

Physikalisches Institut der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Experimentelle Physik V

Relaxations-Dispersions-Bildgebung in der Magnetresonanztomographie

DISSERTATION ZUR ERLANGUNG DES
NATURWISSENSCHAFTLICHEN DOKTORGRADES (DR. RER. NAT.)
DER BAYERISCHEN JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG



vorgelegt von

Uvo Christoph Hölscher

aus Lübeck

Würzburg 2012



Eingereicht am:
bei der Fakultät für Physik und Astronomie

1. Gutachter: Professor Dr. Peter M. Jakob
 2. Gutachter: Professor Dr. Axel Haase
 3. Gutachter: Professor Dr. Oliver Speck
- der Dissertation

1. Prüfer: Professor Dr. Peter M. Jakob
 2. Prüfer: Professor Dr. Professor Dr. Axel Haase
 3. Prüfer: Professor Dr. Professor Dr. Haye Hinrichsen
 4. Prüfer: Professor Dr. Professor Dr. Oliver Speck
- im Promotionskolloquium

Tag des Promotionskolloquiums: 22.07.2013

„Aber die existierenden wissenschaftlichen Begriffe passen jeweils nur zu einem sehr begrenzten Teil der Wirklichkeit, und der andere Teil, der noch nicht verstanden ist, bleibt unendlich.“

Werner Heisenberg

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie	5
2.1	Kernspins und Magnetisierung	5
2.2	Dynamik der Magnetisierung	7
2.3	Hochfrequenz-Interaktion	8
2.4	Relaxation	9
2.5	Ortsauflösung und k-Raum-Konzept	9
2.6	MR-Signal und Kontrast	10
2.7	Sequenzen und Magnetisierungspräparation	10
3	Theorie der Relaxation	11
3.1	Einführung	11
3.2	Grundlagen der Relaxation	12
3.2.1	Kopplung eines Spins zum „Gitter“	12
3.3	Dipolare Wechselwirkung	12
3.3.1	Hamiltonian für die Dipol-Dipol-Wechselwirkung	12
3.3.2	Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten	13
3.3.3	Spektrale Dichte $J_i(\omega)$	15
3.3.4	Dynamik der Magnetisierung	16
3.3.5	Abhängigkeit der Relaxationsrate von der Feldstärke	17
3.4	Weitere Wechselwirkungsmechanismen	18
3.5	Relaxation in biologischem Gewebe	18
3.6	Kontrastmittel	20
3.7	Aktuelle Forschung	21
4	Theorie und Methoden der Relaxations-Dispersions-Messungen	23
4.1	Entstehung der Methodik und Nomenklatur	23
4.2	Intention	25
4.3	Ablauf eines Experiments	25
4.4	Theorie der Signalbildung	26
4.4.1	Relaxation bei variablem B_0 -Feld	26
4.4.2	Normierung	27
4.4.3	dreMR-Bildkontrast	31
4.5	dreMR-Sequenz	33
4.5.1	Magnetisierungspräparation	33
4.5.2	Schaltweise der Offset-Felder	34
4.5.3	Effektives Offset-Feld	34
4.5.4	Wirbelstromkompensation - eDREAM	36
4.5.5	Auslesemodule für die dreMR-Sequenz	41

4.5.6	Fettsättigung	43
4.6	Quantitatives dreMR	43
4.6.1	Methoden zur Bestimmung der Relaxations-Dispersion	43
4.6.2	Einfluss des Partial Volume Effektes	46
4.6.3	Bestimmung der Konzentration von Kontrastmitteln	46
4.7	Zusammenfassung	47
5	Konstruktion des dreMR-Setups	49
5.1	Konstruktion der B_0 -Offset-Spule	49
5.1.1	Anforderungen an die Offset-Spule	50
5.1.2	Charakterisierung der gebauten Offset-Spule	54
5.2	Konstruktion der Stromversorgung	61
5.2.1	Anforderungen an die Stromversorgung	61
5.2.2	Charakterisierung der gebauten Stromversorgung	63
5.3	Software	66
5.4	Zusammenfassung	66
6	dreMR mit Kontrastmitteln	69
6.1	Charakterisierung von Kontrastmitteln	70
6.1.1	MS-325	71
6.1.2	Gadofluorine M	72
6.2	Bildgebung	72
6.2.1	Phantommessungen	72
6.2.2	Biologische Beispiele	77
6.3	Quantitative Messungen	77
6.3.1	Konzentrationsmessungen an Kontrastmitteln	79
6.4	Diskussion und Zusammenfassung	80
7	dreMR ohne Kontrastmittel	83
7.1	Quantitative Messungen	83
7.1.1	Einfluss des Partial Volume Effektes	84
7.1.2	Reproduzierbarkeit	85
7.1.3	Charakterisierung von verschiedenen Gewebetypen	86
7.2	Bildgebung	87
7.2.1	Ex-vivo Messungen	87
7.2.2	Einfluss von Formalin	87
7.2.3	Vergleich des dreMR-Kontrastes mit konventionellen Kontrasten	90
7.2.4	In-vivo Messungen	92
7.3	Diskussion und Zusammenfassung	94
8	Ausblick: Das Potential von dreMR	97
8.1	dreMR bei anderen B_0 -Feldstärken	97
8.2	Neue Kontrastmittel	99
8.3	Größerer Feldhub	99
8.4	T_2 -dreMR	100
8.5	Magnetisierungstransfer-dreMR	100
8.6	Effizientere Kühlung	100
8.7	Fluor-Messungen bei der Protonenfrequenz	101

9 Zusammenfassung	103
9.1 Theorie von dreMR	103
9.2 Bau des dreMR Setups	103
9.3 Kontrastmittel-Messungen	104
9.4 Endogene Relaxations-Dispersion von Gewebe	105
10 Summary	107
10.1 Theory of dreMR	107
10.2 Design of the dreMR Setup	107
10.3 Contrast Agent Applications	108
10.4 Endogenous Relaxation-dispersion of Tissue	108
Literaturverzeichnis	114
11 Anhang	123
11.1 Anhang zu den Grundlagen der Theorie der Relaxation	123
11.1.1 Hamiltonian für die Dipol-Dipol-Wechselwirkung	123
11.1.2 Dynamik der Magnetisierung	125
11.2 Anhang zu den Grundlagen der Relaxations-Dispersions-Messungen	126
11.2.1 Vergleich der Subtraktion von Komplexwerten und Absolutbeträgen	126
11.2.2 Präparation: Inversion versus Sättigung	129
11.2.3 Vergleich Sättigungsmodule	132
11.2.4 Alternative Formen des Offset-Feldes	135
11.2.5 Normierung bei der SEEPAGE-Sequenz	137
11.2.6 Verschachtelte Aufnahme	140
11.2.7 Wirbelstromkorrektur	142
11.2.8 Vergleich der Auslesemodule für die dreMR-Sequenz	148
11.2.9 Artefakte bei dem Turbo Spin Echo	150
11.2.10 T_2 -Korrektur bei dem Multi Spin Echo	152
11.3 Anhang zu der Konstruktion des dreMR-Setups	155
11.3.1 Abschirmung der Offset-Spule	155
11.3.2 An- und Abschalten der Offset-Spule	158
11.3.3 Software für die dreMR Hardware	162
11.4 Anhang zu dreMR mit Kontrastmitteln	166
11.4.1 Erste Messungen	166
11.4.2 dreMR mit Kontrastmitteln und Compressed Sensing	167

Kapitel 1

Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine bedeutende Methode zur Untersuchung von Struktur und Funktion des biologischen Gewebes. Ihre Stärke liegt in der Darstellung und Differenzierung von Weichgeweben und Organen. Der Kontrast zwischen verschiedenen Gewebetypen wird durch die unterschiedlichen Relaxationsraten der Protonenspins im Gewebe hervorgerufen.

In der klinischen Bildgebung werden diese Relaxationsraten bei einer einzelnen Feldstärke, beispielsweise bei 1,5 T oder 3 T, gemessen und zur Bildung des Kontrastes genutzt. Die Abhängigkeit der Relaxationsraten von der Feldstärke kann aber nicht untersucht werden. Dieses ist die Aufgabe des field-cyclings, das spektroskopische Messungen mit einem variablen B_0 -Feld durchführt und dadurch die Relaxations-Dispersion — die Abhängigkeit der Relaxationsrate von der Stärke des Magnetfeldes ($r_d = dR_1/dB$) — bestimmt. Die field-cycling Experimente sind aber nicht in der Lage Bilder aufzunehmen. Hierdurch existieren zwei komplementäre Methoden, deren Verbindung ein großes Potential birgt.

Die Relaxations-Dispersions-Bildgebung ist eine neue Methodik in der MRT, die durch eine Kombination der klassischen Bildgebung mit dem field-cycling entsteht. Ihr Ziel ist es, die Relaxations-Dispersion räumlich aufgelöst in Bildern darzustellen. Bisher sind die klassische Bildgebung und das field-cycling getrennte Wege gegangen, da sie gegensätzliche Eigenschaften aufweisen. Die klassische Bildgebung kann sehr gut räumliche Strukturen darstellen, aber sie hat keinen Zugang zu der Relaxations-Dispersion. Umgekehrt können die field-cycling Experimente zwar die Relaxations-Dispersion bestimmen, aber sie messen diese nur als Mittelwert einer Probe und bieten keine räumliche Auflösung. Mit der Relaxations-Dispersions-Bildgebung werden die Stärken beider Verfahren vereint, so dass die Relaxations-Dispersion in einem Bild gemessen werden kann. Diese Kombination birgt viele interessante Anwendungen:

Ein großes Anwendungsfeld ist die Detektion von MR Kontrastmitteln. Die klassische Bildgebung von Kontrastmitteln leidet darunter, dass die Kontrastmittel nur indirekt detektiert werden können und daher eine eindeutige Bestimmung ihrer Position und Konzentration schwer möglich ist. Die Relaxations-Dispersions-Bildgebung adressiert genau dieses Problem und bietet die Möglichkeit, die Kontrastmittel eindeutig im Bild zu bestimmen. Dazu werden MR Bilder bei zwei verschiedenen B_0 -Feldstärken aufgenommen. Durch die große Relaxations-Dispersion geeigneter Kontrastmittel ergibt sich bei einer der beiden Feldstärken ein starker Effekt und bei der anderen ein schwacher Effekt. Etwas vereinfacht beschrieben, kann man sich vorstellen, dass die Kontrastmittel in den einen Bild „angeschaltet“ und dem anderen „ausgeschaltet“ sind. Vergleicht man anschließend die beiden Bilder, so ergibt sich ein Relaxations-Dispersions-Bild, das nur noch das Signal des Kontrastmittels aufweist und es somit direkt detektierbar macht.

Abbildung 1.0.1 zeigt ein Beispiel für diesen Effekt. Grafik (a) stellt ein konventionell aufgenommenes Bild eines Phantoms dar, in dem sich ein gesuchtes Kontrastmittel befindet. Zwar ist aufgrund des Kontrastes zu vermuten, dass sich das Kontrastmittel an den hellsten Stellen befindet, allerdings ist die Aussage nicht eindeutig zu treffen. Die zweite Grafik (b) zeigt ein Relaxations-Dispersions-Bild von dem gleichen Phantom. Es weist nur an Stellen mit Kontrastmittel Intensität auf. Grafik (c) stellt eine Überlagerung eines eingefärbten Relaxations-Dispersions-Bildes mit dem konventionellen Bild dar. Die

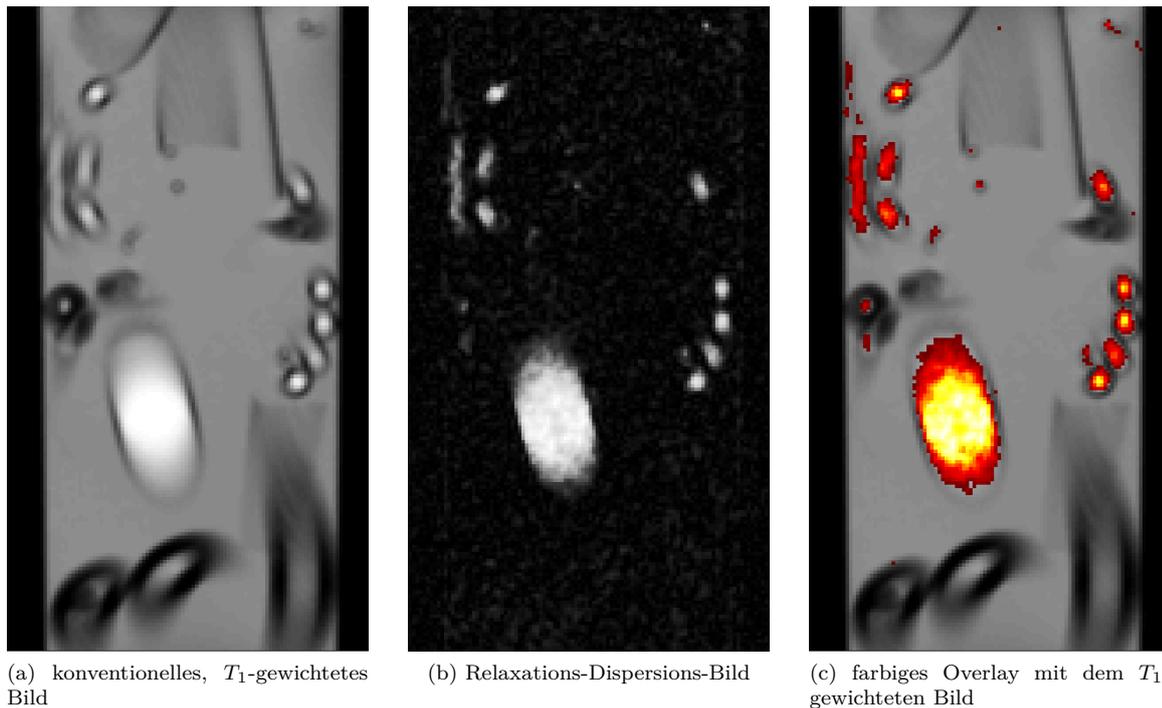


Abbildung 1.0.1: **Messung zur Lokalisation von Kontrastmittel.** (a) Die erste Grafik zeigt eine konventionelle, T_1 -gewichtete Aufnahme eines Phantoms mit einem zu lokalisierenden Kontrastmittel (M3-325 an Albumin gebunden). (b) In der zweiten Grafik ist eine Relaxations-Dispersions-Aufnahme von derselben Schicht zu sehen. Sie zeigt die Kontrastmittelverteilung ohne Hintergrund. (c) Für die dritte Grafik wurde über das konventionelle Bild die Relaxations-Dispersions-Aufnahme farbig überlagert, so dass alle Stellen mit Kontrastmittel eindeutig zu lokalisieren sind.

farbigen Stellen markieren die Position des Kontrastmittels und erlauben damit eine eindeutige Detektion des Kontrastmittels.

