{disp} der Dispersionsgewichtung können wie folgt ausgedrückt werden:

$$S_{disp}(t_{SL}^{ref}, f_{SL}) = S_0 \cdot \exp\left[-\frac{t_{SL}^{ref}}{T_{1\rho}(f_{SL})}\right] \quad (10.1)$$

Hierbei beschreibt $T_{1\rho}(f_{SL})$ die gesuchte Dispersion. Entscheidend ist, dass eines der dispersionsgewichteten Bilder mit der Amplitude $f_{SL} = f_{SL}^{ref}$ der zuvor akquirierten Referenzkarte aufgenommen wird.

$$S_{ref} = S_{disp}(t_{SL}^{ref}, f_{SL}^{ref}) = S_0 \cdot \exp\left[-\frac{t_{SL}^{ref}}{T_{1\rho}(f_{SL}^{ref})}\right] \quad (10.2)$$

Unter dieser Bedingung kann aus jedem dispersionsgewichteten Bild und dem entsprechenden Referenzsignal S_{ref} eine neue synthetische $T_{1\rho}$ -Karte wie folgt rekonstruiert werden:

$$T_{1\rho}(f_{SL}) = \left(\frac{1}{T_{1\rho}(f_{SL}^{ref})} - \frac{1}{t_{SL}^{ref}} \cdot \ln\left[\frac{S_{disp}(f_{SL})}{S_{ref}}\right]\right)^{-1} \quad (10.3)$$

Die synthetisch rekonstruierten Karten können anschließend zur Berechnung einer Dispersionskarte durch eine pixelweise lineare Anpassung herangezogen werden. In einem Phantom-

experiment in vier BSA-Proben wurde hierbei eine gute Übereinstimmung mit vollständig akquirierten $T_{1\rho}$ -Karten nachgewiesen. Die mittlere Abweichung lag hier zwischen 0.72% und 1.4% (s. Abb. 10.6), wodurch eine hohe Genauigkeit der beschleunigten Methode belegt wurde. Es wird jedoch in allen Phantomen deutlich, dass die SynDR-Messungen geringfügig höhere Variationen der $T_{1\rho}$ -Werte in den untersuchten ROIs liefern. Somit ist die Präzision der Methode gegenüber der vollständigen Akquisition reduziert. Das Verfahren wurde weiterhin *in vivo* erprobt (s. Abb. 10.7), wobei synthetische $T_{1\rho}$ -Karten für SL-Amplituden im Bereich $f_{SL} = 750 \dots 2500$ Hz berechnet wurden. Hierbei wurden $N_{t_{SL}} = 8$ und $N_{f_{SL}} = 8$ gewichtete Bilder aus kartesisch vollständig gesampelten Akquisitionen verwendet. Die Messzeit lag somit für $N = 8 + 8 = 16$ Bilder bei ≈ 6.4 min. Eine vollständige Messung von $N = 8 \times 8 = 64$ Bildern würde dagegen ≈ 25 min benötigen und

wurde aus diesem Grund im *In-vivo*-Experiment nicht durchgeführt. Die mittels SynDR bestimmte Dispersionssteigung $m_{1\rho}$ im linken Ventrikel betrug $5.6 \pm 1.5 \text{ ms kHz}^{-1}$. In einem weiteren Experiment wurde SynDR in Kombination mit der in Kapitel 5 vorgestellten radialen KWIC-Filter-Beschleunigung erprobt. Hier lag die gesamte Akquisitionszeit bei $\approx 3.5 \text{ min}$ und die Dispersionssteigung betrug $5.66 \pm 0.60 \text{ ms kHz}^{-1}$. Diese Werte zeigen eine gute Übereinstimmung mit der vollständigen Akquisition in Kapitel 5. Jedoch muss in künftigen Studien eine Validierung der Technik durch einen Vergleich von SynDR und der vollständigen Dispersionsquantifizierung im selben Tier erfolgen. Hierzu ist außerdem geplant das Verfahren der Bloch-Sortierung zu erweitern und $T_{1\rho}$ -gewichtete sowie dispersionsgewichtete Bilder in einer Messung zu akquirieren.

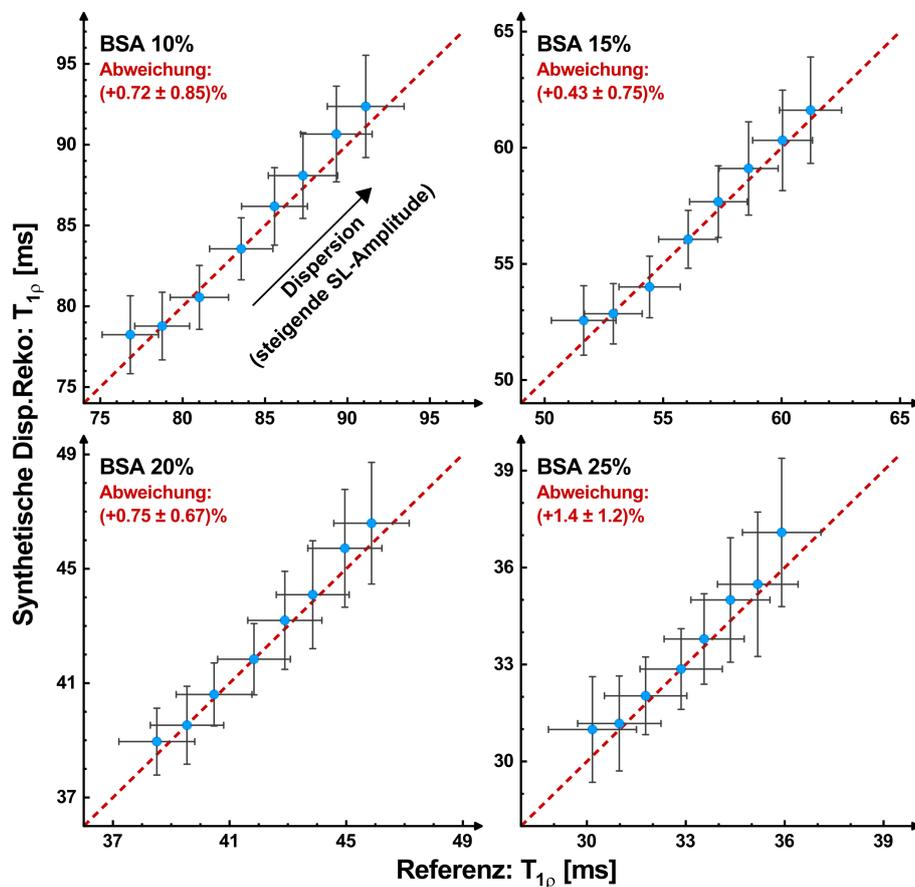


Abbildung 10.6: Vergleich des SynDR-Verfahrens gegenüber einer vollständigen Akquisition von $N_{fSL} = 8$ $T_{1\rho}$ -Karten in BSA-Phantomen. Die SynDR-Ergebnisse wurden direkt gegen die Werte der Referenzmessung aufgetragen. Tendenziell lieferte SynDR geringfügig höhere Werte, jedoch sind die Ergebnisse innerhalb ihrer Fehler gut vereinbar. Es ist jedoch ersichtlich, dass SynDR eine höhere Variation der ermittelten $T_{1\rho}$ -Werte liefert und somit eine reduzierte Präzision aufweist.

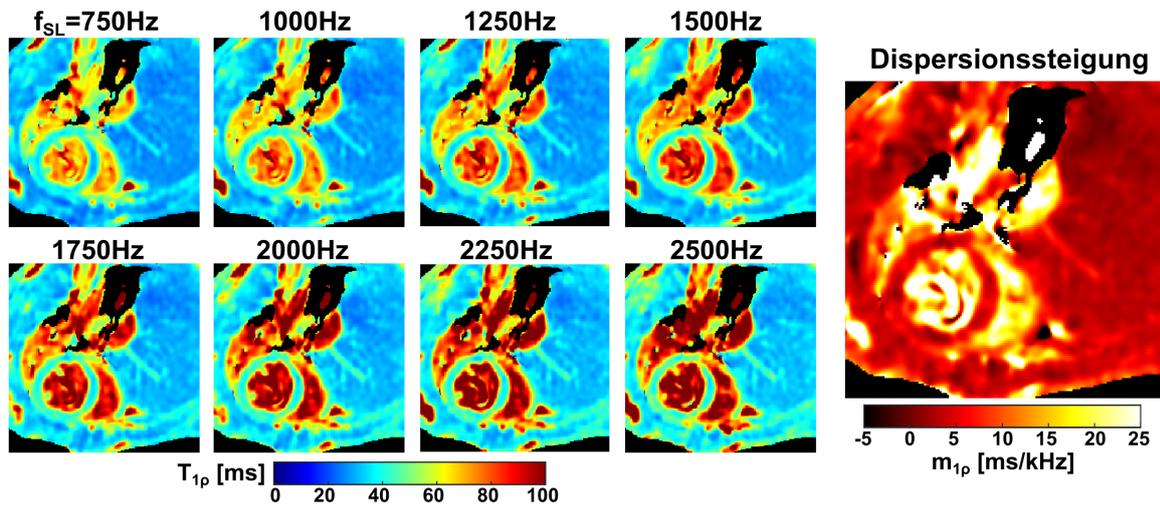


Abbildung 10.7: *In-vivo*-Ergebnisse des SynDR-Verfahrens. Es wurde eine myokardiale Dispersionsquantifizierung im Kleintiermodell durchgeführt (Kurzachsenansicht, isotrope Auflösung $250\ \mu\text{m}$). Die synthetisch berechneten Karten zeigen eine gute Bildqualität und der Dispersionseffekt ist deutlich erkennbar. Es wurde wie in Kapitel 5 eine Quantifizierung der Dispersionssteigung $m_{1\rho}$ nach einem linearen Modell durchgeführt.