Ein zweites großes Anwendungsfeld für die Relaxations-Dispersions-Bildgebung ergibt sich dadurch, dass neben den Kontrastmitteln auch biologisches Gewebe eine Relaxations-Dispersion aufweist. Dieses bedeutet, dass die Relaxationsraten von Gewebe eine Abhängigkeit von der B_0 -Feldstärke aufweisen. Da dieser Parameter aber der klassischen Bildgebung nicht zugänglich ist, wurde er für biologische Untersuchungen und die klinische Diagnostik bislang nicht verwendet. Mit der neuen Methodik kann die Relaxations-Dispersion nun in Bildern dargestellt werden, so dass sich ein neuer MR Kontrast ergibt. Dieser Kontrast hat das Potential Informationen über Anatomie oder Pathologien zu zeigen, die bislang der klassischen Bildgebung verborgen geblieben sind.

Abbildung 1.0.2 zeigt ein Beispiel dafür, wie die Relaxationszeiten in menschlichem Gewebe von der Feldstärke abhängen. An zwei klinischen Scannern wurden T_1 -Karten einer transversalen Schicht des Gehirns eines Probanden bei 1,5 T und 3 T aufgenommen. Vergleicht man die Relaxationszeiten für verschiedene Regionen des Gehirns, so stellt sich heraus, dass bei 3 T die Werte tendenziell höher liegen. Besonders deutlich wird dieses in den gezeigten Ausschnitten. Wie stark sich die Relaxationszeit ändert, ist die Gewebe-spezifische Größe Relaxations-Dispersion und liefert eine Information, die bislang nicht zugänglich war. Hier besteht die begründete Annahme, dass sich die neue Methode als zusätzliches Hilfsmittel bei der Detektion von Pathologien wie z.B. Tumoren erweisen kann.

Durch dieses Beispiel wird deutlich, warum die Relaxations-Dispersion bislang in der Bildgebung keine Rolle gespielt hat und ihre Grundlagen kaum untersucht wurden. Um die beiden T_1 -Karten aus Abbildung 1.0.2 zu messen, wurden zwei verschiedene Scanner benötigt. Der Proband musste zuerst in einem Scanner bei 1,5 T und anschließend in dem zweiten Scanner bei 3 T gemessen werden. Dieses Verfahren ist sehr aufwendig und leidet stark unter systematischen Fehlern. Sie entstehen dadurch, dass die Scanner nicht genau gleich funktionieren, die Messungen zeitlich auseinander liegen und in beiden Bildern nicht exakt

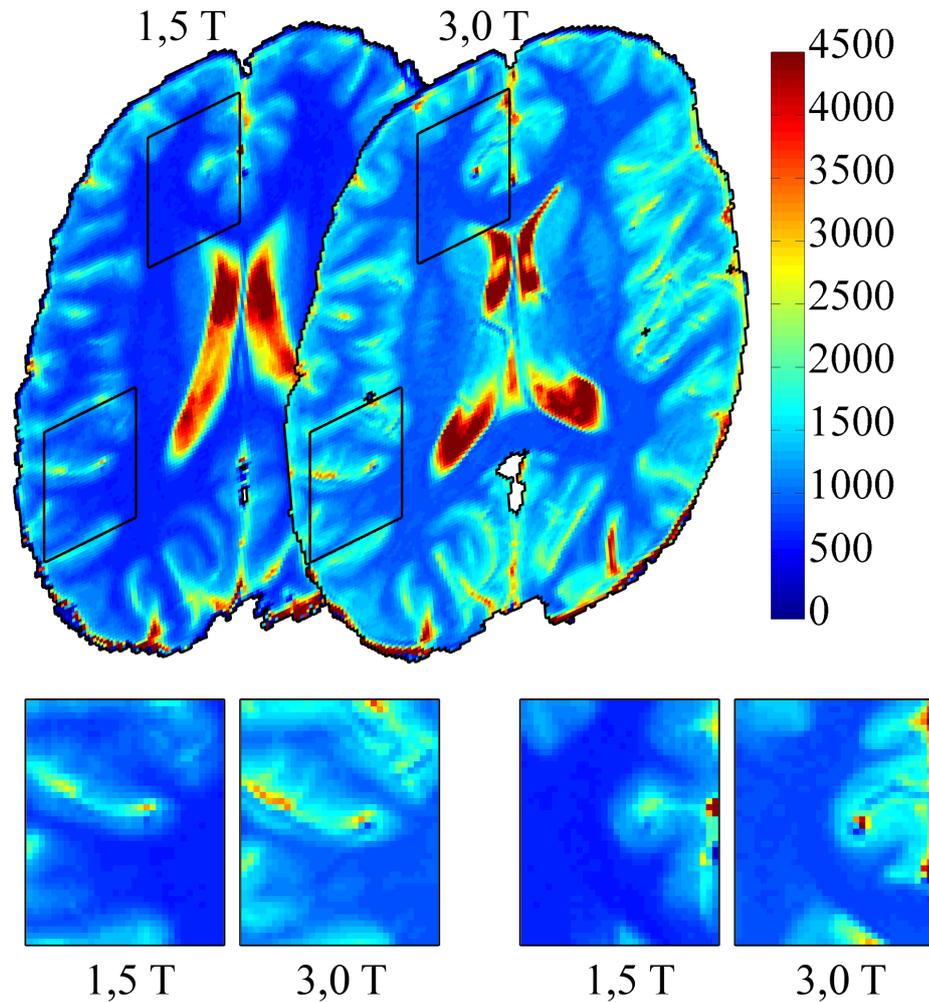


Abbildung 1.0.2: **Vergleich von T_1 -Zeiten bei 1,5 T und 3 T.** Die beiden Bilder zeigen T_1 -Karten des Gehirns eines Probandens, die bei 1,5 T und 3 T an zwei verschiedenen Scannern aufgenommen worden sind (Skala in ms). Kleine Ausschnitte vergrößern beispielhaft Stellen, an denen man besonders gut erkennt, dass sich die T_1 -Zeiten bei höheren Feldern verlängern.

die gleiche Schicht gewählt wird. Ein genauer Vergleich der Morphologie von Abbildung 1.0.2, z.B. der Ventrikel, bestätigt dieses. Es ergibt sich keine hundertprozentige Übereinstimmung, was dafür spricht, dass die gezeigten Schichten nicht exakt übereinstimmen.

Eine robuste Messung der Relaxations-Dispersion muss diese systematischen Fehler vermeiden, indem sie die Informationen von verschiedenen Feldstärken in einem einzelnen Scanner bestimmt. Dieses Vorhaben klingt zuerst abwegig, denn klinische Scanner sind darauf ausgelegt extrem konstante Magnetfelder zu besitzen, was den Messungen mit variablen Feldstärken diametral gegenüber steht. In dieser Arbeit wird allerdings gezeigt werden, dass es durchaus praktikable Möglichkeiten gibt, Relaxations-Dispersion-Messungen in einem einzelnen klinischen Scanner durchzuführen.

Die Aufgabe dieser Promotion ist es daher, einen klinischen 1,5 T Scanner mit einem Versuchsaufbau auszurüsten, der die Relaxations-Dispersion-Bildgebung ermöglicht. Dazu wird die Hard- und Software des Scanners so erweitert, dass er mit unterschiedlichen B_0 -Feldern messen kann, ohne dass die Bildqualität darunter leidet. Weiterhin muss die Auswertung der Daten nach einer speziellen Weise geschehen, die alle Besonderheiten der Relaxations-Dispersion-Bildgebung berücksichtigt. Als Ziel der Promotion soll eine Demonstration von möglichst vielen Anwendungsfeldern stehen, die jeweils auf ihre entsprechenden

Chancen und Grenzen untersucht werden. Da zum Anfang der Promotion weltweit kein einziger Aufbau zur Relaxations-Dispersions-Bildgebung bei klinischen Feldstärken vorhanden war, betritt die Arbeit in vielen Bereichen Neuland und kann nicht auf vorherige Forschung aufbauen.

Die vorliegende Dissertationsschrift ist in verschiedene Kapitel gegliedert, die zuerst alle Aspekte der Relaxations-Dispersions-Bildgebung besprechen und danach die wichtigsten Ergebnisse präsentieren. In den ersten drei Kapiteln werden die theoretischen Grundlagen zur Magnetresonanztomographie im Allgemeinen, die Theorie der Relaxation und die Theorie der Relaxations-Dispersions-Bildgebung vorgestellt. Der Fokus liegt dabei auf den Fragen, wieso und welche Substanzen eine Relaxations-Dispersion aufweisen, wie sich diese auf die Formation des Bildes auswirkt und wie daraus ein neuer Kontrast erzeugt werden kann. Das vierte Kapitel stellt den Versuchsaufbau vor und beschreibt, welche Modifikationen an einem klinischen Scanner notwendig sind. Die folgenden zwei Kapitel stellen die Ergebnisse der Relaxations-Dispersions-Messungen vor und diskutieren deren Vorteile und Limitierungen.

Im Folgenden wird für den Begriff Relaxations-Dispersions-Bildgebung das Akronym dreMR (= delta relaxation enhanced Magnetic Resonance) benutzt werden, da es sich in der wissenschaftlichen Literatur eingebürgert hat. Zwar umfasst der Begriff im ursprünglichen Sinne nicht alle in dieser Arbeit vorgestellten Anwendungsgebiete der Relaxations-Dispersions-Bildgebung, aber aus Gründen der Einfachheit wird er stellvertretend für diese benutzt. Die Herkunft des Akronyms, seine Verwandtschaft zu Begriffen wie PINPOINT und fast field-cycling (FFC) und die Grundlagenliteratur zum Themengebiet wird in Abschnitt 4.1 beschrieben.

Kapitel 2

Grundlagen der Magnetresonanz-Tomographie

Die Besprechung der Grundlagen der MR soll in dieser Arbeit kurz gefasst werden. In dem folgenden Kapitel sind nur die wichtigsten Aspekte zusammengefasst und die Erklärung erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Für deutlich ausführlichere und grundlegendere Besprechung der Thematik sei der Leser auf die Bücher von Abragam [2], Callaghan [16], Haacke et al. [36], Levitt [66], Bernstein et al. [9] und Schachner [82] verwiesen.

2.1 Kernspins und Magnetisierung

Kernspins

Atomkerne besitzen einen Eigendrehimpuls, der als Kernspin bezeichnet wird. Er setzt sich zusammen aus den Drehimpulsen der einzelnen Kernbausteine, den Protonen und Neutronen, und wird durch eine Quantenzahl I beschrieben. Diese Quantenzahl kann halbzahlige und ganzzahlige Werte annehmen und ist für Protonen $I = \frac{1}{2}$.

Die Eigenzustände eines Kernspins werden durch die magnetische Quantenzahl m charakterisiert. Es gilt die Eigenwertgleichung

$$I_z |\Psi\rangle = m\hbar |\Psi\rangle \quad (2.1.1)$$

mit $m = -\frac{1}{2}, \frac{1}{2}$ und dem reduzierten Planckschen Wirkungsquantum \hbar . Die zugehörigen Eigenzustände werden häufig mit den Bezeichnungen „spin up“ und „spin down“ bzw. den Zeichen $|\uparrow\rangle$ und $|\downarrow\rangle$ beschrieben. Die Eigenzustände sind ohne äußeres Magnetfeld entartet, d.h. sie sind energetisch nicht getrennt.

Zeeman-Aufspaltung

Bringt man einen Kernspin in ein äußeres Magnetfeld \vec{B}_0 ein, so spalten sich die entarteten Zustände des Spins energetisch auf. Für ein Spin $\frac{1}{2}$ System ist die Energiedifferenz zwischen den Zuständen

$$\Delta E = \gamma\hbar|\vec{B}_0| = \hbar\omega_0 \quad (2.1.2)$$

Hierbei ist γ das gyromagnetische Verhältnis des Spins. Die Energiedifferenz ist proportional zu der Magnitude des äußeren Magnetfeldes B_0 und wird häufig durch die Frequenz ω_0 angegeben. Diese Frequenz wird Larmorfrequenz genannt, da sie ebenfalls die Larmorpräzession der Spins beschreibt.

Zusätzlich zu der Aufspaltung der Energieniveaus ergibt sich durch die Richtung des äußeren Magnetfeldes eine Vorzugsrichtung für die Ausrichtung der Spins. Sie wird per Konvention in kartesischen Systemen mit z bezeichnet. Aus diesem Grund wird auch folgend immer $\vec{B}_0 = B_0 \cdot \vec{e}_z$ gelten und aus Gründen der Einfachheit die Vektorschreibweise nur dann benutzt, wenn es ohne sie Missverständnisse gibt. Weiterhin kann man sich nun die magnetische Quantenzahl m als Projektion des Spins auf die z -Achse vorstellen.

Magnetisierung

Jeder Atomkern weist durch seinen Kernspin ein magnetisches Moment auf, das proportional zu dem Spin-Drehmomentsvektor \vec{I} ist

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I} \quad (2.1.3)$$

Der Vektor \vec{I} wird dabei durch die quantenmechanische Gleichung

$$\vec{I}^2 |\Psi\rangle = \hbar^2 I(I+1) |\Psi\rangle \quad (2.1.4)$$

definiert. I kann dabei positive halbzahlige und ganzzahlige Werte annehmen. Der Betrag des magnetischen Momentes ist damit

$$|\vec{\mu}| = \gamma I(I+1) \hbar \quad (2.1.5)$$

In der MR wird nie ein einzelner Spin gemessen, sondern immer nur ein großes Ensemble von Spins. Das magnetische Moment dieses Ensembles ist die Vektorsumme aller Momente der einzelnen Spins. Durch die Summation erhält man die neue Größe Magnetisierung

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum \vec{\mu} \quad (2.1.6)$$

Sie ist auf das Volumen normiert. Die Summation über die magnetischen Momente der einzelnen Atomkerne birgt für die Anschauung und Vorstellung der MR einen wichtigen Schritt. Sie macht den Übergang vom quantenmechanischen System des Spins zu der klassischen Größe Magnetisierung. Kann ein einzelner Spin nur durch seine gequantelten Eigenzustände beschrieben werden, so kann die Magnetisierung jede beliebige Magnitude und Richtung annehmen.

Gleichgewichtsmagnetisierung

In der MR ist der Energieunterschied $\hbar\omega_0$ zwischen den Niveaus des Spinsystems deutlich kleiner als die thermische Energie $k_b T$ (mit der Boltzmann Konstante k_b und der Temperatur T) der Umgebung der Spins. Aus diesem Grund stellt ein Spinsystem im thermischen Gleichgewicht einen Zustand dar, bei dem die Besetzungswahrscheinlichkeiten der beiden Niveaus nahezu gleich bei 50% liegen. Der kleine Unterschied in der Besetzungswahrscheinlichkeit kann über die Boltzmann-Statistik berechnet werden und ergibt sich zu

$$\Delta N \approx N \frac{1}{2} \frac{\gamma \hbar B_0}{k_b T} \quad (2.1.7)$$

Die Näherung ist für Magnetfelder im Bereich der klinischen Feldstärken (1,5 T bis 7 T) sehr gut und liefert $\Delta N/N \sim 10^{-5} - 10^{-6}$. Für Protonen bei 1,5 T kann man sich daher vorstellen, dass nur sechs von einer Millionen Spins effektiv zu der Magnetisierung beitragen und alle anderen Spins isotrop in alle Raumrichtungen zeigen und sich zu Null mitteln. Die sechs Spins sind im Gleichgewichtszustand entlang der z Richtung ausgerichtet (parallel zu B_0) und ergeben eine Magnetisierung in diese Richtung. Führt man die Spindichte $\rho_0 = N/V$ als Anzahl der Spins pro Volumen ein, so ergibt sich für die Magnetisierung

$$M_0 = \Delta N/V \cdot \mu = \rho_0 \frac{\gamma^2 \hbar^2 I(I+1)}{2k_b T} B_0 \quad (2.1.8)$$

Quantenmechanische Natur

Häufig stellt sich die Frage, ob und in wie weit die Magnetresonanz und die MR Bildgebung ein Phänomen ist, das mit der Quantenmechanik beschrieben werden muss. Die Antwort auf diese Frage ist nicht leicht und wird auch in der wissenschaftlichen Gemeinde kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite ist der Spin ein quantenmechanisches Konstrukt, das nicht im Bild der klassischen Physik erklärt werden kann. Auf der anderen Seite wird die Dynamik sowohl der Magnetisierung als auch eines einzelnen Spins durch die Blochgleichungen beschrieben, die einem klassischen Bild entspringen. Allgemein kann gesagt werden, dass die allermeisten Effekte in der MR ohne Nachteil klassisch erklärt und quantitativ beschrieben werden können. Der Hauptgrund dafür liegt in dem Umstand, dass nie der Zustand eines einzelnen Spins, sondern immer nur der Zustand eines sehr großen Kollektives von Spins gemessen wird. Folglich wird in dieser Arbeit — so weit möglich — die klassische Betrachtung verwendet. Eine gute und ausführliche Diskussion der Frage, wie und ob die Quantenmechanik notwendig ist, findet sich in [37]. In einigen Ausnahmen, wie z.B. der quantitativen Herleitung der Relaxationsraten, müssen allerdings doch quantenmechanische Beschreibungen genutzt werden.

2.2 Dynamik der Magnetisierung

Blochgleichungen

Die Dynamik der Magnetisierung im Magnetfeld wird durch die Blochgleichungen [11] beschrieben. Sie erklären die Präzessionsbewegung der Magnetisierung um die Achse des Magnetfeldes und führen die Relaxation der Magnetisierung als phänomenologischen Prozess ein. Sie lauten für eine Magnetisierung \vec{M} in einem Magnetfeld \vec{B} (mit $B_x \ll B_z$ und $B_y \ll B_z$)

$$\frac{d}{dt} \vec{M} = \gamma \vec{M} \times \vec{B} - \begin{pmatrix} M_x/T_2 \\ M_y/T_2 \\ (M_z - M_0)/T_1 \end{pmatrix} \quad (2.2.1)$$

Das Kreuzprodukt ist dabei für die Präzession zuständig und beschreibt eine Drehung der Magnetisierung um die Richtung von \vec{B} , bei der sich die Magnitude der Magnetisierung nicht ändert. Bei einem konstanten Magnetfeld ist diese Drehung eine Präzessionsbewegung, die mit einer bestimmten Frequenz, der Larmorfrequenz, stattfindet

$$\omega_0 = \gamma |\vec{B}| \quad (2.2.2)$$

Mit dem zweiten Term wird die Relaxation über die Relaxationszeiten T_1 und T_2 eingeführt. Er führt dazu, dass sich die einzelnen Komponenten der Magnetisierung in ihrer Magnitude exponentiell verändern.

M_z nähert sich dabei asymptotisch dem Gleichgewichtszustand M_0 . Ist das Magnetfeld konstant bei $\vec{B} = \vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$, so gilt

$$M_z(t) = M_0 [1 - (1 + \alpha) \exp(-t/T_1)] \quad (2.2.3)$$

wobei $\alpha \in [-1, 1]$ die Startbedingung $M_z(t = 0) = -\alpha M_0$ vorgibt. Häufig spricht man bei der Komponente M_z auch von der Longitudinalmagnetisierung.

Die Komponenten M_x und M_y unterliegen zum einen der Relaxation und zum anderen einer schnellen Rotation mit der Larmorfrequenz ω_0 . Um die beiden Dynamiken zu trennen, bietet es sich an, die beiden Komponenten in einer Transversalmagnetisierung $M_\perp = M_x + i \cdot M_y$ zusammenzufassen. Bei wieder konstantem Magnetfeld $\vec{B} = \vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$ ergibt sich

$$M_{\perp}(t) = M_0 \beta \exp(-t/T_2) \exp(i\omega_0 t) \quad (2.2.4)$$

wobei $\beta \in [0, 1]$ die Startbedingung $M_{\perp}(t=0) = \beta M_0$ vorgibt.

Rotierendes Bezugssystem

Um die schnelle Larmorpräzession der Magnetisierung aus den Gleichungen zu beseitigen, wird ein rotierendes Bezugssystem geschaffen, das sich mit der Frequenz ω um die z -Achse dreht. Ist diese Frequenz ω gleich der Larmorfrequenz der Magnetisierung $\omega_0 = \gamma B_0$, so verschwindet die Präzession für die Magnetisierung. Die Blochgleichungen im rotierenden Bezugssystem ergeben sich zu

$$\frac{d}{dt} \vec{M} = \gamma \vec{M} \times \vec{B}_{\text{eff}} - \begin{pmatrix} M_x/T_2 \\ M_y/T_2 \\ (M_z - M_0)/T_1 \end{pmatrix} \quad (2.2.5)$$

mit dem effektiven Magnetfeld

$$\vec{B}_{\text{eff}} = \begin{pmatrix} B_x \\ B_y \\ (\omega - \omega_0)/\gamma \end{pmatrix} \quad (2.2.6)$$

Für den Fall eines im Laborsystem statischen Magnetfeldes und der Wahl von $\omega = \omega_0$ ist $\vec{B}_{\text{eff}} = (0, 0, 0)$ und in den Blochgleichungen bleiben nur noch die Relaxationsterme enthalten. Als Dynamik ergibt sich ähnlich zu Gleichungen 2.2.3 und 2.2.4

$$M_z(t) = M_0 [1 - (1 + \alpha) \exp(-t/T_1)] \quad (2.2.7)$$

$$M_{\perp}(t) = M_0 \beta \exp(-t/T_2) \quad (2.2.8)$$

2.3 Hochfrequenz-Interaktion

Transmission

Strahlt man mit einer Hochfrequenzspule ein magnetisches Wechselfeld mit der Larmorfrequenz ω_0 senkrecht zu der z -Richtung ein, so ergibt sich für die Magnetisierung eine besondere Bewegung. Diese senkrechten Komponenten des Feldes nennt man B_1 -Feld, Hochfrequenz-Feld (HF) oder Radiofrequenz-Feld (RF).

Im rotierenden Bezugssystem mit $\omega = \omega_0$ ergibt sich ein effektives Magnetfeld $\vec{B}_{\text{eff}} = (B_{1,x}, B_{1,y}, 0)$. Die Magnetisierung führt nun eine Präzession um das effektive Magnetfeld \vec{B}_{eff} durch. Der Rotationswinkel wird Flipwinkel genannt und errechnet sich zu

$$\alpha = \int \gamma |B_{\text{eff}}(t)| dt$$

Von besondere Bedeutung sind zwei Winkel: Der Flipwinkel mit $\alpha = \pi/2 = 90^\circ$ kann die Magnetisierung von der longitudinalen Achse in die Transversalebene rotieren. Diesen Vorgang nennt man Anregung. Der Flipwinkel mit $\alpha = \pi = 180^\circ$ kann die Magnetisierung von der longitudinalen Achse auf die negative longitudinale Achse invertieren bzw. eine Magnetisierung in der Transversalebene um 180° um eine Achse drehen. Diese Pulse werden häufig Inversions- bzw. Rephasierungspulse genannt.

Empfang

Der Empfang der MR Signale geschieht ähnlich wie im Sendefall über eine Hochfrequenzspule. Die Larmorpräzession der Magnetisierung induziert eine Spannung in der Spule, die verstärkt und gemessen

werden kann. Auch hier gilt wieder, dass die Sensitivität einer Spule nicht überall gleich stark ist. Nach dem Reziprozitäts-Prinzip [50] ergibt sich, dass die Spule an jenen Orten besonders sensitiv ist, an denen sie im Sendefall ein besonders starkes Feld erzeugt.

2.4 Relaxation

Mit den Blochgleichungen aus 2.2.1 wurde die Relaxation der Magnetisierung phänomenologisch über die beiden Relaxationszeiten T_1 und T_2 eingeführt. Im Laufe der Arbeit wird häufig von der Relaxationsrate $R_{1/2}$ gesprochen werden, die als das Inverse der Relaxationszeit $T_{1/2}$ definiert ist

$$R_{1/2} = [T_{1/2}]^{-1} \quad (2.4.1)$$

Relaxation in der MR beschreibt den Prozess, bei dem ein Spinsystem und damit die Magnetisierung in seinen Gleichgewichtszustand zurückkehrt. Dieser Gleichgewichtszustand wird dadurch charakterisiert, dass in ihm die Magnetisierung zeitlich konstant ist und wird durch Gleichung 2.1.8 beschrieben. Im Laufe der Forschung zur MR hat sich eine elaborierte Theorie zu der Relaxation entwickelt, die ausführlich in Kapitel 3 vorgestellt wird.

Neben den Relaxationszeiten T_1 und T_2 gibt es noch eine weitere Relaxationszeit T_2^* , die sich durch die statischen Inhomogenitäten des Magnetfeldes B_0 ergibt. Sie wird allerdings in dieser Arbeit keine Rolle spielen und wird daher auch nicht näher besprochen.

2.5 Ortsauflösung und k -Raum-Konzept

In der MR stellt sich die Frage, wie die Signale der einzelnen Spins räumlich aufgelöst werden können, denn die Wellenlänge der Larmorfrequenz ist viel größer als die gewünschte Auflösung. Eine geometrische Trennung der Signale wie z.B. in der Optik oder der Computer-Tomographie ist aufgrund des Beugungslimits nicht möglich. Bei der MR Bildgebung wird daher auf ein anderes Konzept zurückgegriffen: Mittels Magnetfeldern mit einem Gradienten in der z -Komponente (im Folgenden kurz Gradienten genannt) kann die Frequenz und die Phase der Magnetisierung räumlich aufgelöst variiert und dadurch eine Ortskodierung des Signals bewirken.