10.4 Parameter-Fit der REX-Detektion

Im folgenden Abschnitt werden Ergebnisse der REX-basierten Detektion magnetischer Feldoszillationen ergänzt. In Abb. 10.8 und 10.9 sowie in Tab. 10.2 werden Daten der Phantomexperimente nachgeliefert. Der Fokus liegt auf der Anpassung der gemessenen REX-Oszillationen an die sinusförmige Modellfunktionen (Gl. 7.4). Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die gemessenen Daten im Allgemeinen komplexwertig sind. Somit sind auch die resultierenden Parameter $a(\vec{r})$ und $b(\vec{r})$ komplexe Größen. In den Abbildungen wurde jeweils die Magnitude visualisiert. Die Aufteilung in Real- und Imaginärteil hängt primär vom verwendeten Readout ab und wird durch den REX-Effekt nur geringfügig beeinflusst. In den Abbildungen 10.10-10.12 sowie in Tab. 10.3 befinden sich die entsprechenden Ergebnisse der *In-vivo*-Experimente. Hier wurde zusätzlich die Minimum- und Maximum-Bedingung der REX-Detektion für die unterschiedlichen Module verglichen. Die Abbildungen und Tabellen wurden aus der eigenen Originalarbeit [140] entnommen und abgeändert.

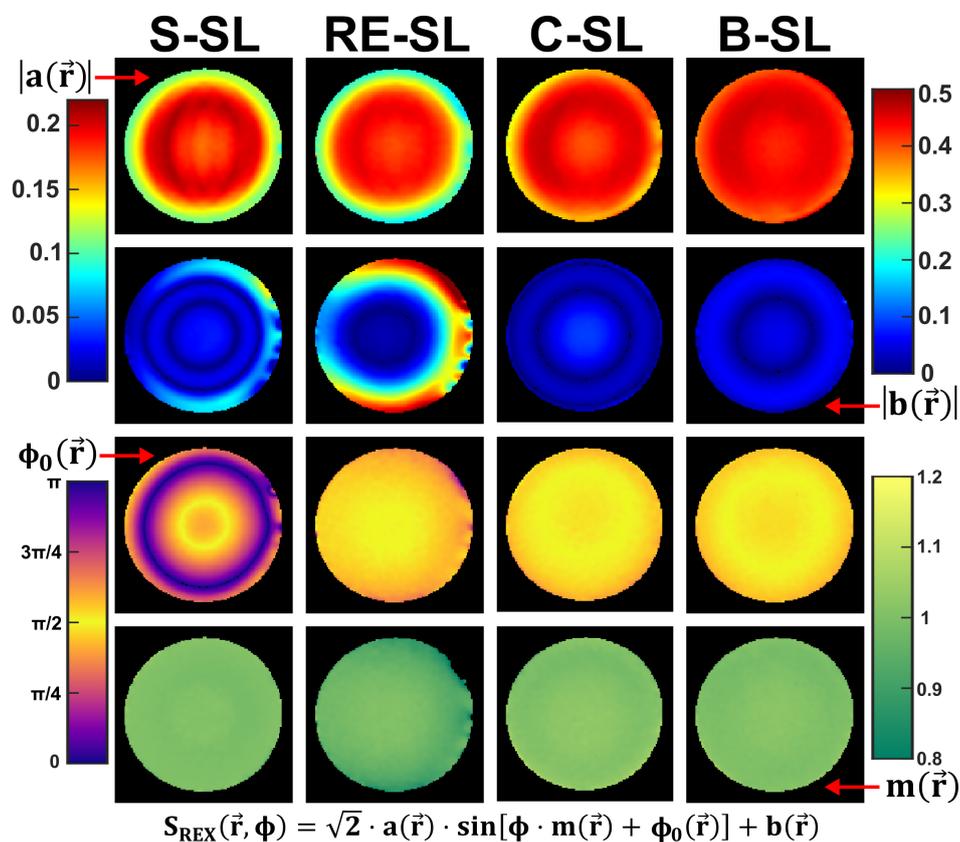


Abbildung 10.8: Visualisierung der Fit-Parameter der REX-Oszillationen im Agarose-Phantom. Es wurden 20 relative Phasen ϕ bei einer Stimulusfrequenz von 50 Hz und einer Feldstärke von 50 nT mit optimierten SL-Dauern der jeweiligen Module gemessen. Die vier Fit-Parameter sollten in der tREX-Schicht unter idealen Bedingungen konstant sein. Allerdings zeigt $a(\vec{r})$ aufgrund von B_1^+ -Abweichungen (s. Abb. 10.9) eine signifikante Abschwächung am Rand des Phantoms für S-SL und RE-SL. Außerdem zeigt $b(\vec{r})$ erhöhte Werte für S-SL und RE-SL und annähernd keinen Offset für C-SL und B-SL. $\phi_0(\vec{r})$ zeigt nur bei S-SL Variationen innerhalb der Messschicht. Der Modulationsparameter $m(\vec{r})$ ist für alle Module ≈ 1 . Eine detaillierte Auswertung befindet sich in Tab. 10.2.

	$ a $	$ b $	ϕ_0	m	R^2
S-SL	0.169 ± 0.032	0.067 ± 0.055	1.498 ± 0.906	0.999 ± 0.006	0.999 ± 0.001
RE-SL	0.160 ± 0.033	0.171 ± 0.139	1.726 ± 0.123	0.960 ± 0.038	0.998 ± 0.003
C-SL	0.183 ± 0.017	0.030 ± 0.023	1.511 ± 0.092	1.009 ± 0.012	0.999 ± 0.002
B-SL	0.190 ± 0.009	0.040 ± 0.018	1.526 ± 0.091	1.002 ± 0.009	0.999 ± 0.001

Tabelle 10.2: Detaillierte ROI-basierte Auswertung der Fit-Parameter der REX-Detektion innerhalb des Agarose-Phantoms.

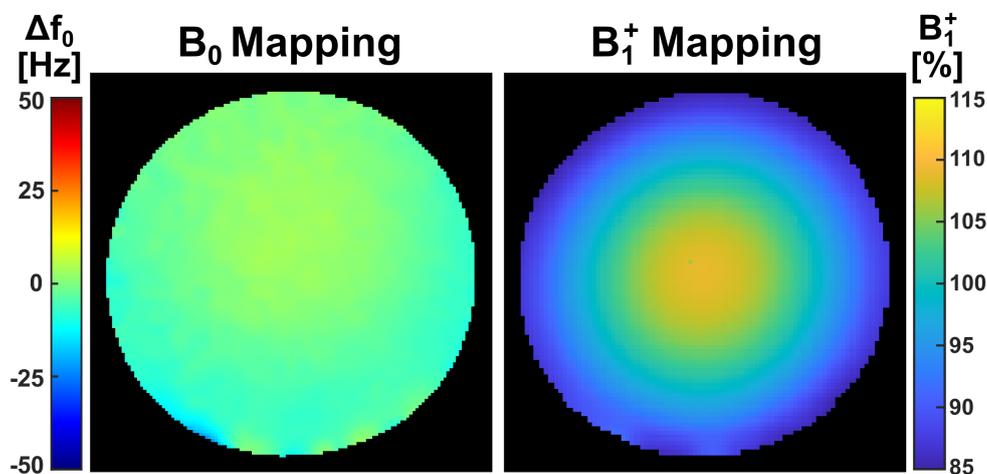


Abbildung 10.9: Ergebnisse des B_0 - und B_1^+ -Mappings in der tREX-Messschicht des Phantom-experiments. Wie in der linken Offresonanzkarte zu erkennen ist, zeigt das Feld im Phantom eine hohe Homogenität mit einer mittleren Frequenzvariation von nur -2.3 ± 3.5 Hz. Dies verifiziert, dass die Shim-Routine (2. Ordnung) gute Resultate erzielt. Die B_1^+ -Karte im Phantom zeigt, dass höhere SL-Amplituden ($\approx 110\text{...}115\%$) im zentralen, inneren Bereich des Phantoms vorherrschen und niedrigere SL-Amplituden ($\approx 85\text{...}90\%$) in der Nähe des Phantomrandes auftreten. Dies führt dazu, dass die REX-Resonanzbedingung nicht in der gesamten tREX-Schicht erfüllt ist.