Die Gradienten sorgen dafür, dass zum Zeitpunkt der Datenaufnahme der Phase der Magnetisierung eine räumlich periodische Modulation aufgeprägt wird, so dass das empfangende Signal die Korrelation der Spindichte mit der aufgeprägten Modulation ist. Führt man diese Messung für viele verschiedene räumliche Modulationen von langen zu kurzen Periodenlängen durch, so erhält man einen Datensatz, der die Anteile aller räumlich periodischen Strukturen in der Spindichte angibt. Es lässt sich mathematisch zeigen, dass dieser Datensatz die Fourier-Transformierte der Spindichte ist. Er nennt sich k -Raum, denn jedem aufgenommenen Datenpunkt kann eine eindeutige Position über einen k -Vektor zugeordnet werden. Der k -Vektor ist dabei das zeitliche Integral über die Gradienten $G(t)$

$$k(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G(t') dt' \quad (2.5.1)$$

Das gewünschte Bild der MR Aufnahme ergibt durch die inverse Fourier Transformation der Daten des k -Raums.

Für eine ausführliche Diskussion des k -Raums, der Aufnahmetechniken zum Füllen des k -Raums und den damit verbundenen Artefakten in den rekonstruierten Bildern sei besonders auf die Bücher von Haacke et al. [36], Bernstein et al. [9] und Schachner [82] verwiesen.

2.6 MR-Signal und Kontrast

Das Signal eines MR Experimentes entsteht dadurch, dass die Magnetisierung (oder ein Teil davon) in die Transversalebene angeregt wird und durch seine Präzession eine Spannung in der Empfangsspule induziert. Meist wird zwischen Anregung und Empfang die Magnetisierung durch Gradienten oder weitere Pulse beeinflusst. Das Zusammenspiel von Pulsen und Gradienten zu verschiedenen Zeiten bestimmt dabei das Signal und den Kontrast des aufgenommenen Bildes. Die Kombinationsmöglichkeiten sind so vielfältig, dass es keinen „typischen MR Kontrast“ gibt.

Grundsätzlich kann man zwischen Bildern unterscheiden, die durch ein Spin Echo (mit einem 180° Refokussierungspuls) oder durch ein Gradientenecho (mit de- und rephasierenden Gradienten) entstehen. Beide Gruppen liefern sehr unterschiedliche Bilder, allerdings haben ähnliche Kombinationen von Pulsen und Gradienten innerhalb der Gruppen häufig auch ähnliche Kontraste. Sehr typisch ist die Charakterisierung eines Bildes durch seine Echozeit TE (Zeit von der Anregung bis zur Datenaufnahme) und seine Repetitionszeit TR (Zeit von einer Anregung bis zur nächsten).

Im Allgemeinen entsteht der Kontrast durch die sogenannte Wichtung einzelner Parameter. Eine starke Wichtung eines speziellen Parameters bedeutet dabei, dass der Kontrast so gewählt wird, dass die Variation dieses Parameter (z.B. durch das Vorhandensein von verschiedenen Gewebetypen) auch eine starke Variationen der Bildintensität mit sich bringt. Eine kleine Wichtung bedeutet, dass der Bildkontrast nur sehr schwach von dem Parameter abhängt. Typische Parameter für die Wichtungen sind: die Spindichte ρ , die Relaxationszeiten T_1 , T_2 und T_2^* , die Diffusion, die Perfusion und der Magnetisierungstransfer. Eine umfassende Diskussion über die Kontraste findet sich bei Bernstein et al. [9] und Schachner [82].

2.7 Sequenzen und Magnetisierungspräparation

Für Bilder mit einer großen Anzahl an Voxel müssen große Mengen an Datenpunkten im k -Raum aufgenommen werden. Die einfachste Aufnahmemöglichkeit umfasst dabei für jeden Datenpunkt eine separate Anregung und einen separaten Empfang des Signals, allerdings dauert diese Weise der Datenaufnahme sehr lange. Für kürzere Aufnahmedauern können mehrere Datenpunkte nach einer Anregung aufgenommen werden. Die Abfolge von Anregungen und Aufnahme von mehrfachen Datenpunkten wird im Allgemeinen Sequenz genannt. Die Wahl der Sequenz ist sehr eng mit der Wahl des Bildkontrastes und der Parameterwichtung verbunden. Häufig gibt es für eine bestimmte Wichtung eine eigens dafür optimierte Sequenz. Einen Überblick über die Sequenzen und ihren Aufbau gibt Bernstein et al. [9]. In dieser Arbeit sind vor allem das Spin Echo, das Turbo Spin Echo und das Multi Spin Echo von Bedeutung. Alle drei Sequenzen zeichnen sich durch ein hohes Signallevel und eine große Robustheit (gegenüber Feldinhomogenitäten und Fehlern in der k -Raum-Trajektorie) aus.

Häufig werden Sequenzen mit bestimmten Präparationsmodulen kombiniert. Diese Module sorgen dafür, dass sich die Magnetisierung vor der Anregung nicht in ihrem Gleichgewichtszustand, sondern einem besonders präparierten Zustand befindet. Typische Präparationsmodule sind z.B. eine Inversion, eine Sättigung oder ein Magnetisierungstransfer. Auch hier sei auf Bernstein et al. [9] für einen guten Überblick verwiesen.

Kapitel 3

Theorie der Relaxation

Die Theorie der Relaxation beschreibt die grundlegenden mikroskopischen Prozesse, die zu der beobachteten Relaxation führen. Auf makroskopischer Ebene ist Relaxation ein Prozess, der phänomenologisch durch die Bloch-Gleichungen beschrieben werden kann. Auf mikroskopischer Ebene besteht die Relaxation aus sehr vielen einzelnen Mechanismen, die alle unterschiedliche Beiträge zu den makroskopischen Relaxationszeiten beisteuern. Das folgende Kapitel stellt diese Mechanismen vor und beschreibt in Ansätzen, wie sie zu berechnen sind. Für die Durchführung von Relaxations-Dispersions-Experimenten ist das Verständnis der Relaxation auf mikroskopischer Ebene nicht zwingend notwendig, allerdings kann nur eine Betrachtung dieser grundlegenden Mechanismen eine umfassende Interpretation der Ergebnisse liefern.

3.1 Einführung

Relaxation in der MR beschreibt den Prozess, bei dem ein Spinsystem in seinen thermodynamischen Gleichgewichtszustand zurückkehrt. Der Vorgang wird durch die Relaxationszeiten T_1 und T_2 charakterisiert. Diese beiden in den Bloch-Gleichungen 2.2.1 phänomenologisch eingeführten Größen waren schon in den Anfängen der MR von größter Bedeutung und standen immer im Interesse der Forschung. Die Relaxation bildet im engeren Sinne sogar die Voraussetzung für die MR, denn ohne T_1 -Relaxation gäbe es keine makroskopische Magnetisierung in einem B_0 -Feld.

Das Zurückkehren des Kernspinsystems in den Gleichgewichtszustand geschieht dadurch, dass es mit einem umgebenden Medium wechselwirkt. Grundsätzlich werden dabei zwei Mechanismen unterschieden. Bei dem ersten koppelt ein Spin an das ihn umgebende Gitter und tauscht mit ihm Energie aus. Diese sogenannte „Spin-Gitter“ Wechselwirkung führt zu einer Relaxationszeit T_1 . Der Begriff Gitter ist hier etwas missverständlich, da nicht ein Gitter im Sinne z.B. eines Kristalls, sondern ein unendlich großes thermodynamisches Wärmebad gemeint ist. Bei dem zweiten Mechanismus koppeln zwei Spins untereinander und verringern ihre Kohärenz. Diese Wechselwirkung wird „Spin-Spin“ Wechselwirkung genannt und führt zu einer Relaxationszeit T_2 . In diesem Kapitel über Relaxation wird ein Schwerpunkt auf die „Spin-Gitter“ Wechselwirkung gelegt, da alle bisherigen dreMR-Experimente nur T_1 und nicht T_2 untersuchen.

Die erste umfassende Theorie für die Relaxation in Flüssigkeiten und Gasen wurde von Bloembergen, Purcell und Pound [12] aufgestellt und ist als BPP-Theorie bekannt. Sie wurde sukzessive weiterentwickelt, wobei unter anderem Abragam [2], Kimmich et al. [56, 58, 57], Levitt [66] und Korb et al. [59, 60] wichtige Beiträge geliefert haben. Wie aus den Veröffentlichungsdaten dieser Literatur zu sehen ist, besteht eine grundlegende Beschreibung der Relaxation für einfache Systeme wie z.B. Wasser seit über 60 Jahren. Die quantitative Beschreibung der Relaxation in biologischen Systemen mit ihren komplexen Makromolekülen ist aber erst viel später gelungen und ist selbst zum heutigen Zeitpunkt noch Fokus intensiver Forschung.

3.2 Grundlagen der Relaxation

Die experimentell bestimmten Relaxationszeiten von Weichgewebe liegen in der Größenordnung zwischen 0,1 ms und 1 s. Diese Werte sind für Prozesse, die auf einem atomaren Niveau stattfinden, erstaunlich lange. In der Optik findet man Relaxationszeiten im Bereich von Pico- und Nanosekunden und in der Festkörperphysik haben die allermeisten Prozesse ebenfalls deutlich kürzere Zeitskalen. Der Grund für die längeren Relaxationszeiten bei Flüssigkeiten liegt in zwei Punkten: Zum einen schwächt die Brown'sche Molekülbewegung in der Flüssigkeit im Vergleich zum Festkörper die Kopplung der Spins sehr stark, so dass nur von einer sehr schwachen Wechselwirkung gesprochen werden kann. Zum anderen ist die Zeemann-Aufspaltung der Kernspins in üblichen Magnetfeldern so klein (z.B. gegenüber der Energiedifferenz eines optischen Überganges), dass spontane Emission für Kernspins eine verschwindend geringe Rolle spielt. Alle Wechselwirkungen finden daher nur induziert statt und benötigen mindestens zwei Akteure — entweder einen Spin und das „Gitter“ oder zwei Spins.

3.2.1 Kopplung eines Spins zum „Gitter“

Die Kopplung zum „Gitter“ soll in einer halb-klassischen Betrachtungsweise erklärt werden. Grundsätzlich kann man sich die Wechselwirkung folgendermaßen vorstellen: Ein Spin I ist von vielen anderen Spins in seiner Nähe umgeben. Diese Spins erzeugen durch ihre magnetischen Momente μ lokale Felder, die sich mit dem B_0 -Feld überlagern. Durch die Brown'sche Molekülbewegung und den chemischen Austausch von Atomen in den Molekülen ändern sich diese Felder mit der Zeit am Ort des Spins I . Diese zeitlich variierenden Felder besitzen mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit Komponenten bei der Larmorfrequenz ω_I des Spins I und können Übergänge des Spins bewirken. Die Aufgabe einer quantitativen Beschreibung der Relaxation ist es demnach zu berechnen, wie groß diese Frequenzanteile (sie werden später als die Spektrale Dichte eingeführt) sind und mit welcher Wichtung sie in die Relaxationszeit T_1 eingehen. Dafür müssen alle möglichen Arten der Wechselwirkung betrachtet werden und ihre Frequenzanteile berechnet werden.

3.3 Dipolare Wechselwirkung

Für die Interaktion zweier Protonenspins ist die Dipol-Dipol Wechselwirkung mit Abstand der wichtigste Wechselwirkungs-Mechanismus. Die Berechnung der Dipol-Dipol-Wechselwirkung benötigt folgende Schritte:

1. Die Wechselwirkung muss quantenmechanisch beschrieben werden. Dazu muss der Hamiltonian aufgestellt und in eine Form gebracht werden, die für die weitere Berechnung hilfreich ist.
2. Mit dem Hamiltonian können die Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen den einzelnen Niveaus des Spinsystems berechnet werden. Hieraus ergeben sich die Spektralen Dichten.
3. Die Übergangswahrscheinlichkeiten können in die Mastergleichung des Systems eingesetzt werden, um die zeitliche Dynamik der Magnetisierung zu errechnen. Dieses führt zu den Relaxationszeiten T_1 und T_2 .