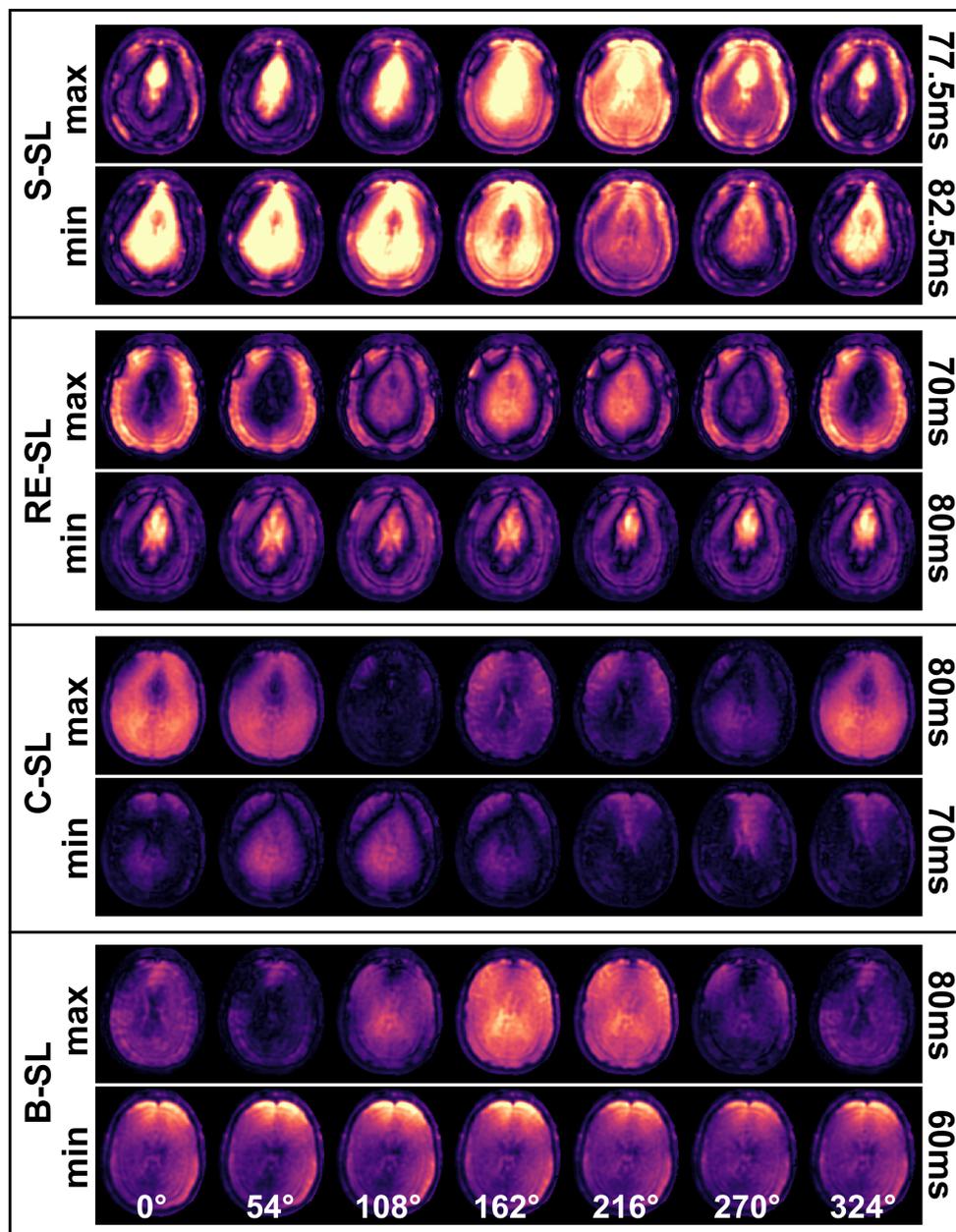


Abbildung 10.10: Illustration der gemessenen REX-gewichteten Magnitudenbilder für die Minimum- und Maximum-Bedingung der jeweiligen Präparationsmodule. Die Abbildung zeigt beispielhaft 7 von 20 relativen Phasen, die für die REX-Detektion gemessen wurden. Die jeweiligen SL-Zeiten wurden in der rechten Spalte notiert.

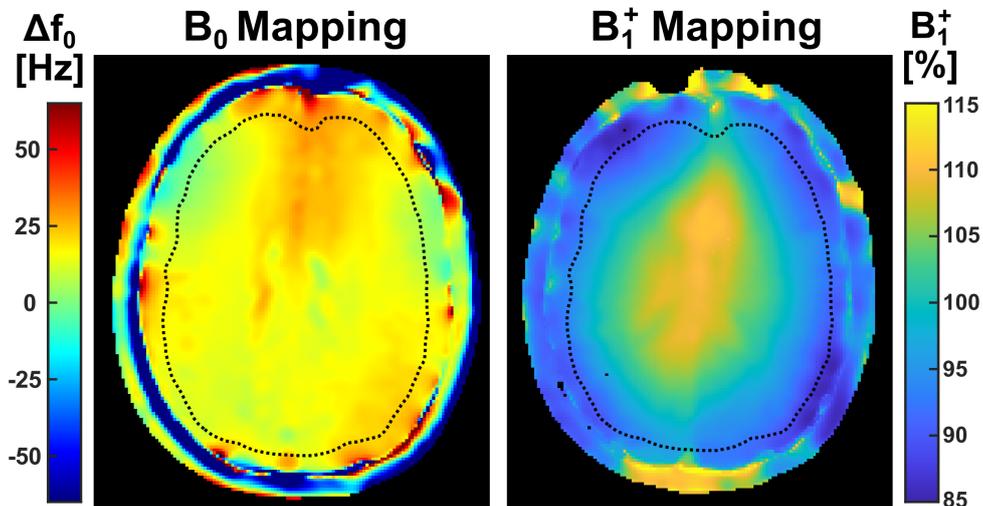


Abbildung 10.12: Ergebnisse des B_0 - und B_1^+ -Mappings im *In-vivo*-Experiment. Die gestrichelte Linie markiert das ausgewertete ROI des Hirngewebes. B_0 -Feldinhomogenitäten treten insbesondere in der Nähe des *Sinus frontalis* auf. Die Feldinhomogenitäten außerhalb des Hirngewebes, in der Nähe des Schädelknochens, sind für die REX-Experimente nicht von Bedeutung, da dieser Bereich für Messungen neuronaler Aktivität nicht relevant ist. Die durchschnittliche Frequenzvariation im Gehirn betrug 15.9 ± 4.8 Hz. Die B_1^+ -Karte zeigt eine ähnliche Feldverteilung wie in den Phantomexperimenten. Die Werte reichen von $\approx 85 \dots 115$ % im gemessenen FOV und der Mittelwert und die Standardabweichung im Hirngewebe betrug nach durchgeführter Korrektur 99.9 ± 6.2 %.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Moser E, Laistler E, Schmitt F, Kontaxis G. *Ultra-high field NMR and MRI—the role of magnet technology to increase sensitivity and specificity*. Front. Phys. 2017; 5. DOI: 10.3389/fphy.2017.00033.
- [2] Nowogrodzki A. *The world’s strongest MRI machines are pushing human imaging to new limits*. Nature. 2018; 563:24–26. DOI: 10.1038/d41586-018-07182-7.
- [3] Damadian R, Williams RJP, Andrew ER, Radda GK. *Field focusing n.m.r. (FONAR) and the formation of chemical images in man*. Philosophical Transactions of the Royal Society of London. B, Biological Sciences. 1980; 289(1037):489–500. DOI: 10.1098/rstb.1980.0067.
- [4] Reiter T et al. *On the way to routine cardiac MRI at 7 Tesla - a pilot study on consecutive 84 examinations*. PLOS ONE. 2021; 16(7):1–18. DOI: 10.1371/journal.pone.0252797.
- [5] Budde J et al. *Human imaging at 9.4 T using T2*-, phase-, and susceptibility weighted contrast*. Magnetic Resonance in Medicine. 2011; 65(2):544–550. DOI: <https://doi.org/10.1002/mrm.22632>.
- [6] Quettier L et al. *Commissioning Completion of the Iseult Whole Body 11.7T MRI System*. IEEE Transactions on Applied Superconductivity. 2020; 30(4):1–5. DOI: 10.1109/TASC.2020.2983702.
- [7] Ibrahim ESH et al. *Cardiac functional magnetic resonance imaging at 7T: Image quality optimization and ultra-high field capabilities*. World J Radiol. 2020; 12(10):231–246. DOI: 10.4329/wjr.v12.i10.231.
- [8] Levitt MH. *Spin dynamics*. 2. Aufl. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2008.
- [9] Solomon I. *Relaxation processes in a system of two spins*. Phys. Rev. 1955; 99(2):559–565. DOI: 10.1103/PhysRev.99.559.
- [10] Ungersma SE et al. *Magnetic resonance imaging with T1 dispersion contrast*. Magnetic Resonance in Medicine. 2006; 55(6):1362–1371. DOI: <https://doi.org/10.1002/mrm.20910>.

- [11] Gilani IA, Sepponen R. *Quantitative rotating frame relaxometry methods in MRI*. NMR in Biomedicine. 2016; 29(6):841–861. DOI: 10.1002/nbm.3518.
- [12] Redfield AG. *Nuclear Magnetic Resonance Saturation and Rotary Saturation in Solids*. Physical Review. 1955; 98(6):1787–1809. DOI: 10.1103/physrev.98.1787.
- [13] Wang YXJ et al. *T1 ρ magnetic resonance: basic physics principles and applications in knee and intervertebral disc imaging*. Quantitative imaging in medicine and surgery. 2015; 5(6):858–885. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.12.06.
- [14] Heckelman LN et al. *Quantifying the biochemical state of knee cartilage in response to running using T1rho magnetic resonance imaging*. Scientific Reports. 2020; 10(1). DOI: 10.1038/s41598-020-58573-8.
- [15] Borthakur A et al. *Three-dimensional T1 ρ -weighted MRI at 1.5 Tesla*. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2003; 17(6):730–736. DOI: 10.1002/jmri.10296.
- [16] Hatcher CC et al. *Relationship between T1rho magnetic resonance imaging, synovial fluid biomarkers, and the biochemical and biomechanical properties of cartilage*. Journal of Biomechanics. 2017; 55:18–26. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2017.02.001.
- [17] Haris M et al. *T1rho (T1 ρ) MR imaging in Alzheimer’ disease and Parkinson’s disease with and without dementia*. Journal of Neurology. 2010; 258(3):380–385. DOI: 10.1007/s00415-010-5762-6.
- [18] Haris M et al. *T1rho MRI and CSF biomarkers in diagnosis of Alzheimer’s disease*. NeuroImage: Clinical. 2015; 7:598–604. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.02.016.
- [19] Witschey WRT et al. *Rotating frame spin lattice relaxation in a swine model of chronic, left ventricular myocardial infarction*. Magnetic Resonance in Medicine. 2010; 64(5):1453–1460. DOI: 10.1002/mrm.22543.
- [20] Yin Q et al. *A non-contrast CMR index for assessing myocardial fibrosis*. Magnetic Resonance Imaging. 2017; 42:69–73. DOI: 10.1016/j.mri.2017.04.012.
- [21] Wang K et al. *Noncontrast T1 ρ dispersion imaging is sensitive to diffuse fibrosis: A cardiovascular magnetic resonance study at 3T in hypertrophic cardiomyopathy*. Magnetic Resonance Imaging. 2022; 91:1–8. DOI: 10.1016/j.mri.2022.05.001.
- [22] Ismail TF et al. *Cardiac MR: From Theory to Practice*. Frontiers in Cardiovascular Medicine. 2022; 9. DOI: 10.3389/fcvm.2022.826283.
- [23] Charagundla SR, Borthakur A, Leigh JS, Reddy R. *Artifacts in T1 ρ -weighted imaging: correction with a self-compensating spin-locking pulse*. Journal of Magnetic Resonance. 2003; 162(1):113–121. DOI: 10.1016/s1090-7807(02)00197-0.
- [24] Witschey WR et al. *Artifacts in T1 ρ -weighted imaging: Compensation for B1 and B0 field imperfections*. Journal of Magnetic Resonance. 2007; 186(1):75–85. DOI: 10.1016/j.jmr.2007.01.015.