3.3.1 Hamiltonian für die Dipol-Dipol-Wechselwirkung

Der erste Schritt zum Aufstellen des Hamiltonians ist die Bestimmung der klassischen Wechselwirkungsenergie zweier magnetischer Dipole. Das Feld eines magnetischen Dipols ist

$$\vec{B}(\vec{\mu}) = \frac{\mu_0}{4\pi r^3} \left[\frac{3(\vec{\mu} \cdot \vec{r})}{r^2} \vec{r} - \vec{\mu} \right] \quad (3.3.1)$$

und die Wechselwirkungsenergie zwischen zwei Dipolen $\vec{\mu}_1$ und $\vec{\mu}_2$ mit dem Abstand r_{12}

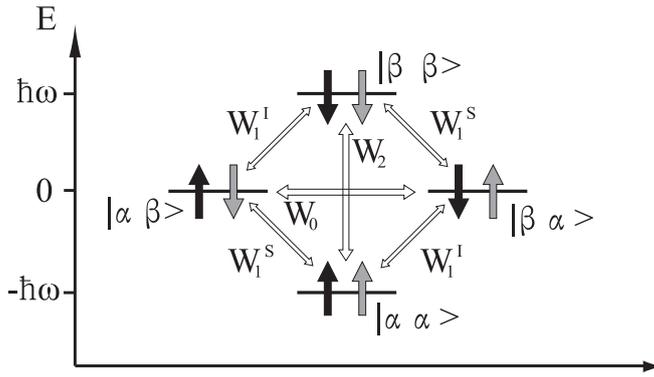


Abbildung 3.3.1: **Energieniveaus und Übergänge eines gekoppelten Systems aus zwei Spins.** Der schwarze Spin entspricht I , der graue Spin entspricht S . Einzelne Spins können sich entweder im Grundzustand $|\alpha\rangle$ oder angeregtem Zustand $|\beta\rangle$ befinden; das Gesamtsystem ist in einem der vier gezeigten entarteten Zustände. Der Übergang mit der Wahrscheinlichkeit W_0 markiert einen flip-flop, W_1 einfache flips und W_2 einen flip-flip.

$$E_{dd} = -\vec{B}(\vec{\mu}_1) \cdot \vec{\mu}_2 = \frac{\mu_0}{4\pi r_{12}^3} \left[\vec{\mu}_1 \cdot \vec{\mu}_2 - \frac{3(\vec{\mu}_1 \cdot \vec{r}_{12})(\vec{r}_{12} \cdot \vec{\mu}_2)}{r_{12}^2} \right] \quad (3.3.2)$$

Ersetzt man die Dipolmomente durch $\vec{\mu}_1 = \gamma_I \hbar \vec{I}$ und $\vec{\mu}_2 = \gamma_S \hbar \vec{S}$, so erhält man den Hamiltonian H_{dd} für die Spin-Wechselwirkung. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit sei ab hier $\vec{r} = \vec{r}_{12}$

$$H_{dd} = \frac{\mu_0 \gamma_I \gamma_S \hbar^2}{4\pi r^3} \left[\vec{I} \cdot \vec{S} - \frac{3(\vec{I} \cdot \vec{r})(\vec{S} \cdot \vec{r})}{r^2} \right] \quad (3.3.3)$$

Für eine einfachere Berechnung wird \vec{r} in Kugelkoordinaten ausgedrückt und die Transversalkomponente der Spins mit den Aufsteige- und Absteigeoperatoren beschrieben. Der Hamiltonian ergibt sich dann als sehr langer Term, der zu sechs einzelnen Termen zusammengefasst werden kann

$$H_{dd} = \frac{\mu_0 \gamma_I \gamma_S \hbar^2}{4\pi} [A + B + C + D + E + F] \quad (3.3.4)$$

Die einzelnen Terme A bis F entsprechen unterschiedlichen physikalischen Mechanismen. Ihre genauen Formeln werden im Anhang in Abschnitt 11.1.1 hergeleitet. Hierbei wird die explizite Zeitabhängigkeit aller Terme durch die neu eingeführten Funktionen $F_0(t)$, $F_1(t)$ und $F_2(t)$ beschrieben. Die physikalischen Mechanismen der Terme B bis F (Term A spielt bei der Relaxation keine Rolle) sind in Abbildung 3.3.1 schematisch dargestellt:

- Es gibt flip-flops, bei denen ein Spin von dem Grundzustand in den angeregten Zustand und der andere von dem angeregten Zustand in den Grundzustand übergeht. Diese Übergänge sind in der Abbildung mit der Übergangswahrscheinlichkeit W_0 gekennzeichnet und entsprechen dem Term B .
- Es gibt reine flips, bei denen ein Spin von dem Grundzustand in den angeregten Zustand (oder anders herum) übergeht und der andere in seinem Zustand verbleibt. Diese Übergänge sind in der Abbildung mit der Übergangswahrscheinlichkeit W_1 gekennzeichnet und entsprechen den Termen C und D .
- Es gibt flip-flips, bei denen beide Spins von dem Grundzustand in den angeregten Zustand oder anders herum übergehen. Diese Übergänge sind in der Abbildung mit der Übergangswahrscheinlichkeit W_2 gekennzeichnet und entsprechen den Termen E und F .

3.3.2 Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten

Die Berechnung der Übergangswahrscheinlichkeiten für zwei Zustände wird mittels der Störungsrechnung durchgeführt. Hierbei dient der Hamiltonian $H_{dd}(t)$ aus Gleichung 3.3.4 als Stör-Hamiltonian. Dieses soll beispielhaft am flip-flop Übergang gezeigt werden, der die Zustände $|\alpha\beta\rangle$ und $|\beta\alpha\rangle$ aus Abbildung 3.3.1

verbindet. Weiterhin soll ab jetzt angenommen werden, dass die Spins I und S beide gleiche Teilchen mit der Eigenschaft Spin $\frac{1}{2}$ (und $\gamma = \gamma_I = \gamma_S$) sind. Es gilt

$$W_0 = \int \overline{\langle \alpha\beta | H_{\text{dd}}(t) | \beta\alpha \rangle \langle \beta\alpha | H_{\text{dd}}(t + \tau) | \alpha\beta \rangle} \exp(-i\omega\tau) d\tau \quad (3.3.5)$$

Der Balken über der Formel beschreibt eine Mittelung über viele einzelne Spins, so dass man einen repräsentativen Wert für das gesamte System erhält. Die Gleichung vereinfacht sich unter Einsetzen der Terme A bis F aus Gleichungen 11.1.17 bis 11.1.22 zu

$$W_0 = \Omega \cdot \int \overline{F_0(t)F_0(t + \tau)} \exp(-i\omega\tau) d\tau \quad (3.3.6)$$

mit

$$\Omega = \frac{\mu_0^2 \gamma^4 \hbar^4}{16\pi^2} \quad (3.3.7)$$

Die Übergangswahrscheinlichkeit W_0 ist die Konstante Ω multipliziert mit der Fourier-Transformierten der gemittelten Autokorrelation der Funktion $F_0(t)$. Die Autokorrelation $F_0(t)F_0(t + \tau)$ beschreibt, wie stark sich die Funktion $F_0(t)$ nach einer gewissen Zeit τ selbst ähnelt. Häufig wird an dieser Stelle in der Literatur [12, 2] die Annahme gemacht, dass die gemittelte Autokorrelation eine zerfallende Exponentialfunktion ist. Diese Annahme trifft sehr gut zu, wenn die drei Variablen $r(t)$, $\Theta(t)$ und $\Phi(t)$ wirklich zufällige Größen sind und z.B. durch einen Random-Walk beschrieben werden können. Dann gilt

$$\overline{F_i(t)F_i(t + \tau)} = \overline{F_i(t)F_i(t)} \cdot \exp(-|\tau|/\tau_c) \quad (3.3.8)$$

Die Zerfallskonstante τ_c nennt sich Korrelationszeit und ist ein Maß dafür, wie lange die beiden Spins I und S miteinander wechselwirken. Für die beiden Protonen in einem Wassermolekül ist sie z.B. in der Größenordnung von $\tau_c = 5 \cdot 10^{-12}$ s. Die Fourier-Transformation der Autokorrelation findet man häufig unter dem Namen Spektrale Dichte

$$\begin{aligned} J_0(\omega) &= \int \overline{F_0(t)F_0(t + \tau)} \exp(-i\omega\tau) d\tau \\ &= \overline{F_0(t)F_0(t)} \cdot \int \exp(-|\tau|/\tau_c) \cdot \exp(-i\omega\tau) d\tau \\ &= \overline{F_0(t)F_0(t)} \cdot \frac{2\tau_c}{1 + \omega^2\tau_c^2} \end{aligned} \quad (3.3.9)$$

In vielen Fällen betrachtet man nur die normierte Spektrale Dichte

$$j_0(\omega) = \frac{2\tau_c}{1 + \omega^2\tau_c^2} \quad (3.3.10)$$

um alle konstanten Faktoren, die keine Aussage über die Abhängigkeiten von Korrelationszeit und Larmorfrequenz enthalten, zu eliminieren.

Die Spektrale Dichte $J_0(\omega)$ gibt an, wie viele Komponenten der Frequenz ω durch die Bewegung des Spins I an der Stelle des Spins S (und anders herum) erzeugt werden, die auf den flip-flop Übergang wirken. Sie ist durch eine entsprechende Korrelationszeit τ_c charakterisiert und bestimmt darüber maßgeblich die Relaxationszeiten.

Kombiniert man die Gleichungen 3.3.6 und 3.3.9, so erhält man

$$W_0 = W_0(\omega = 0) = \Omega \cdot J_0(\omega = 0) \quad (3.3.11)$$

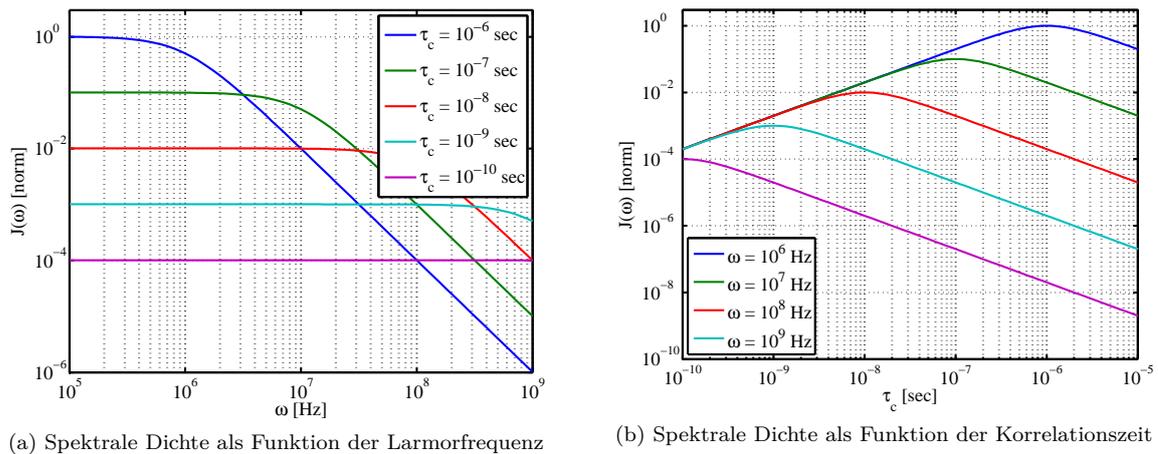


Abbildung 3.3.2: **Spektrale Dichte.** (a) Für fünf verschiedene Korrelationszeiten ist die Spektrale Dichte als Funktion der Larmorfrequenz ω aufgetragen. Alle Kurven haben bei $\omega = 1/\tau_c$ einen cut off. (b) Für fünf verschiedene Larmorfrequenzen ist die Spektrale Dichte als Funktion der Korrelationszeit aufgetragen. Das Maximum der Kurven liegt immer bei $\tau_c = 1/\omega$.

Dieses ist die Übergangswahrscheinlichkeit für einen flip-flop. Sie besteht aus der Konstante Ω und der Spektralen Dichte J_0 bei der Frequenz $\omega = 0$ (da bei einem flip-flop keine Energie übertragen wird). Analog können auch die anderen Übergangswahrscheinlichkeiten W_1^I , W_1^S und W_2 berechnet werden, die dann Beiträge der Spektralen Dichte bei der Larmorfrequenz (J_1) und der doppelten Larmorfrequenz (J_2) besitzen.

3.3.3 Spektrale Dichte $J_i(\omega)$

Die Abhängigkeit der Spektralen Dichte von der Korrelationszeit und der Larmorfrequenz lässt abschätzen, welche Substanzen eine große oder kleine Relaxationsrate und welche Substanzen eine große oder kleine Relaxations-Dispersion besitzen. Im Folgenden sollen diese Abhängigkeiten untersucht werden. Da die beiden eingehenden Größen Korrelationszeit τ_c und Larmorfrequenz ω in der MR Bereiche von mehreren Größenordnungen abdecken, sind alle Grafiken als Log-Log-Plots ausgeführt.

Abbildung 3.3.2 (a) gibt die normierte Spektrale Dichte nach Gleichung 3.3.10 als Funktion der Larmorfrequenz an. Fünf verschiedene Korrelationszeiten zwischen $\tau_c = 10^{-6}$ s bis $\tau_c = 10^{-10}$ s sind exemplarisch gezeigt. Im Log-Log-Plot weisen die Kurven jeweils ein Plateau bei niedrigen Frequenzen und ein cut off bei $\omega = 1/\tau_c$ auf. Unterhalb der cut off Frequenz ist die Spektrale Dichte für eine gegebene Korrelationszeit konstant, d.h. auch die Dipol-Dipol-Wechselwirkung ist konstant und es gibt keine Relaxations-Dispersion. Oberhalb dieser Frequenz nimmt die Dipol-Dipol-Wechselwirkung schnell ab und es gibt eine starke Relaxations-Dispersion.

Abbildung 3.3.2 (b) zeigt ebenfalls die normierte Spektrale Dichte, allerdings nun als Funktion der Korrelationszeit für fünf verschiedene Larmorfrequenzen zwischen $\omega = 10^6$ Hz und $\omega = 10^{10}$ Hz. Alle Kurven weisen ein Maximum bei $\tau_c = 1/\omega$ auf. Dieses ist die Korrelationszeit, bei der für eine gegebene Larmorfrequenz die stärkste Dipol-Dipol-Wechselwirkung besteht.

Reines Wasser hat eine Korrelationszeit von ungefähr $\tau_c = 5 \cdot 10^{-12}$ s. In (a) ist zu erkennen, dass für eine solche kurze Korrelationszeit die Spektrale Dichte über den gesamten gezeigten Frequenzbereich konstant ist, d.h. bei allen Feldstärken die Dipol-Dipol-Wechselwirkung gleich groß ist. Dieser Umstand erklärt, warum Wasser bei klinischen Feldstärken keine messbare Relaxations-Dispersion aufweist. Will man bei $6,4 \cdot 10^7$ Hz (entspricht 1,5 T) eine Relaxations-Dispersion in Wasser beobachten, so muss die Korrelationszeit auf $\tau_c = 1,6 \cdot 10^{-8}$ s verlängert werden. Um dieses zu bewirken muss die Brown'sche Molekularbewegung um mehrere Größenordnungen „abgebremst“ werden. Eine Möglichkeit dafür sind Oberflächen, an denen Wassermoleküle längerfristig verweilen, z.B. in einer Hydrathülle. Eine weitere

Möglichkeit ist es die Protonen in Makromoleküle einzubauen, bei denen die Brown'sche Molekülbewegung durch die Größe der Moleküle stark reduziert wird.