- [25] Hectors SJ. *Is MRI relaxometry parameter $T1\rho$ specific to fibrosis or confounded by concomitant pathological features?* Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2020; 10(12):2408–2410. DOI: 10.21037/qims-20-1089.
- [26] Witzel T, Lin FH, Rosen BR, Wald LL. *Stimulus-induced Rotary Saturation (SIRS): A potential method for the detection of neuronal currents with MRI.* NeuroImage. 2008; 42(4):1357–1365. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2008.05.010.
- [27] Nagahara S, Ueno M, Kobayashi T. *Spin-Lock Imaging for Direct Detection of Oscillating Magnetic Fields with MRI: Simulations and Phantom Studies.* Advanced Biomedical Engineering. 2013; 2(0):63–71. DOI: 10.14326/abe.2.63.
- [28] Ito Y, Ueno M, Kobayashi T. *Neural magnetic field dependent fMRI toward direct functional connectivity measurements: A phantom study.* Scientific Reports. 2020; 10(1). DOI: 10.1038/s41598-020-62277-4.
- [29] Truong TK, Roberts KC, Woldorff MG, Song AW. *Toward direct MRI of neuro-electro-magnetic oscillations in the human brain.* Magnetic Resonance in Medicine. 2019; 81(6):3462–3475. DOI: 10.1002/mrm.27654.
- [30] Coletti C, Domsch S, Vos F, Weingartner S. *Functional MRI of neuro-electromagnetic oscillations: Statistical processing in the presence of system imperfections.* 2020 IEEE-EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences (IECBES). 2021. DOI: 10.1109/iecbes48179.2021.9398751.
- [31] Abragam A. *The principles of nuclear magnetism.* International Series of Monographs on Physics. Oxford, England: Clarendon Press, 1989.
- [32] Slichter CP. *Principles of magnetic resonance.* 3. Aufl. Springer Series in Solid-State Sciences. Berlin, Germany: Springer, 1989.
- [33] Kowalewski J, Maler L. *Nuclear spin relaxation in liquids.* 2. Aufl. New York, NY: Productivity Press, 2017.
- [34] Brown RW et al. *Magnetic resonance imaging.* Hrsg. von Brown RW et al. 2. Aufl. Chichester, England: Wiley-Blackwell, 2014.
- [35] Weishaupt D, Kochli VD, Marincek B. *Wie Funktioniert MRI?* 7. Aufl. Berlin, Germany: Springer, 2014.
- [36] McRobbie DW, Moore EA, Graves MJ, Prince MR. *MRI from picture to proton.* 3. Aufl. Cambridge, England: Cambridge University Press, 2017.
- [37] Bloch F. *Nuclear Induction.* Phys. Rev. 1946; 70(7-8):460–474. DOI: 10.1103/PhysRev.70.460.
- [38] Demtröder W. *Experimentalphysik 4: Kern-, Teilchen- und Astrophysik.* 4. Aufl. Springer-Lehrbuch. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2014.
- [39] Standards C2NI of, Technology. *proton gyromagnetic ratio.* <https://physics.nist.gov/cgi-bin/cuu/Value?gammap>. Accessed: 2022-07-29.
- [40] Hanson LG. *Is quantum mechanics necessary for understanding magnetic resonance?* en. Concepts Magn. Reson. Part A Bridg. Educ. Res. 2008; 32A(5):329–340.

- [41] Purcell EM, Torrey HC, Pound RV. *Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid*. Physical Review. 1946; 69(1-2):37–38. DOI: 10.1103/physrev.69.37.
- [42] Hahn EL. *Spin Echoes*. Physical Review. 1950; 80(4):580–594. DOI: 10.1103/physrev.80.580.
- [43] Bloembergen N, Purcell EM, Pound RV. *Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption*. Phys. Rev. 1948; 73(7):679–712. DOI: 10.1103/PhysRev.73.679.
- [44] Ueda H et al. *Dynamics of magnetization under stimulus-induced rotary saturation sequence*. Journal of Magnetic Resonance. 2018; 295:38–44. DOI: 10.1016/j.jmr.2018.07.004.
- [45] Bull T. *Relaxation in the rotating frame in liquids*. Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. 1992; 24(5):377–410. DOI: 10.1016/0079-6565(92)80002-w.
- [46] Mangia S, Liimatainen T, Garwood M, Michaeli S. *Rotating frame relaxation during adiabatic pulses vs. conventional spin lock: simulations and experimental results at 4 T*. Magnetic Resonance Imaging. 2009; 27(8):1074–1087. DOI: 10.1016/j.mri.2009.05.023.
- [47] Sepponen RE, Pohjonen JA, Sipponen JT, Tanttut JI. *A Method for T1ρ Imaging*. Journal of Computer Assisted Tomography. 1985; 9(6):1007–1011. DOI: 10.1097/00004728-198511000-00002.
- [48] Lauterbur PC. *Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance*. Nature. 1973; 242(5394):190–191. DOI: 10.1038/242190a0.
- [49] Bernstein MA, King KF, Zhou XJ. *Handbook of MRI pulse sequences*. San Diego, CA: Academic Press, 2004.
- [50] Pauly J, Roux PL, Nishimura D, Macovski A. *Parameter relations for the Shinnar-Le Roux selective excitation pulse design algorithm (NMR imaging)*. IEEE Transactions on Medical Imaging. 1991; 10(1):53–65. DOI: 10.1109/42.75611.
- [51] Gensler D et al. *Myocardial T1: Quantification by Using an ECG-triggered Radial Single-Shot Inversion-Recovery MR Imaging Sequence*. Radiology. 2015; 274(3):879–887. DOI: 10.1148/radiol.14131295.
- [52] Gensler D. *Entwicklung klinischer Methoden zur Quantifizierung der longitudinalen Relaxationszeit T1 in der MRT*. Dissertation. Universität Würzburg, Fakultät für Physik und Astronomie, Experimentelle Physik 5. 2015; URN: urn:nbn:de:bvb:20-opus-126582.
- [53] Song HK, Dougherty L. *k-Space weighted image contrast (KWIC) for contrast manipulation in projection reconstruction MRI*. Magnetic Resonance in Medicine. 2000; 44(6):825–832. DOI: 10.1002/1522-2594(200012)44:6<825::aid-mrm2>3.0.co;2-d.

- [54] Gutjahr FT. *Neue Methoden der physiologischen Magnet-Resonanz-Tomographie: Modellbasierte T1-Messungen und Darstellung von chemischem Austausch mit positivem Kontrast*. Dissertation. Universität Würzburg, Fakultät für Physik und Astronomie, Experimentelle Physik 5. 2018; URN: urn:nbn:de:bvb:20-opus-161061.
- [55] Haase A et al. *FLASH imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses*. Journal of Magnetic Resonance (1969). 1986; 67(2):258–266. DOI: 10.1016/0022-2364(86)90433-6.
- [56] Eirich P. *Accelerated non-Cartesian cardiovascular MR Imaging at 3T and 7T*. Dissertation. University of Würzburg, School of Life Sciences, Section Biomedicine. 2021; URN: urn:nbn:de:bvb:20-opus-253974.
- [57] Block KT. *Spiralförmige Abtastung des k-Raumes bei der Magnetresonanztomographie*. Diplomarbeit. Georg-August-Universität zu Göttingen, Drittes Physikalisches Institut, Biophysik. 2004; URN: Accessed: 2022-08-08.
- [58] Schuenke P et al. *Adiabatically prepared spin-lock approach for T1ρ-based dynamic glucose enhanced MRI at ultrahigh fields*. Magnetic Resonance in Medicine. 2016; 78(1):215–225. DOI: 10.1002/mrm.26370.
- [59] Santyr GE, Fairbanks EJ, Kelcz F, Sorenson JA. *Off-resonance spin locking for MR imaging*. Magnetic Resonance in Medicine. 1994; 32(1):43–51. DOI: 10.1002/mrm.1910320107.
- [60] Chen W. *Errors in quantitative T1rho imaging and the correction methods*. Quantitative imaging in medicine and surgery. 2015; 5(4):583–591. DOI: 10.3978/j.issn.2223-4292.2015.08.05.
- [61] Winter P. *Neue Methoden zur Quantitativen Kardiovaskulären MR-Bildgebung*. Dissertation. Universität Würzburg, Fakultät für Physik und Astronomie, Experimentelle Physik 5. 2018; URN: urn:nbn:de:bvb:20-opus-174023.
- [62] Winter P. *Radiale Bildgebung am Hochfeld*. Diplomarbeit. Universität Würzburg, Fakultät für Physik und Astronomie, Experimentelle Physik 5. 2011.
- [63] Lanz T. *Bau und Charakterisierung von NMR-Meßspulen*. Dissertation. Universität Würzburg, Fakultät für Physik und Astronomie, Experimentelle Physik 5. 2001; ISBN: 9783828812796.
- [64] Zuo Z et al. *Assessment of Longitudinal Reproducibility of Mice LV Function Parameters at 11.7 T Derived from Self-Gated CINE MRI*. BioMed Research International. 2017; 2017:1–10. DOI: 10.1155/2017/8392952.
- [65] Ropele S, Seifert T, Enzinger C, Fazekas F. *Method for quantitative imaging of the macromolecular 1H fraction in tissues*. Magnetic Resonance in Medicine. 2003; 49(5):864–871. DOI: 10.1002/mrm.10427.
- [66] Chen EL, Kim RJ. *Magnetic Resonance Water Proton Relaxation in Protein Solutions and Tissue: T1ρ Dispersion Characterization*. PLoS ONE. 2010; 5(1). Hrsg. von Yang S:e8565. DOI: 10.1371/journal.pone.0008565.
- [67] Layton KJ et al. *Pulseq: A rapid and hardware-independent pulse sequence prototyping framework*. Magnetic Resonance in Medicine. 2016; 77(4):1544–1552. DOI: 10.1002/mrm.26235.