Will man dennoch die Relaxations-Dispersion von reinem Wasser mit einer Korrelationszeit von $\tau_c = 5 \cdot 10^{-12}$ s messen, so muss dieses bei der entsprechenden cut off Frequenz geschehen. Diese liegt bei 200 GHz (entspricht 4800 T!) und befindet sich damit sehr weit oberhalb der möglichen NMR Feldstärken.

3.3.4 Dynamik der Magnetisierung

Bislang wurden nur die Übergangswahrscheinlichkeiten der einzelnen Zustände bestimmt, die aber noch nicht den Relaxationszeiten entsprechen. Hierfür muss die Dynamik der Magnetisierung I_z des in Abbildung 3.3.1 gezeigten Systems von zwei gekoppelten Spins berechnet werden, was durch die Mastergleichung geschieht. Das Ergebnis wird im Anhang in Abschnitt 11.1.2 hergeleitet und lautet

$$\frac{dI_z}{dt} = (2W_1 + 2W_2) I_z \quad (3.3.12)$$

Dieses ist eine bekannte Differential-Gleichung und zeigt, dass die Dynamik der Magnetisierung einer Exponentialfunktion gehorcht. Sie ähnelt sehr stark der Bloch-Gleichung 2.2.4. Man kann daraus die longitudinale Relaxationszeit bestimmen

$$\frac{1}{T_1} = (2W_1 + 2W_2) \quad (3.3.13)$$

Setzt man hier die Übergangswahrscheinlichkeiten nach Gleichung 3.3.11 ein und berechnet die Konstante Ω , so erhält man

$$\frac{1}{T_1} = 2\Omega \cdot [J_1(\omega) + J_2(2\omega)] \quad (3.3.14)$$

Setzt man weiterhin die Spektralen Dichten nach Gleichung 3.3.9 ein, so ergibt sich

$$\frac{1}{T_1} = \delta \cdot \left(\frac{\tau_c}{1 + \omega^2 \tau_c^2} + \frac{2\tau_c}{1 + (2\omega)^2 \tau_c^2} \right) \quad (3.3.15)$$

mit

$$\delta = \frac{3}{10} \left(\frac{\mu_0 \gamma^2 \hbar}{4\pi r^3} \right)^2 \quad (3.3.16)$$

Die Gleichung 3.3.15 beschreibt die grundlegende Abhängigkeit der Relaxationszeit T_1 von der Korrelationszeit und der Larmorfrequenz.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Formeln 3.3.14 und 3.3.15 nur die Wechselwirkung eines Spins mit einem einzelnen Partner angeben. In Realität müssen hier mehrere Partner berücksichtigt werden. Für beispielsweise Protonen in Wasser gibt es einen intramolekularen Partner und mehrere intermolekulare Partner in den Nachbarmolekülen. Bei der intramolekularen Wechselwirkung beeinflusst ein Kernspin eines Wasserstoffatoms den Kernspin des anderen Wasserstoffatoms. Bei der intermolekularen Wechselwirkung beeinflussen die Kernspins eines Wassermoleküls den Kernspin eines Wasserstoffatoms in einem zweiten Wassermolekül. Für jeden Wechselwirkungs-Partner i kann die Relaxationskonstante $R_{1,i} = 1/T_{1,i}$ separat bestimmt werden. Als resultierende Relaxationskonstante ergibt sich die Summe

$$R_{1,\text{ges}} = \sum_i R_{1,i} \quad (3.3.17)$$

Eine genaue Berechnung aller einzelnen Relaxationskonstanten in einer Substanz erfordert viel Wissen über die Geometrie und die Dynamik der Moleküle. Beispielhaft soll dieses für die intramolekulare Relaxation in Wasser gezeigt werden. Hierbei spielt vor allem die Rotation des Moleküls eine große Rolle. Der Abstand zwischen den beiden Protonen ändert sich eher wenig und trägt kaum zur Relaxation bei. Der

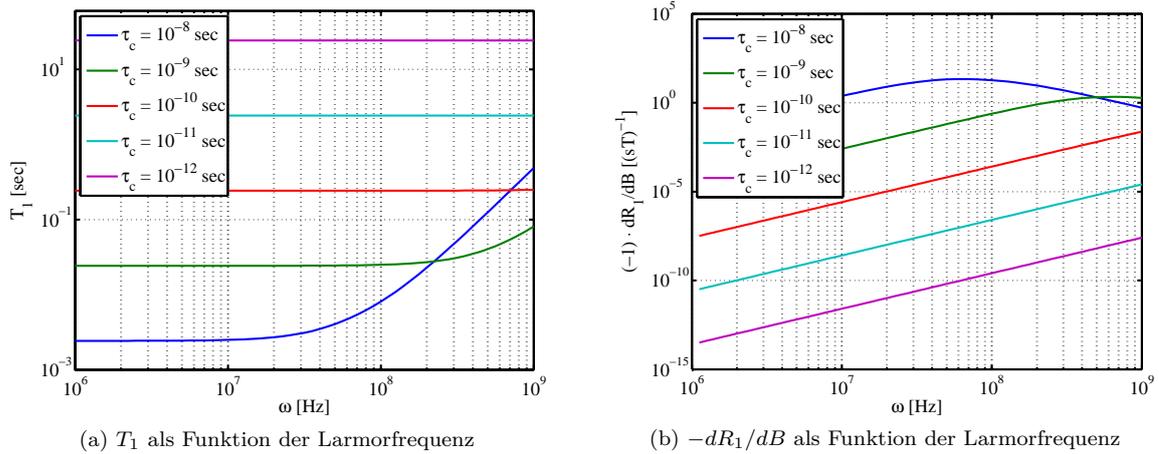


Abbildung 3.3.3: **Abhängigkeit der Relaxation von der Feldstärke.** (a) Für fünf verschiedene Korrelationszeiten ist die Relaxationszeit T_1 als Funktion der Larmorfrequenz ω aufgetragen. Bei der Korrelationszeit von reinem Wasser von $\tau_c = 5 \cdot 10^{-12}$ s ist T_1 über alle Frequenzen konstant. Erst Korrelationszeiten von $\tau_c = 10^{-8}$ s und länger zeigen eine Abhängigkeit von der Frequenz. (b) Für fünf verschiedene Korrelationszeiten ist der negative Wert der Relaxations-Dispersion $-r_d = -dR_1/dB$ als Funktion der Larmorfrequenz ω aufgetragen. Für reines Wasser mit der Korrelationszeit von $\tau_c = 5 \cdot 10^{-12}$ s ist der Betrag der Relaxations-Dispersion kleiner 10^{-7} $(sT)^{-1}$.

Term δ aus Gleichung 3.3.16 beträgt für Wasser $\delta = 1.39 \cdot 10^{10}$, wenn man für den H-H Abstand im Wassermolekül $r = 0,152$ nm ansetzt. Für die Kombination $\tau_c = 5 \cdot 10^{-12}$ s und $\omega = 64$ MHz ergibt sich eine Relaxationszeit von $T_1 = 4,8$ s. Dieser Wert stellt die reine intramolekulare Relaxation dar. Bloembergen et al. [12] und Abragam [2] haben den zusätzlichen Einfluss der intermolekularen Relaxation abgeschätzt. Sie sind zu dem Ergebnis gekommen, dass dieser Beitrag die Relaxationszeit um ca. 1/3 verkürzt. Damit erhält man $T_1 = 3,2$ s. Dieses Ergebnis gibt gut die experimentell bestimmten Relaxationszeiten von reinem Wasser wieder.

3.3.5 Abhängigkeit der Relaxationsrate von der Feldstärke

Bislang wurde die Abhängigkeit der Relaxationsrate von der Feldstärke, d.h. die Relaxations-Dispersion, nur durch die Feldabhängigkeit der Spektralen Dichte abgeschätzt. Mit der Gleichung 3.3.15 kann nun die Relaxationszeit direkt als Funktion der Feldstärke geplottet werden. Abbildung 3.3.3 (a) zeigt für fünf verschiedene Korrelationszeiten die Relaxationszeit T_1 als Funktion der Larmorfrequenz ω . Bei der Korrelationszeit von reinem Wasser von $\tau_c = 5 \cdot 10^{-12}$ s ist T_1 über alle gezeigten Frequenzen konstant. Erst Korrelationszeiten von $\tau_c = 10^{-8}$ s und länger zeigen eine Abhängigkeit von der Frequenz.

Aus Gleichung 3.3.15 kann ebenfalls die Relaxations-Dispersion direkt berechnet werden. Hierzu muss diese Gleichung nach der Feldstärke differenziert werden. Das Ergebnis ist

$$\frac{dR_1}{dB} = \gamma \frac{dR_1}{d\omega} = -2\tau_c^3 \omega \gamma \cdot \delta \cdot \left(\frac{1}{(1 + \omega^2 \tau_c^2)^2} + \frac{8}{(1 + (2\omega)^2 \tau_c^2)^2} \right) \quad (3.3.18)$$

Die negative Relaxations-Dispersion (negativ für den Log-Log-Plot) ist in Abbildung 3.3.3 (b) gezeigt. Für fünf verschiedene Korrelationszeiten ist sie als Funktion der Larmorfrequenz ω aufgetragen. Für reines Wasser mit der Korrelationszeit von $\tau_c = 5 \cdot 10^{-12}$ s ist der Wert der Relaxations-Dispersion im gezeigten Frequenzbereich immer kleiner als $r_d = -10^{-7}$ $(sT)^{-1}$, was ein unmessbar kleiner Wert ist. Erst bei Korrelationszeiten von $\tau_c = 10^{-8}$ s und länger ist die Relaxations-Dispersion in der Größenordnung von $r_d = -1$ $(sT)^{-1}$, so dass sie mit den heutigen Experimenten gemessen werden kann.

3.4 Weitere Wechselwirkungsmechanismen

Bislang wurde als einziger Mechanismus zur Wechselwirkung der Spins untereinander die Kopplung über das Dipol-Feld besprochen. Es gibt noch weitere Mechanismen der Wechselwirkung, die ebenfalls zur Relaxation beitragen können. Diese spielen für eine Relaxation, bei der nur Protonen involviert sind, keine signifikante Rolle, sind allerdings von großer Wichtigkeit, wenn auch Elektronen an der Relaxation beteiligt sind. Relaxation über die Spins von Elektronen geschieht z.B. bei Kontrastmitteln oder biologischen Molekülen mit Eisen. Im Folgenden werden die weiteren Mechanismen kurz vorgestellt:

Die skalare Wechselwirkung koppelt zwei Spins über ihre chemische Bindung. Der Spin des ersten Atoms verändert dabei leicht die Aufenthaltswahrscheinlichkeit eines Bindungselektrons indem er die Bindung polarisiert. Diese Polarisation kann sich über mehrere Bindungen fortsetzen, so dass ein zweiter Spin diese erfährt. Kopplungen über die Länge von fünf Bindungen und mehr sind möglich, so dass sich in großen Molekülen eine komplizierte Kopplung vieler Kernspins untereinander ergibt. Die skalare Wechselwirkung ist häufig auch unter dem Namen *jj*-Kopplung zu finden. Für die Relaxation von Protonenspins spielt sie eine sehr kleine Rolle und wird hauptsächlich zur Strukturaufklärung bei spektroskopischen Anwendungen benutzt, da sie eine Verschiebung der Energieniveaus bewirkt. Einzig in Molekülen mit ungepaarten Elektronen bewirkt die skalare Kopplung einen messbaren Einfluss auf die Protonenrelaxation. In diesen Radikalen oder paramagnetischen Ionen kann über die skalare Wechselwirkung ein Protonenspin mit einem Elektronenspin koppeln und einen zusätzlichen Relaxationspfad bilden. Dieser Mechanismus ist für viele Kontrastmittel sehr wichtig und führt zu den hohen Relaxivitäten und Dispersionen.

Eine weitere Wechselwirkung ist die Quadrupol-Wechselwirkung. Bei ihr koppelt das Quadrupolmoment eines Kernspins an die Gradienten des elektrischen Feldes. Die Berechnung der Kopplung für Spin $\frac{1}{2}$ Systeme zeigt aber, dass für diese Spins die Wechselwirkung verschwindet und erst bei Spin $> \frac{1}{2}$ eine Rolle spielt. Für $1H$ Protonen ist die Quadrupol-Wechselwirkung daher zu vernachlässigen - für $2H$ in Deuterium spielt sie allerdings eine Rolle.

3.5 Relaxation in biologischem Gewebe

Der vorherige Abschnitt hat gezeigt, dass die Relaxations-Dispersion in Wasser verschwindend gering ist. Dennoch kann in Gewebe eine Relaxations-Dispersion gemessen werden. Der Grund dafür ist, dass zusätzlich zu den bisher besprochenen Protonen in freien Wassermolekülen weitere Protonen existieren, bei denen die Dipol-Dipol-Wechselwirkung mit deutlich anderen Größenordnungen wirkt. Grundsätzlich gibt es viel längere Korrelationszeiten und das Verhältnis zwischen Rotation und Translation ist unterschiedlich. War z.B. die intramolekulare Relaxation für Wasser hauptsächlich von der Rotation geprägt, so spielt für Protonen in großen Molekülen auch die Translation in Form von z.B. Molekülschwingungen und chemischem Austausch eine Rolle.

Nach wie vor gilt Formel 3.3.14, allerdings ist das Berechnen der Spektralen Dichte nun nicht mehr so einfach. Sie setzt sich jetzt aus sehr vielen verschiedenen Bewegungs- und Rotationsformen der Spins zusammen. Zwar kann man weiterhin annehmen, dass die einzelnen Bewegungen so wie oben besprochen berechnet werden können, allerdings ist die Spektrale Dichte nun über die Summe der einzelnen Beiträge gegeben. Es gilt

$$J_1(\omega) = \sum_{i,j} \frac{C_{i,j}}{r_j} \left[\frac{2\tau_{i,j}}{1 + \omega^2\tau_{i,j}^2} \right]$$

mit der Summation über alle möglichen Paare j von Dipol-Dipol Partnern und alle Arten der Translation und Rotation i . $C_{i,j}$ ist ein frequenzunabhängiger Skalierungsfaktor und $\tau_{i,j}$ sind die Korrelationszeiten für das Dipol-Dipol Paar j bei der Bewegungsart i . Diese Berechnung ist sehr aufwändig und hängt stark von der lokalen chemischen Struktur ab. Zur Vereinfachung werden häufig verschiedene Bereiche

definiert, für die die Relaxationsmechanismen einzeln berechnet werden. Später werden dann alle Bereiche zusammengeführt und ergeben eine resultierende, gemittelte Relaxationszeit. Typische Bereiche, die als bestimmte chemische Umgebung angesehen werden, sollen im Folgenden beschrieben werden.

Freies Wasser - Bulk

Das freie Wasser, auch häufig als Bulk bezeichnet, beschreibt Protonen in Wassermolekülen, die von vielen weiteren ungebundenen Molekülen umgeben sind. Bis zu dem Abstand, bei dem die Dipol-Dipol-Wechselwirkung keine Rolle mehr spielt, befinden sich keine größeren Moleküle. Für das freie Wasser ist die Berechnung der Relaxation relativ einfach, da sie nur die intramolekularen Wechselwirkungen in einem Wassermolekül und die intermolekularen Wechselwirkungen zwischen den Wassermolekülen und den Nachbarmolekülen enthält.

Hydrathülle

Große biologische Moleküle wie z.B. Proteine sind häufig von einer Hydrathülle aus Wassermolekülen umgeben. In dieser Hülle orientieren sich die Wassermoleküle entlang der Oberfläche des Makromoleküls. Man nennt diese Moleküle häufig auch gebundenes Wasser. Ihre Rotations- und Translationsbewegungen sind im Vergleich zum freien Wasser teilweise deutlich eingeschränkt, so dass sich Korrelationszeiten ergeben, die mehrere Größenordnungen länger als im freien Wasser sind. Diese längeren Korrelationszeiten bewirken zum einen eine schnellere Relaxation und zum anderen eine Relaxations-Dispersion.

Makromoleküle

Innerhalb der Makromoleküle führt Bewegung ebenfalls zur Relaxation der im Makromolekül enthaltenen Protonen. Diese Bewegung besteht aus Fluktuationen und Verbiegungen entlang der Hauptstränge (backbones) der Moleküle. Meistens gibt es hierbei für einzelne Bewegungen keine einfachen Korrelationszeiten mehr, sondern vielmehr eine kontinuierliche Verteilung. Diese Verteilung der Korrelationszeiten stammt daher, dass es in einem Makromolekül meist eine sehr große Fülle von unterschiedlichen Schwingungs- und Rotationsmoden gibt. Aus der Verteilung lässt sich die Spektrale Dichte nun nicht mehr nach Gleichung 3.3.9 berechnen, sondern muss als Integration über alle Korrelationszeiten geschehen. Je nach Molekül spielen hier nicht nur die Dipol-Dipol-Wechselwirkungen eine Rolle, sondern auch die anderen in Abschnitt 3.4 diskutierten Wechselwirkungen. Bekannte Beispiele dafür sind die Quadrupol-Wechselwirkung (Quadrupol-Dips) zwischen Protonen und Stickstoff bei Frequenzen zwischen 0,8 MHz und 3,4 MHz (siehe z.B. [58, 57]) und die Wechselwirkung zwischen Protonen-Spins und Elektronen-Spins.

Austausch zwischen den Umgebungen

Häufig muss neben den Relaxationszeiten in den verschiedenen chemischen Umgebungen auch der Austausch von Protonen bzw. Magnetisierung berücksichtigt werden. Der Magnetisierungstransfer ist ein bekanntes Beispiel für ein System mit zwei chemischen Umgebungen, zwischen denen ein Austausch besteht, so dass sich die Relaxationszeiten der einzelnen chemischen Umgebungen beeinflussen.

Die Mechanismen hinter diesem Austausch sind vielfältig. Wassermoleküle aus dem freien Wasser können durch die Diffusion in Hydrathüllen eingebaut werden. Ebenso gelangen Moleküle aus der Hydrathülle in das freie Wasser. Durch diesen Austausch sind die Relaxationsprozesse in beiden Umgebungen nicht vollkommen unabhängig, sondern hängen auch von den Austauschraten ab. Weiterhin können durch den chemischen Austausch von Protonen aus den Makromolekülen mit Protonen des freien Wassers oder der Hydrathülle sich alle chemischen Umgebungen gegenseitig beeinflussen.

Die Berechnung der Relaxationszeiten für eine Substanz mit Makromolekülen muss alle chemischen Umgebungen und deren gegenseitige Beeinflussung berücksichtigen. Hierfür ist eine genaue Kenntnis der Dynamik innerhalb der Moleküle und in der Flüssigkeit notwendig. Diese Daten sind allerdings weder allgemein bekannt, noch können sie analytisch berechnet werden. Häufig sind sehr aufwendige quantenmechanische Simulationen nötig, um diese Parameter zu erhalten.

3.6 Kontrastmittel

Kontrastmittel sind Substanzen, die für Protonenspins als zusätzliche Wechselwirkungspartner dienen und eine extrem effektive Relaxation bewirken, so dass die Relaxationszeiten der Protonenspins deutlich kürzer werden. In diesem Abschnitt soll der Fokus auf T_1 -Kontrastmittel gelegt werden, da nur diese in der vorliegenden Arbeit benutzt werden.

Um eine besonders starke Dipol-Dipol-Wechselwirkung für die Kontrastmittel zu erreichen, bedient man sich des Tricks die Kernspins der Protonen mit den Elektronenspins des Kontrastmittels wechselwirken zu lassen. Das gyromagnetische Verhältnis von Elektronenspins ist um etwa drei Größenordnungen größer als das der Kernspins und bewirkt daher eine besonders starke Kopplung. In den allermeisten biologischen Substanzen, die in der Bildgebung vorkommen, gibt es keine Interaktion zwischen Kernspins und Elektronenspins, da die Elektronenhüllen aller Atome und Moleküle voll besetzt sind und sich damit ihr nach außen sichtbarer Spin zu Null ergibt. Die einzige Gruppe mit ungepaarten Elektronen sind Radikale, allerdings sind diese chemisch nicht stabil und kommen so gut wie nicht vor. Da sie schädlich für biologische Organismen sind, können sie auch nicht als Kontrastmittel eingesetzt werden.

Bei den Kontrastmitteln hat man eine besondere Gruppe von Substanzen gefunden, die viele ungepaarte Elektronen besitzen, aber gleichzeitig chemisch stabil und biologisch verträglich zu „verpacken“ sind: die Lanthanoide in den seltenen Erden. Das am meisten benutzte Element ist Gadolinium (Gd). Es besitzt sieben ungepaarte Elektronen und kann damit extrem starke Wechselwirkungen aufbauen. Da Gadolinium-Ionen toxisch sind, müssen sie als Kontrastmittel in eine biokompatible Hülle „verpackt“ werden. Dazu benutzt man ein Chelatkomplex (chemischer Komplex, der ein zentrales Atom wie die Schere eines Krebses umschließt = griechisch Chelat) mit verschiedenen Liganden (der Teil des Komplexes, der das Ion umschließt). Typische Liganden sind DTPA (diethylene triamine pentaacetic acid) und EDTA (ethylene diamine tetraacetic acid). Die Bindungen dieser Liganden sind so stark, dass sie während des gesamten Lebenszyklus des Kontrastmittels nicht aufbrechen und vor allem im Körper eines Patienten kein Gadolinium freisetzen. Die Institute FDA¹ und BfArM² haben einige Kontrastmittel mit Gadolinium für den Einsatz am Patienten anerkannt: u.a. Magnetvist (Schering), Vasovist (Schering), Ablavar (Lantheus) und Gadospin P (Miltenyi). Die Synthese von Kontrastmitteln ist ein sehr schwieriger Prozess und wird z.B. von Ogan et al. [77] beschrieben.

Allgemein werden Kontrastmittel durch ihre Relaxivität beschrieben. Eine Lösung von Kontrastmittel in einem Lösungsmittel mit Protonen weist folgende Relaxationsrate auf

$$R_{1,\text{mess}} = R_{1,\text{Lösungsmittel}} + c \cdot \hat{R}_{1,\text{KM}} \quad (3.6.1)$$

Dabei ist $R_{1,\text{mess}}$ die gemessene Relaxationsrate für das Gemisch aus Lösungsmittel und Kontrastmittel, $R_{1,\text{Lösungsmittel}}$ die Relaxationsrate des Lösungsmittels ohne Kontrastmittel, c die Konzentration des Kontrastmittels und $\hat{R}_{1,\text{KM}}$ die Relaxivität des Kontrastmittels. Die Relaxivität ist daher definiert als der Zuwachs der Relaxationsrate des Lösungsmittels durch das Kontrastmittel, normiert auf seine Konzentration.

Um die Relaxivität von Kontrastmitteln zu berechnen, müssen alle oben beschriebenen Schritte um die skalare Wechselwirkung zwischen Kernspin und Elektronenspin erweitert werden. Diese Bestimmung ist sehr kompliziert und geht über die Thematik dieser Arbeit hinaus. Lauffer [62] hat dieses exemplarisch anhand eines typischen Gd-Komplexes durchgeführt und kommt zu dem Schluss, dass die Rotationskorrelationszeit der Elektronen ausschlaggebend für die Relaxationseigenschaften des Kontrastmittels ist. Ist diese zu kurz, dann ist die Relaxivität des Kontrastmittels sehr klein. Nur wenn sie auf die Larmorfrequenz der Protonenspins abgestimmt ist, erhält man große Relaxivitäten.

Abbildung 3.6.1 zeigt schematisch die von Lauffer berechnete Relaxivität als Funktion der Feldstärke für vier verschiedene Rotationskorrelationszeiten τ_r zwischen 0,1 ns und 10 ns. Es ist zu erkennen, dass die Relaxivität für eine kurze Rotationskorrelationszeit klein ist (ca. 6 (s mM)^{-1} bei 1,5 T) und mit deren Länge immer größer wird (bis ca. 30 (s mM)^{-1} bei 1,5 T).

¹Food and Drug Administration (USA)

²Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Deutschland)

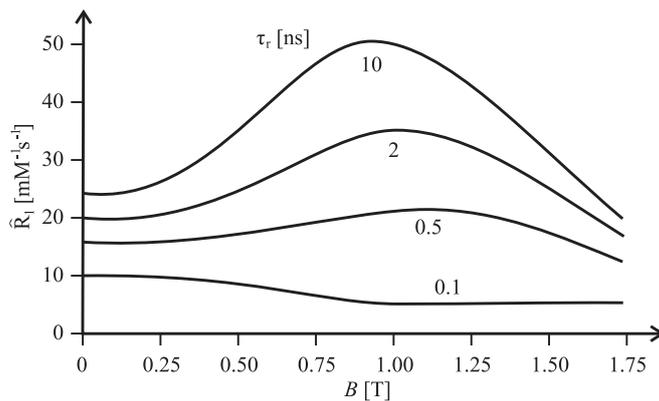


Abbildung 3.6.1: NMRD Profile für verschiedene Rotationskorrelationszeiten. Die Relaxivität wird als Funktion der Feldstärke für vier verschiedene Rotationskorrelationszeiten aufgetragen. Abbildung reskaliert und übernommen aus [62].

Die noch wichtigere Erkenntnis aus dieser Grafik in Bezug auf die vorliegende Arbeit ist, dass auch die Relaxivitäts-Dispersion (also die Relaxations-Dispersion des Kontrastmittels pro Einheitskonzentration) extrem stark von der Rotationskorrelationszeit abhängt. Sie kann aus der Steigung der Kurven abgeschätzt werden. Für kurze Rotationskorrelationszeiten ist sie bei 1,5 T verschwindend gering und steigt sehr stark mit deren Länge.

Bei der Relaxivität beträgt die Änderung zwischen $\tau_r = 1 \cdot 10^{-10}$ s und $\tau_r = 1 \cdot 10^{-8}$ s ungefähr ein Faktor von 5, wobei für die Relaxivitäts-Dispersion eine Änderung um mehr als eine Größenordnung zu sehen ist. Bei dem Kontrastmittel MS-325 ist laut Alford et al. [4] bei der Relaxivität eine Veränderung um den Faktor 3,7 zwischen kurzen und langen Rotationskorrelationszeiten zu beobachten, wogegen bei der Relaxivitäts-Dispersion die Veränderung mit einem Faktor 25 deutlich größer ist.