- [68] Layton KJ, Kroboth S, Zaitsev M. *Pulseq, Open source framework for pulse sequences*. University Medical Center Freiburg, Medical Physics, Department of Radiology. GitHub repository. Version: Feb 2021.
- [69] Fessler JA. *Michigan Image Reconstruction Toolbox (MIRT)*. University of Michigan. IRT Repository. Version: Nov 2020.
- [70] Fessler J, Sutton B. *Nonuniform fast fourier transforms using min-max interpolation*. IEEE Transactions on Signal Processing. 2003; 51(2):560–574. DOI: 10.1109/tsp.2002.807005.
- [71] Zhu X, Tomanek B, Sharp J. *A pixel is an artifact: On the necessity of zero-filling in fourier imaging*. Concepts Magn. Reson. Part A Bridg. Educ. Res. 2013; 42A(2):32–44.
- [72] Mitrea BG et al. *Paired self-compensated spin-lock preparation for improved T1 quantification*. Journal of Magnetic Resonance. 2016; 268:49–57. DOI: 10.1016/j.jmr.2016.04.017.
- [73] Gram M et al. *A totally balanced spin lock preparation module for accurate and artifact-free T1ρ-mapping*. International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting. 2019. Montreal. #1215.
- [74] Gram M et al. *Verbessertes T1ρ-Mapping für eine kontrastmittelfreie Magnetresonanz Myokardcharakterisierung mittels voll-symmetrischer Spin-Lock-Präparation*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Jahrestagung der DGK. Mannheim. 2019. #P1192.
- [75] Gram M et al. *Balanced spin-lock preparation for B1-insensitive and B0-insensitive quantification of the rotating frame relaxation time T1ρ*. Magnetic Resonance in Medicine. 2020; 85(5):2771–2780. DOI: 10.1002/mrm.28585.
- [76] Spear JT, Gore JC. *New insights into rotating frame relaxation at high field*. NMR in Biomedicine. 2016; 29(9):1258–1273. DOI: 10.1002/nbm.3490.
- [77] Wheaton AJ et al. *In vivo quantification of T1ρ using a multislice spin-lock pulse sequence*. Magnetic Resonance in Medicine. 2004; 52(6):1453–1458. DOI: 10.1002/mrm.20268.
- [78] Han Y, Liimatainen T, Gorman RC, Witschey WRT. *Assessing Myocardial Disease Using T1ρ MRI*. Current Cardiovascular Imaging Reports. 2014; 7(2). DOI: 10.1007/s12410-013-9248-7.
- [79] Qi H et al. *Respiratory motion-compensated high-resolution 3D whole-heart T1ρ mapping*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2020; 22(1). DOI: 10.1186/s12968-020-0597-5.
- [80] Koon CM et al. *Black blood T1rho MR imaging may diagnose early stage liver fibrosis: a proof-of-principle study with rat biliary duct ligation model*. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2016; 6(4):353–363. DOI: 10.21037/qims.2016.08.11.
- [81] Chen W, Chan Q, Wang YXJ. *Breath-hold black blood quantitative T1rho imaging of liver using single shot fast spin echo acquisition*. Quantitative Imaging in Medicine and Surgery. 2016; 6(2):168–177. DOI: 10.21037/qims.2016.04.05.

- [82] Sharafi A et al. ***Volumetric multicomponent $T1\rho$ relaxation mapping of the human liver under free breathing at 3T.*** *Magnetic Resonance in Medicine*. 2019; 83(6):2042–2050. DOI: 10.1002/mrm.28061.
- [83] Barajas RF et al. ***Biologically aggressive regions within glioblastoma identified by spin-lock contrast $T1$ relaxation in the rotating frame ($T1\rho$) MRI.*** *Radiology Case Reports*. 2017; 12(4):827–832. DOI: 10.1016/j.radcr.2017.07.010.
- [84] Menon RG, Sharafi A, Windschuh J, Regatte RR. ***Bi-exponential 3D- $T1\rho$ mapping of whole brain at 3T.*** *Scientific Reports*. 2018; 8(1). DOI: 10.1038/s41598-018-19452-5.
- [85] Moran PR, Hamilton CA. ***Near-resonance spin-lock contrast.*** *Magnetic Resonance Imaging*. 1995; 13(6):837–846. DOI: 10.1016/0730-725x(95)00029-g.
- [86] Chen W. ***Artifacts correction for $T1\rho$ imaging with constant amplitude spin-lock.*** *Journal of Magnetic Resonance*. 2017; 274:13–23. DOI: 10.1016/j.jmr.2016.11.002.
- [87] Jiang B, Chen W. ***On-resonance and off-resonance continuous wave constant amplitude spin-lock and $T1\rho$ quantification in the presence of $B1$ and $B0$ inhomogeneities.*** *NMR in Biomedicine*. 2018; 31(7):e3928. DOI: 10.1002/nbm.3928.
- [88] Sharafi A et al. ***Simultaneous $T1$, $T2$, and $T1\rho$ relaxation mapping of the lower leg muscle with MR fingerprinting.*** *Magnetic Resonance in Medicine*. 2021; 86(1):372–381. DOI: 10.1002/mrm.28704.
- [89] Sharafi A et al. ***Simultaneous bilateral $T1$, $T2$, and $T1\rho$ relaxation mapping of the hip joint with magnetic resonance fingerprinting.*** *NMR in Biomedicine*. 2021. DOI: 10.1002/nbm.4651.
- [90] Sharafi A et al. ***3D magnetic resonance fingerprinting for rapid simultaneous $T1$, $T2$, and $T1\rho$ volumetric mapping of human articular cartilage at 3T.*** *NMR in Biomedicine*. 2022. DOI: 10.1002/nbm.4800.
- [91] Velasco C et al. ***Simultaneous comprehensive liver $T1$, $T2$, $T2^*$, $T1\rho$, and fat fraction characterization with MR fingerprinting.*** *Magnetic Resonance in Medicine*. 2021; 87(4):1980–1991. DOI: 10.1002/mrm.29089.
- [92] Velasco C et al. ***Simultaneous $T1$, $T2$, and $T1\rho$ cardiac magnetic resonance fingerprinting for contrast agent-free myocardial tissue characterization.*** *Magnetic Resonance in Medicine*. 2021; 87(4):1992–2002. DOI: 10.1002/mrm.29091.
- [93] Gram M et al. ***Fast $T1\rho$ mapping in mice using an optimized Bloch simulation based radial sampling pattern.*** *International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting*. 2020. #2054.
- [94] Gram M et al. ***Fast myocardial $T1\rho$ mapping in mice using k -space weighted image contrast and a Bloch simulation-optimized radial sampling pattern.*** *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 2021; 35(2):325–340. DOI: 10.1007/s10334-021-00951-y.
- [95] Gram M et al. ***Synthetic $T1\rho$ dispersion imaging for improved myocardial tissue characterization using dispersion reconstruction.*** *International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting*. 2020. #0530.

- [96] Gram M et al. *Schnelle T1rho-Dispersionsbildgebung zur verbesserten Charakterisierung des Myokardgewebes bei Mäusen mittels synthetischer Dispersionsrekonstruktion*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Jahrestagung und Herztage der DGK. 2020. #V1213.
- [97] Gram M et al. *Rapid T1rho dispersion imaging for improved characterization of myocardial tissue using synthetic dispersion reconstruction*. European Heart Journal. 2020;41:2. #ehaa946.0201.
- [98] Roth GA et al. *Demographic and Epidemiologic Drivers of Global Cardiovascular Mortality*. New England Journal of Medicine. 2015; 372(14):1333–1341. DOI: 10.1056/nejmoa1406656.
- [99] Virani SS et al. *Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update*. Circulation. 2021; 143(8). DOI: 10.1161/cir.0000000000000950.
- [100] Khan MA et al. *Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study*. Cureus. 2020. DOI: 10.7759/cureus.9349.
- [101] Frantz S, Bauersachs J, Ertl G. *Post-infarct remodelling: contribution of wound healing and inflammation*. Cardiovascular Research. 2008; 81(3):474–481. DOI: 10.1093/cvr/cvn292.
- [102] Chiong M et al. *Cardiomyocyte death: mechanisms and translational implications*. Cell Death & Disease. 2011; 2(12):e244–e244. DOI: 10.1038/cddis.2011.130.
- [103] Hinderer S, Schenke-Layland K. *Cardiac fibrosis-A short review of causes and therapeutic strategies*. Advanced Drug Delivery Reviews. 2019; 146:77–82. DOI: 10.1016/j.addr.2019.05.011.
- [104] Talman V, Ruskoaho H. *Cardiac fibrosis in myocardial infarction-from repair and remodeling to regeneration*. Cell and Tissue Research. 2016; 365(3):563–581. DOI: 10.1007/s00441-016-2431-9.
- [105] Botnar RM, Makowski MR. *Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Small Animals*. Progress in Molecular Biology and Translational Science. Elsevier, 2012:227–261. DOI: 10.1016/b978-0-12-394596-9.00008-1.
- [106] Stuckey DJ et al. *T1 Mapping Detects Pharmacological Retardation of Diffuse Cardiac Fibrosis in Mouse Pressure-Overload Hypertrophy*. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2014; 7(2):240–249. DOI: 10.1161/circimaging.113.000993.
- [107] Ye YX et al. *Monitoring of Monocyte Recruitment in Reperfused Myocardial Infarction With Intramyocardial Hemorrhage and Microvascular Obstruction by Combined Fluorine 19 and Proton Cardiac Magnetic Resonance Imaging*. Circulation. 2013; 128(17):1878–1888. DOI: 10.1161/circulationaha.113.000731.
- [108] Herrmann S et al. *Myocardial Fibrosis Predicts 10-Year Survival in Patients Undergoing Aortic Valve Replacement*. Circulation: Cardiovascular Imaging. 2018; 11(8). DOI: 10.1161/circimaging.117.007131.
- [109] Ferreira VM et al. *Cardiovascular Magnetic Resonance in Nonischemic Myocardial Inflammation*. Journal of the American College of Cardiology. 2018; 72(24):3158–3176. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.

- [110] Lewis AJM, Burrage MK, Ferreira VM. *Cardiovascular magnetic resonance imaging for inflammatory heart diseases*. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. 2020; 10(3):598–609. DOI: 10.21037/cdt.2019.12.09.
- [111] Everett RJ et al. *Assessment of myocardial fibrosis with T1 mapping MRI*. Clinical Radiology. 2016; 71(8):768–778. DOI: 10.1016/j.crad.2016.02.013.
- [112] Ferreira VM, Piechnik SK. *CMR Parametric Mapping as a Tool for Myocardial Tissue Characterization*. Korean Circulation Journal. 2020; 50(8):658. DOI: 10.4070/kcj.2020.0157.
- [113] Piechnik SK, Neubauer S, Ferreira VM. *State-of-the-art review: stress T1 mapping - technical considerations, pitfalls and emerging clinical applications*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine. 2017; 31(1):131–141. DOI: 10.1007/s10334-017-0649-5.
- [114] Haaf P et al. *Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2016; 18(1). DOI: 10.1186/s12968-016-0308-4.
- [115] Cameron D, Vassiliou VS, Higgins DM, Gatehouse PD. *Towards accurate and precise T1 and extracellular volume mapping in the myocardium: a guide to current pitfalls and their solutions*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine. 2017; 31(1):143–163. DOI: 10.1007/s10334-017-0631-2.
- [116] Ganesan AN et al. *Impact of Late Gadolinium Enhancement on mortality, sudden death and major adverse cardiovascular events in ischemic and nonischemic cardiomyopathy: A systematic review and meta-analysis*. International Journal of Cardiology. 2018; 254:230–237. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.10.094.
- [117] Ledneva E et al. *Renal Safety of Gadolinium-based Contrast Media in Patients with Chronic Renal Insufficiency*. Radiology. 2009; 250(3):618–628. DOI: 10.1148/radiol.2503080253.
- [118] D’Souza MS, Howell EN, Ray SD. *Side Effects of Drugs Annual. Radiological contrast agents and radiopharmaceuticals*. 2019:531–547. DOI: 10.1016/bs.seda.2019.07.009.
- [119] Dixon WT et al. *Myocardial suppression in vivo by spin locking with composite pulses*. Magnetic Resonance in Medicine. 1996; 36(1):90–94. DOI: 10.1002/mrm.1910360116.
- [120] Muthupillai R et al. *Acute Myocardial Infarction: Tissue Characterization with T1 ρ -weighted MR Imaging—Initial Experience*. Radiology. 2004; 232(2):606–610. DOI: 10.1148/radiol.2322030334.
- [121] Stoffers RH et al. *Assessment of myocardial injury after reperfused infarction by T1 ρ cardiovascular magnetic resonance*. Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance. 2017; 19(1). DOI: 10.1186/s12968-017-0332-z.
- [122] Zhang Y et al. *MR extracellular volume mapping and non-contrast T1 ρ mapping allow early detection of myocardial fibrosis in diabetic monkeys*. European Radiology. 2019; 29(6):3006–3016. DOI: 10.1007/s00330-018-5950-9.

- [123] Musthafa HSN et al. *Longitudinal rotating frame relaxation time measurements in infarcted mouse myocardium in vivo*. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2012; 69(5):1389–1395. DOI: 10.1002/mrm.24382.
- [124] Khan MA et al. *The follow-up of progressive hypertrophic cardiomyopathy using magnetic resonance rotating frame relaxation times*. *NMR in Biomedicine*. 2017; 31(2):e3871. DOI: 10.1002/nbm.3871.
- [125] Ylä-Herttuala E, Laidinen S, Laakso H, Liimatainen T. *Quantification of myocardial infarct area based on TRAFFn relaxation time maps - comparison with cardiovascular magnetic resonance late gadolinium enhancement, T1ρ and T2 in vivo*. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2018; 20(1). DOI: 10.1186/s12968-018-0463-x.
- [126] Ylä-Herttuala E et al. *Molecular Imaging to Monitor Left Ventricular Remodeling in Heart Failure*. *Current Cardiovascular Imaging Reports*. 2019; 12(4). DOI: 10.1007/s12410-019-9487-3.
- [127] Winkelmann S et al. *An Optimal Radial Profile Order Based on the Golden Ratio for Time-Resolved MRI*. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2007; 26(1):68–76. DOI: 10.1109/tmi.2006.885337.
- [128] Winter P et al. *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; 76(6):1887–1894. DOI: 10.1002/mrm.26068.
- [129] Li X, Han ET, Busse RF, Majumdar S. *In vivo T1ρ mapping in cartilage using 3D magnetization-prepared angle-modulated partitioned k-space spoiled gradient echo snapshots (3D MAPSS)*. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2008; 59(2):298–307. DOI: 10.1002/mrm.21414.
- [130] Cerqueira MD et al. *Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart*. *Circulation*. 2002; 105(4):539–542. DOI: 10.1161/hc0402.102975.
- [131] Gram M et al. *Quantification correction for free-breathing myocardial T1ρ mapping in mice using a recursively derived description of a T1ρ* relaxation pathway*. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2022; 24(1). DOI: 10.1186/s12968-022-00864-2.
- [132] Gram M et al. *Formalism for the description of the T1ρ* relaxation pathway: Correction of quantification errors for rapid myocardial T1ρ mapping in mice*. *International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting*. 2021. #0153.
- [133] Gram M et al. *Atmungskorrektur schneller myokardialer T1ρ Quantifizierung unter Verwendung des T1ρ* Relaxationspfades*. *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Jahrestagung der DGK*. 2021. #P1502.
- [134] Gram M et al. *Quantification correction for rapid myocardial T1ρ mapping in mice using the T1ρ* relaxation pathway*. *Circulation*. 2021;144. AHA Scientific Sessions. #14294.
- [135] Deichmann R, Haase A. *Quantification of T1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging*. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*. 1992; 96(3):608–612. DOI: 10.1016/0022-2364(92)90347-a.

- [136] Gutjahr FT et al. *Quantification of perfusion in murine myocardium: A retrospectively triggered T1-based ASL method using model-based reconstruction*. Magnetic Resonance in Medicine. 2014; 74(6):1705–1715. DOI: 10.1002/mrm.25526.
- [137] Gram M et al. *Detektion myokardialer Fibrose im Kleintiermodell mittels T1 ρ Quantifizierung am Hochfeld-MRT*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Jahrestagung der DGK. 2022. Mannheim #P1235.
- [138] Gram M et al. *Myokardiale T1 ρ Quantifizierung im Kleintiermodell unter freier Atmung*. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Jahrestagung der DGK. 2022. Mannheim #P1233.
- [139] Wyatt CR, Barbara TM, Guimaraes AR. *T1 ρ magnetic resonance fingerprinting*. NMR in Biomedicine. 2020; 33(5). DOI: 10.1002/nbm.4284.
- [140] Gram M et al. *Towards robust in vivo quantification of oscillating biomagnetic fields using Rotary Excitation based MRI*. Nature Scientific Reports. 2022; 12(1). DOI: 10.1038/s41598-022-19275-5.
- [141] Gram M et al. *Toward static-inhomogeneity-insensitive detection of neuro-electro-magnetic fields via compensated rotary saturation*. International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting. 2022. London. #2919.
- [142] Gram M et al. *Non-invasive direct detection of oscillating biomagnetic fields using spin-lock based magnetic resonance imaging*. 22nd International Conference on Biomagnetism. BIOMAG. 2022. Birmingham. #366.
- [143] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1990; 87(24):9868–9872. DOI: 10.1073/pnas.87.24.9868.
- [144] Glover GH. *Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging*. Neurosurgery Clinics of North America. 2011; 22(2):133–139. DOI: 10.1016/j.nec.2010.11.001.
- [145] Logothetis NK, Wandell BA. *Interpreting the BOLD Signal*. Annual Review of Physiology. 2004; 66(1):735–769. DOI: 10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845.
- [146] Bodurka J et al. *Current-Induced Magnetic Resonance Phase Imaging*. Journal of Magnetic Resonance. 1999; 137(1):265–271. DOI: 10.1006/jmre.1998.1680.
- [147] Bodurka J, Bandettini PA. *Toward direct mapping of neuronal activity: MRI detection of ultraweak, transient magnetic field changes*. Magnetic Resonance in Medicine. 2002; 47(6):1052–1058. DOI: 10.1002/mrm.10159.
- [148] Petridou N et al. *Direct magnetic resonance detection of neuronal electrical activity*. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2006; 103(43):16015–16020. DOI: 10.1073/pnas.0603219103.
- [149] Bandettini PA, Petridou N, Bodurka J. *Direct detection of neuronal activity with MRI: Fantasy, possibility, or reality?* Applied Magnetic Resonance. 2005; 29(1):65–88. DOI: 10.1007/bf03166956.

- [150] Park TS, Lee SY. *Effects of neuronal magnetic fields on MRI: Numerical analysis with axon and dendrite models*. NeuroImage. 2007; 35(2):531–538. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.01.001.
- [151] Chu R et al. *Hunting for neuronal currents: absence of rapid MRI signal changes during visual-evoked response*. NeuroImage. 2004; 23(3):1059–1067. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2004.07.003.
- [152] Parkes LM et al. *Inability to directly detect magnetic field changes associated with neuronal activity*. Magnetic Resonance in Medicine. 2007; 57(2):411–416. DOI: 10.1002/mrm.21129.
- [153] Kraus R, Volegov P, Matlachov A, Espy M. *Toward direct neural current imaging by resonant mechanisms at ultra-low field*. NeuroImage. 2008; 39(1):310–317. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.058.
- [154] Jiang X et al. *Detection of subnanotesla oscillatory magnetic fields using MRI*. Magnetic Resonance in Medicine. 2015; 75(2):519–526. DOI: 10.1002/mrm.25553.
- [155] Chai Y et al. *Direct detection of optogenetically evoked oscillatory neuronal electrical activity in rats using SLOE sequence*. NeuroImage. 2016; 125:533–543. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.058.
- [156] Dippold M. *Spin-Lock basierte Magnetresonanztomographie zur ortsauflösenden Detektion schwach oszillierender Magnetfelder*. Master Thesis. Universität Würzburg, Fakultät für Physik und Astronomie, Experimentelle Physik 5. 2021.
- [157] Albertová P. *MRI-based Detection of Neural-like Oscillations in the nT-regime*. Master Thesis. Universität Würzburg, Fakultät für Physik und Astronomie, Experimentelle Physik 5. 2022.
- [158] Albertova P et al. *Gradient based emulation of neuro magnetic oscillations: A validation technique for MRI-based detection of Biomagnetism*. International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting. 2021. London. #2920.
- [159] Albertova P et al. *Quantification of biomagnetic field oscillations using transmitted Rotary EXcitation (tREX) in magnetic resonance imaging*. 22nd International Conference on Biomagnetism. BIOMAG. 2022. Birmingham. #367.
- [160] Graf C, Rund A, Aigner CS, Stollberger R. *Accuracy and performance analysis for Bloch and Bloch-McConnell simulation methods*. Journal of Magnetic Resonance. 2021; 329:107011. DOI: 10.1016/j.jmr.2021.107011.
- [161] Wheaton AJ et al. *T2 ρ -weighted contrast in MR images of the human brain*. Magnetic Resonance in Medicine. 2004; 52(6):1223–1227. DOI: 10.1002/mrm.20284.
- [162] Watts R et al. *In vivo whole-brain T1-rho mapping across adulthood: Normative values and age dependence*. Journal of Magnetic Resonance Imaging. 2013; 40(2):376–382. DOI: 10.1002/jmri.24358.
- [163] Stockmann JP, Wald LL. *In vivo B0 field shimming methods for MRI at 7T*. NeuroImage. 2018; 168:71–87. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.06.013.

- [164] Duyn JH, Yang Y, Frank JA, Veen JW van der. ***Simple Correction Method for k-Space Trajectory Deviations in MRI***. Journal of Magnetic Resonance. 1998; 132(1):150–153. DOI: 10.1006/jmre.1998.1396.
- [165] Halpern-Manners NW, Bajaj VS, Teisseyre TZ, Pines A. ***Magnetic resonance imaging of oscillating electrical currents***. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2010; 107(19):8519–8524. DOI: 10.1073/pnas.1003146107.
- [166] Norcia AM et al. ***The steady-state visual evoked potential in vision research: A review***. Journal of Vision. 2015; 15(6):4. DOI: 10.1167/15.6.4.
- [167] Kiefer C, Abela E, Schindler K, Wiest R. ***Focal Epilepsy: MR Imaging of Non-hemodynamic Field Effects by Using a Phase-cycled Stimulus-induced Rotary Saturation Approach with Spin-Lock Preparation***. Radiology. 2016; 280(1):237–243. DOI: 10.1148/radiol.2016150368.
- [168] Coolen BF et al. ***Quantitative T2 mapping of the mouse heart by segmented MLEV phase-cycled T2 preparation***. Magnetic Resonance in Medicine. 2013; 72(2):409–417. DOI: 10.1002/mrm.24952.
- [169] Andersen LM, Jerbi K, Dalal SS. ***Can EEG and MEG detect signals from the human cerebellum?*** NeuroImage. 2020; 215:116817. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2020.116817.

VERZEICHNIS EIGENER PUBLIKATIONEN

Originalarbeiten

- Gram M, Seethaler M, Gensler D, Oberberger J, Jakob PM, Nordbeck P. *Balanced spin-lock preparation for B_1 -insensitive and B_0 -insensitive quantification of the rotating frame relaxation time $T_{1\rho}$* . Magn Reson Med. 2021 May;85(5):2771-2780. DOI: 10.1002/mrm.28585
- Gram M, Gensler D, Winter P, Seethaler M, Arias-Loza PA, Oberberger J, Jakob PM, Nordbeck P. *Fast myocardial $T_{1\rho}$ mapping in mice using k -space weighted image contrast and a Bloch simulation-optimized radial sampling pattern*. MAGMA. 2022 Apr;35(2):325-340. DOI: 10.1007/s10334-021-00951-y
- Gram M, Gensler D, Albertova P, Gutjahr FT, Lau K, Arias-Loza PA, Jakob PM, Nordbeck P. *Quantification correction for free-breathing myocardial $T_{1\rho}$ mapping in mice using a recursively derived description of a $T_{1\rho}^*$ relaxation pathway*. J Cardiovasc Magn Reson. 2022. May;24(1). DOI: 10.1186/s12968-022-00864-2
- Gram M, Albertova P, Schirmer V, Blaimer M, Gamer M, Herrmann MJ, Nordbeck P, Jakob PM. *Towards robust in vivo quantification of oscillating Biomagnetic fields using Rotary Excitation based MRI*. Nature Sci Rep. 2022. 12, 15375. DOI: 10.1038/s41598-022-19275-5

Konferenzbeiträge

2019

- Gram M, Gensler D, Xu A, Nordbeck P, Bauer WR, Jakob PM, Seethaler M. ***A totally balanced spin lock preparation module for accurate and artifact-free $T_{1\rho}$ -mapping.*** International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting. Montreal. 2019. Vortrag #1215
- Gram M, Gensler D, Seethaler M, Xu A, Jakob PM, Nordbeck P. ***Improved infarct scar imaging and scar classification using native $T_{1\rho}$ -mapping.*** International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting. Montreal. 2019. Poster #2211
- Gram M, Gensler D, Xu A, Nordbeck P, Jakob PM, Bauer WR, Seethaler M. ***Verbessertes $T_{1\rho}$ -Mapping für eine kontrastmittelfreie Magnetresonanz Myokardcharakterisierung mittels voll-symmetrischer Spinlock-Präparation.*** Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Jahrestagung der DGK. Mannheim. 2019. Poster #P1192
- Gram M, Gensler D, Seethaler M, Jakob PM, Nordbeck P. ***Verbesserte Infarkt-Narbenbildung und Narbenklassifizierung ohne Verwendung von Kontrastmittel mittels $T_{1\rho}$ -Mapping.*** Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Jahrestagung der DGK. Mannheim. 2019. Poster #P1216

2020

- Gram M, Gensler D, Winter P, Seethaler M, Nordbeck P, Jakob PM. ***Fast $T1\rho$ mapping in mice using an optimized Bloch simulation based radial sampling pattern.*** International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting. 2020. Poster #2054
- Gram M, Gensler D, Winter P, Seethaler M, Jakob PM, Nordbeck P. ***Synthetic $T1\rho$ dispersion imaging for improved myocardial tissue characterization using dispersion reconstruction.*** International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting. 2020. Vortrag #0530
- Gram M, Gensler D, Winter P, Seethaler M, Jakob PM, Nordbeck P. ***Rapid $T1\rho$ dispersion imaging for improved characterization of myocardial tissue using synthetic dispersion reconstruction.*** European Heart Journal. 2020;41:2. Poster #ehaa946.0201
- Gram M, Gensler D, Winter P, Seethaler M, Jakob PM, Nordbeck P. ***Schnelle $T1\rho$ -Dispersionsbildung zur verbesserten Charakterisierung des Myokardgewebes bei Mäusen mittels synthetischer Dispersionsrekonstruktion.*** Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Jahrestagung und Herztage der DGK. 2020. Vortrag #V213

2021

- Gram M, Gensler D, Winter P, Gutjahr FT, Seethaler M, Jakob PM, Nordbeck P. ***Formalism for the description of the $T_{1\rho}$ * relaxation pathway: Correction of quantification errors for rapid myocardial $T_{1\rho}$ mapping in mice.*** International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting. 2021. Vortrag #0153
- Gram M, Dippold M, Gensler D, Blaimer M, Nordbeck P, Jakob PM. ***Improved spin-lock based detection of ultra-low-field electro-magnetic oscillations for direct fMRI.*** International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting. 2021. Vortrag #0085
- Gram M, Gensler D, Winter P, Seethaler M, Jakob PM, Nordbeck P. ***Atmungskorrektur schneller myokardialer $T_{1\rho}$ Quantifizierung unter Verwendung des $T_{1\rho}$ * Relaxationspfades.*** Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Jahrestagung der DGK. 2021. Poster #P1502
- Gram M, Gensler D, Winter P, Arias-Loza PA, Jakob PM, Nordbeck P. ***Quantification correction for rapid myocardial $T_{1\rho}$ mapping in mice using the $T_{1\rho}$ * relaxation pathway.*** Circulation. 2021;144. AHA Scientific Sessions. Poster #14294

2022

- Gram M, Albertova P, Schirmer V, Blaimer M, Gamer M, Herrmann MJ, Jakob PM, Nordbeck P. ***Toward static-inhomogeneity-insensitive detection of neuro-electro-magnetic fields via compensated rotary saturation.*** International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting. 2022. London. Poster #2919
- Albertova P, Gram M, Schirmer V, Blaimer M, Herrmann MJ, Gamer M, Nordbeck P, Jakob PM. ***Gradient based emulation of neuro magnetic oscillations: A validation technique for MRI-based detection of Biomagnetism.*** International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting. 2022. London. Poster #2920
- Schirmer V, Gram M, Albertova P, Mayer S, Blaimer M, Jakob PM, Gutjahr F. ***Simultaneous imaging of positive and negative chemical exchange contrast: On the implementation of the RACETE-technique on a clinical 3T-system.*** International Society of Magnetic Resonance in Medicine. ISMRM Annual Meeting. 2022. London. Poster #2719
- Gram M, Albertova P, Schirmer V, Lau K, Arias-Loza PA, Jakob PM, Nordbeck P. ***Myokardiale $T_{1\rho}$ Quantifizierung im Kleintiermodell unter freier Atmung.*** Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Jahrestagung der DGK. 2022. Mannheim. Poster #P1233
- Gram M, Williams T, Albertova P, Lau K, Gerull B, Jakob PM, Nordbeck P. ***Detektion myokardialer Fibrose im Kleintiermodell mittels $T_{1\rho}$ -Quantifizierung am Hochfeld-MRT.*** Deutsche Gesellschaft für Kardiologie. Jahrestagung der DGK. 2022. Mannheim. Poster #P1235

- Gram M, Albertova P, Blaimer M, Jakob PM, Nordbeck P. ***Non-invasive direct detection of oscillating biomagnetic fields using spin-lock based magnetic resonance imaging.*** BIOMAG. International Conference on Biomagnetism. 2022. Birmingham. Poster #366
- Albertova P, Blaimer M, Nordbeck P, Jakob PM, Gram M. ***Quantification of biomagnetic field oscillations using transmitted Rotary EXcitation (tREX) in magnetic resonance imaging.*** BIOMAG. International Conference on Biomagnetism. 2022. Birmingham. Poster #367

SYMBOL- UND ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abkürzungen:

ADC	Analog-Digital-Converter
AHA	American Heart Association
AHP	adiabatischer Anregungspuls, adiabatic half passage
BOLD	Blood oxygen level dependent
BSA	Rinderserum-Albumin, Bovine Serum Albumin
B-SL	Balanced-Spin-Lock
BW	Bandbreite, bandwidth
C-SL	Composite-Spin-Lock
DCF	Dichtekompensationsfunktion, density compensation function
DZHI	Deutsches Zentrum für Herzinsuffizienz
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
FFT	Schnelle Fourier-Transformation, fast Fourier transform
FID	freier Induktionszerfall, free induction decay
FLASH	Fast Low-Angle Shot
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
FOV	field of view
GRE	Gradientenecho
HF	Hochfrequenz
iFFT	Inverse schnelle Fourier-Transformation, inverse fast Fourier transform
IRSF	Inversion Recovery Snapshot FLASH
KWIC	k-space weighted image contrast
LGE	Late gadolinium enhancement
LV	linker Ventrikel
MEG	Magnetoenzephalographie
mFI	myokardialer Fibrose Index
MIRT	Michigan image reconstruction toolbox
MRT	Magnetresonanztomographie

NMR	Kernspिनresonanz, nuclear magnetic resonance
NUFFT	Nonuniform fast Fourier transform
PD	Protodendichte
PSC-SL	Paired-Self-Compensated-Spin-Lock
RE-SL	Rotary-Echo-Spin-Lock
REX	Rotary EXcitation
ROI	region of interest
RSS	Residuenquadratsumme, residual sum of squares
RV	rechter Ventrikel
SAR	spezifische Absorptionsrate
SIRS	stimulus induced rotary saturation
SL	Spin-Lock
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis, signal to noise ratio
S-SL	Standard-Spin-Lock
SSVEP	Steady state visually evoked potential
tREX	transmission of Rotary EXcitation
TSE	Turbo-Spin-Echo
UKW	Ultrakurzwelle

Symbole:

α	Flipwinkel der schichtselektiven Anregungspulse
\mathbf{B}_{SL}	Spin-Lock-Feld
\mathbf{B}_0	Hauptmagnetfeld
\mathbf{B}_1	Sende-/Anregungsfeld
$\Delta\mathbf{B}_0^{\text{stim}}$	Stimulus-Feld
f_{nyq}	Nyquist-Faktor
f_{SL}	Spin-Lock-Amplitude
f_{stim}	Stimulus-Frequenz
$\mathbf{G}_x, \mathbf{G}_y, \mathbf{G}_z$	Gradientenfelder
γ	gyromagnetisches Verhältnis
\hbar	reduziertes Plancksches Wirkungsquantum
k_{dd}	dipolare Kopplungskonstante
k_{B}	Boltzmann-Konstante
λ	Grad des $T_{1\rho}^*$ -Einflusses
$m_{1\rho}$	Dispersionssteigung
\mathbf{M}_0	Netto-Magnetisierung im thermischen Gleichgewicht
ω_0	Larmorfrequenz
ω_c	Trägerfrequenz
ω_{SL}	Spin-Lock-Amplitude
p	Pearson Korrelationskoeffizient
r	Signifikanzwert für Glaubwürdigkeit der Nullhypothese

\mathbf{R}^2	Determinationskoeffizient
ρ	Spindichte
\mathbf{T}_1	Spin-Gitter-Relaxationszeit
\mathbf{T}_1^*	effektive longitudinale Relaxationszeit
$\mathbf{T}_{1\rho}$	longitudinale Relaxation unter SL-Einfluss
$\mathbf{T}_{1\rho}^0$	Offset der $\mathbf{T}_{1\rho}$ -Dispersion
\mathbf{T}_2	Spin-Spin-Relaxationszeit
\mathbf{T}_2^*	effektive transversale Relaxationszeit
$\mathbf{T}_{2\rho}$	transversale Relaxation unter SL-Einfluss
\mathbf{T}_E	Echozeit
\mathbf{T}_R	Repetitionszeit
\mathbf{T}_{rec}	Recovery-Zeit
t_{SL}	Spin-Lock-Zeit

DANKSAGUNG

Vielen Dank an **alle**, die mich in den letzten Jahren während der Promotion und auch schon davor unterstützt haben! Die Zeit an der **EP5** und dem **UKW** war für mich ein sehr schöner und spannender Lebensabschnitt, den ich durch nichts ersetzen möchte! Weil es wirklich schwierig ist alles zusammenzufassen, werde ich es grob chronologisch versuchen:

Die Anfänge...

- zuerst vielen Dank an **Manuel Ullrich**! Den Termin bei Prof. Jakob für die Suche nach einer interessanten Abschlussarbeit hast schließlich du verabredet. Als unwissender Student wusste ich vorher nur, dass man bei EP5 „MR-Zeug“ machen kann. Das hat sich als hochspannend und inspirierend erwiesen!
- dann natürlich vielen Dank an **Peter Jakob** selbst, für die großartige Unterstützung und die faszinierenden Projekte an denen ich bisher am Lehrstuhl mitwirken durfte!!
- danke an Florian Fidler (der **Fid**)! Du hast mir bei meinen ersten kleinen Forschungsarbeiten sehr geholfen und bist für mich noch heute eine weise Instanz und ein stetiger Ratgeber.
- bei **Michael Seethaler** (jetzt Dold) möchte ich mich besonders für die ursprüngliche Idee bedanken mit dem Spin-Locking anzufangen! Das macht Spaß und kann süchtig machen...

Ab hier beginnt der Ernst des Lebens...

- vielen Dank an **Daniel Gensler**! Ohne dich hätte ich mit der Promotion nie angefangen. Du hast mich großartig unterstützt und ich habe von kaum jemanden mehr gelernt als von Dir! Hoffentlich habe ich Dir nicht zu viele Kopfschmerzen bereitet, da ich ja doch manchmal beratungsresistent bin... SynDR ist eine gute Idee.
- ein ganz besonderer Dank geht an **Peter Nordbeck**, dafür, dass Du mir die Promotion über das UKW ermöglicht hast! Ich weiß nicht woher du die Zeit nimmst, aber vielen Dank für die Zeit, die Du Dir immer nimmst egal ob es darum geht Ideen für MR-Sequenzen zu diskutieren, Probleme beim Paper-Schreiben zu lösen, oder wenn es Mal wieder notwendig ist einem Physiker zu erklären, dass das Herz eben schlägt.

- bei **Fabian Gutjahr**, **Patrick Winter** und **Thomas Kampf** bedanke ich mich für was weiß ich wie viele Stunden Diskussion über MR-Physik und die Hilfe am BioSpec. Der alte Kasten kann schon noch was! Sogar radial. . .
- vielen Dank an **Sabine Voll**, **Paula Arias-Loza**, **Anna-Karina Lamprecht** und **Tatjana Williams**. Ohne Euch hätte ich nur sehr langweilige Messungen an sehr langweiligen Röhrchen durchführen können. Speziell bei Sabine möchte ich mich bedanken, weil Du ja die Ansprechpartnerin für alles bist und immer Lösungen gefunden werden.
- Danke an **Kolja-Lau** und das **Fabry-Team** für das gemeinsame Auswerten und Durchforsten tonnenweiser MR-Daten!
- bei **Martin Blaimer** möchte ich mich für die Unterstützung am Skyra bedanken! Außerdem wären wir beim REX-Projekt ohne Deinen Vorschlag die IDEA-Programmierung durch Pulseq zu ersetzen nie so schnell vorangekommen!
- vielen Dank and Prof. **Matthias Gamer** und Prof. **Martin Herrmann** für die tolle Zusammenarbeit am REX-Projekt und für die Tipps für zukünftige fMRT-Studien.
- meinen Doktoranden-Kollegen **Simon Mayer**, **Peter Dawood** und **Jannik Stebani** danke ich für den guten Austausch und die entspannte Arbeitsatmosphäre während unserer gemeinsamen Zeit!

...so ernst war es dann doch nicht...

- beim **MRB-Team**, dem **Tierneuro-Team** und **Kai-Rentmeister** möchte ich mich für die unterhaltsamen und manchmal haarigen Messtage bedanken!
- außerdem möchte ich allen „Büro-Insassen“ aus **A-032** für die schöne Zeit danken! Zu denen zähle ich effektiv auch **Volker Herold**, da mein Cappuccino Dich scheinbar nachhaltig beeindruckt hat.
- zuletzt möchte ich mich noch bei **Markus Dippold**, **Petra Albertová** und **Verena Schirmer** bedanken! Erstens, weil ich Euch bei eurer Masterarbeit betreuen durfte. Zweitens, weil ich auch aus Euren Fragen gelernt und von Eurer hervorragenden Arbeit profitiert habe. Und drittens, weil es eine schöne Zeit mit Euch war!
- und natürlich bedanke ich mich bei der gesamten **EP5** (z.B. auch für die unterhaltsamen Age-of-Conquest-Runden), dem **Kickerteam** und dem **Tischkicker** selbst! Das Teil ist nicht kaputt zu kriegen. . .

Ein besonderer Dank gilt meinen **Eltern**, meiner **Familie**, meinen **Freunden** und vor allem meiner Freundin **Anna**. Danke, dass Ihr mich immer unterstützt habt und mir genug Zeit für das Spielen mit den Kernspins lasst!!!