In einem Gd-Komplex mit einem typischen Ligand ist die Rotationskorrelationszeit normaler Weise viel zu kurz, um ein Kontrastmittel mit großer Relaxations-Dispersion zu schaffen. Es gibt daher drei grundlegende Mechanismen um die Rotationskorrelationszeit der Kontrastmittel an die Larmorfrequenz der Protonen anzupassen. Die erste Möglichkeit ist es, den Komplex mit einer langen Molekülkette zu verbinden, die die Rotation des Kontrastmittels abbremsst. Die zweite Möglichkeit ist es, dass die Moleküle des Kontrastmittels in wässriger Lösung sich zu größeren Strukturen wie z.B. Mizellen (Aggregate aus vielen amphiphilen Molekülen, die ein Klümpchen bilden) zusammensetzen. Diese haben ebenfalls auf Grund ihrer Größe eine eingeschränkte Rotation. Die dritte Möglichkeit ist es, die Komplexe mit einem Rezeptor zu versehen, der im Körper an Makromoleküle wie z.B. Albumin (großes, körpereigenes Protein) bindet. Alle drei Möglichkeiten laufen darauf hinaus, die Größe der Kontrastmittelmoleküle deutlich zu vergrößern und dadurch die Rotationskorrelationszeit zu verlängern.

Für dreMR-Messungen kann somit das Fazit gezogen werden, dass vor allem Kontrastmittel mit der Möglichkeit zur Bildung von großen Strukturen von Interesse sind. Die Kontrastmittel können entweder schon durch die Fertigung die große Struktur besitzen, so dass sie von alleine dispersiv sind oder erst vor Ort durch die Bindung an andere Makromoleküle zu großen Strukturen werden. Die zweite Möglichkeit ist vor allem in Hinblick auf die molekulare Bildgebung besonders interessant, denn diese Kontrastmittel können im ganzen Körper nicht dispersiv sein und nur an der Stelle mit dem Zielmolekül dispersiv werden. Gibt es nun eine Bildgebungsmethode wie dreMR, die disperse Substanzen selektiv sichtbar macht, so kann eindeutig das Zielmolekül festgestellt werden.

3.7 Aktuelle Forschung

Die aktuelle Forschung im Bereich der Relaxations-Dispersion findet sowohl auf dem Bereich der Relaxation von Gewebe als auch bei den Kontrastmitteln statt. Bei der Untersuchung von Gewebe lassen sich zwei grundsätzliche Ansätze unterscheiden. Die erste Methode kann als top-down Methode bezeichnet werden. Bei ihr liegt das Augenmerk darauf, gemessene NMRD-Profile (Nuclear-Magnetic-Resonance-Dispersion-Profile, d.h. ein Datensatz, der R_1 als Funktion der Feldstärke angibt) von verschiedenen Gewebetypen

mit einer passenden Fitfunktion zu beschreiben. Der Erfolg der Methode hängt davon ab, wie gut sie die Daten beschreiben kann und über welchen Bereich von Feldstärken dieser Fit funktioniert. Den einzelnen Parametern des Fits werden dabei möglichst sinnvolle physikalische Größen zugeordnet. Häufig sind diese Größen allerdings nur bedingt aussagekräftig oder erhalten beim Fitten physikalisch fragwürdige Werte. Erst in letzter Zeit ist es gelungen wirklich sinnvolle Fitfunktionen zu finden und diese über eine ganze Größenordnung von Magnetfeldstärken zuverlässig zu bestimmen. In einer aktuellen Veröffentlichung z.B. von Diakova et al. [22] werden NMRD Profile zwischen 0,7 T und 7 T aufgenommen und mit einem Potenzgesetz beschrieben, deren Parameter der Wechselwirkung von Wasser mit langlebigen Protonen-Bindungsstellen in Proteinen und der Wasserdiffusion an Grenzregionen zu Makromolekülen zugeordnet sind.

Der zweite Ansatz kann als bottom-up Methode beschrieben werden. Hierbei wird die Relaxations-Dispersion einer Substanz von Grund auf berechnet. Dieses geschieht auf die oben beschriebene Weise. Es ist von Nöten, die Dynamik innerhalb des Moleküls und die Dynamik des Moleküls in Bezug auf seine Umgebung genau zu kennen. Veröffentlichungen von Korb und Bryant [60, 59] berechnen das NMRD-Profil für hydratisierte Biopolymere. Die wichtigste Komponente bei der Berechnung aller Relaxationsmechanismen sind dabei lokalisierte Fluktuationen entlang der Hauptstränge von den Moleküle, die die Dipol-Dipol-Wechselwirkung mit Wasser stark beeinflussen. Ebenfalls großen Einfluss haben dabei der Austausch von Protonen mit Methylgruppen und die Rotations- und Schwingungszustände des Moleküls. Die berechneten Relaxationsraten beschreiben für das spezielle Molekül die zur Validierung gemessenen Werte sehr gut.

Seit neuestem erwacht auch das Interesse an NMRD-Profilen für die R_2 -Relaxation. Mitsumori et al. [75] haben eine erste Arbeit in Bezug auf Gewebe aus dem Gehirn dazu veröffentlicht. Ihr Ergebnis ist, dass die Eisenkonzentration in den Geweben den größten Einfluss auf die Feldabhängigkeit der Relaxation besitzt.

Alle bisherigen Ergebnisse stützen sich auf spezielle Typen von Geweben bzw. Molekülen. Es gibt noch keine allgemeine Theorie, die auf unterschiedliche Gewebetypen anzuwenden ist. Vor allem sind erst seit kurzem die Erklärungen von rein physikalischen Beschreibungen wie z.B. den Dipol-Dipol-Wechselwirkungen und Rotations- und Schwingungszuständen zu mehr biologisch und medizinisch interessanten Größen wie Diffusion und Eisenkonzentration übergegangen. Hierdurch sind viele Effekte zwar physikalisch erklärbar, aber es gibt nur wenige anschauliche Vorstellungen und der Nutzen für die Biologie und die medizinische Diagnose ist noch eher gering. Die Verbindung der Theorie mit der Aussagekraft für die Praxis wird hier in Zukunft eine der großen Herausforderungen sein, die durch neue Berechnungen und empirische Messungen zu meistern sein wird. In diesem Kontext stellt die dreMR-Methode eine interessante Möglichkeit dar, die es erlaubt die Relaxations-Dispersion einfach und mit nur einem Gerät zu messen.

Die aktuelle Forschung zu den Kontrastmitteln ist etwas schwieriger zu fassen, da viele Ergebnisse hier zusammen mit der Pharmaindustrie erzielt und nur bedingt publiziert werden. Die bisherigen Kontrastmittel sind nicht in Hinblick auf dreMR, sondern für die konventionelle Bildgebung entwickelt worden. Hierdurch ergibt sich, dass zwar viele NMRD-Profile von Kontrastmitteln gemessen wurden, aber die Untersuchung nur zur Optimierung der Relaxivität und nicht der Relaxivitäts-Dispersion genutzt wurde. Die Weiterentwicklung der Kontrastmittel fokussiert sich auf das Hauptziel noch höhere Relaxivitäten zu erzielen und diese für höhere Feldstärken zu optimieren. Die Kurven in Abbildung 3.6.1 zeigen z.B. ein Kontrastmittel, das optimal bei 1 T zu nutzen ist. Für 3 T oder 7 T wäre es kaum anwendbar, da die Relaxivität zu klein wäre. Weiterhin gibt es viele Entwicklungen in neuen Bereichen der Kontrastmittelbildung wie Kontrastmittel mit bestimmten Rezeptoren für die molekulare Bildgebung und CEST (chemical exchange saturation transfer) [90].

Mit der aufkommenden Bekanntheit von dreMR ist es gut möglich, dass in Zukunft auch diese Methode mehr Aufmerksamkeit in der Gemeinschaft der Kontrastmittelforscher bekommt. Dann könnten Kontrastmittel nicht nur auf ihre Relaxivität, sondern auch auf ihre Relaxivitäts-Dispersion hin optimiert werden und damit noch leistungsfähiger für dreMR-Messungen werden.

Kapitel 4

Theorie und Methoden der Relaxations-Dispersions-Messungen

Das folgende Kapitel beschreibt alle theoretischen Grundlagen zu den Relaxations-Dispersions-Messungen. Der Schwerpunkt liegt dabei auf der Erklärung, wie sich die Magnetisierung einer dispersiven Substanz bei einer Messung mit verschiedenen B_0 -Feldern verhält und wie man aus den gemessenen Daten die Dispersion darstellen kann. Dieses umfasst die Theorie der Signalbildung, die Gestaltung der Messsequenz, alle speziell für dreMR-Experimente benötigten Korrekturen und die Datenauswertung. Zu einem kleinen Teil gibt dabei dieses Kapitel die dreMR-Theorie von Alford et al. [4] wieder. In sehr vielen Bereichen geht das Kapitel aber über die ursprüngliche Beschreibung hinaus und erweitert die Theorie. Teile der Theorie, die von Alford et al. übernommen sind, werden explizit gekennzeichnet; alle anderen Gleichungen und Beschreibungen sind eigene Erweiterungen der Theorie. Einige Bereiche der eigenen Erweiterungen wurden schon in den Veröffentlichungen [46, 48, 44, 45] vorgestellt und werden im Text entsprechend gekennzeichnet.

Das Kapitel ist relativ umfassend und diskutiert viele Aspekte der Relaxations-Dispersions-Messungen. Es wurde versucht durch das Auslagern von bestimmten Diskussionen in den Anhang den Text kompakt zu halten, allerdings ist das Kapitel dennoch sehr umfangreich. Dieses liegt daran, dass es bis auf die Veröffentlichung von Alford et al. keine weitere externe Literatur zu dem Thema gibt. Für die erfolgreiche Durchführung eines dreMR-Experimentes sind aber alle hier besprochenen Aspekte von fundamentaler Wichtigkeit. Gerade in Hinblick auf eine erfolgreiche Weiterführung der Thematik an dem Lehrstuhl ist daher die Besprechung der Grundlagen in aller Ausführlichkeit von großer Bedeutung.

4.1 Entstehung der Methodik und Nomenklatur

In der Gruppe aller Experimente, die die Relaxations-Dispersion messen oder zur Bildgebung benutzen, gibt es eine Vielzahl verschiedener Namen für die unterschiedlichen Methoden. Ein kurzer Überblick über die historische Entwicklung soll die Gemeinsamkeiten und Unterschiede herausstellen und gleichzeitig einen Abriss über die Entstehung der Methodik geben.

Die älteste Methode ist das field-cycling mit dem Aufnehmen von *Nuclear-Magnetic-Resonance-Dispersion-Profilen (NMRD-Profilen)*. Bei diesem Experiment wird mittels eines Relaxometers [27] die Relaxationsrate spektroskopisch bei vielen verschiedenen Feldstärken gemessen. Abbildung 4.1.1 zeigt ein typisches field-cycling Experiment. Die Probe darf dabei nur sehr klein sein und wird nicht räumlich aufgelöst, d.h. die Messung mittelt über die gesamte Probe. NMRD-Profile werden häufig zur Charakterisierung von Flüssigkeiten genutzt, so zum Beispiel für die Bestimmung der Eigenschaften von Kontrastmitteln [63, 26, 25] oder Polymeren [42, 61]. Durch die kompakte Bauweise der Relaxometer können meist große

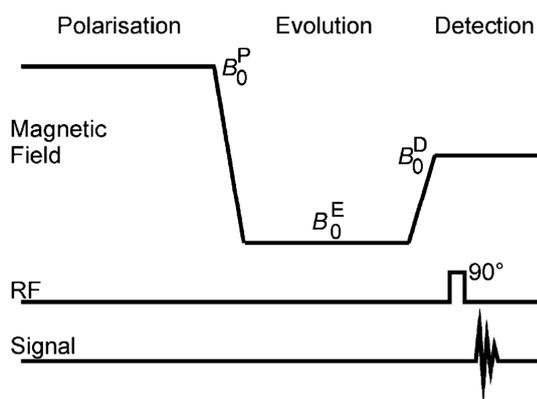


Abbildung 4.1.1: **Schema eines field-cycling Experimentes.** Bei einem typischen field-cycling Relaxometer wird die Magnetisierung bei einer Feldstärke B_0^P polarisiert bzw. durch eine Inversion präpariert. Anschließend wird das Feld zu einer zweiten Feldstärke B_0^E zur Evolution der Spins gefahren. Bei der dritten Feldstärke B_0^D wird ein FID zur Detektion aufgenommen. Durch Wiederholungen mit unterschiedlichen Dauern und Stärken des Evolutionsfelds kann ein NMRD Profil aufgenommen werden. Die Grafik wurde aus Lurie et al. [68] übernommen.

Bereiche von verschiedenen Feldstärken zwischen 1 mT und 2 T abgedeckt werden.

Aufbauend auf der Methode der NMRD-Profilen entstand die Idee diese Messungen räumlich aufgelöst durchzuführen. Dieses ist mit den Relaxometern nicht möglich, da sie weder den Platz für größere Proben bieten noch die Hardware für die Bildgebung besitzen. Folglich lag es nahe, bildgebende Scanner mit einer Offset-Spule zu kombinieren, so dass der Scanner die Hardware zur Bildgebung und die Offset-Spule den Zugang zu Relaxationsraten bei verschiedenen Feldstärken bereitstellt. Diese Idee wurde von mehreren verschiedenen Arbeitsgruppen relativ unabhängig voneinander umgesetzt, so dass auch mehrere Bezeichnungen für die Methode entstanden sind.

An der University of Aberdeen, Scotland, UK, in der Gruppe um David Lurie wurde die Methode zur Untersuchung mehrerer Phänomene eingesetzt [68, 14, 15], darunter die Quadrupol-Wechselwirkung. Es haben sich die Namen *Fast Field-Cycling-NMR (FFC-NMR)* bzw. *FFC-Bildgebung* durchgesetzt. Bei dieser Methode werden Bilder mit Kontrast von unterschiedlichen Feldstärken in einem extra dafür gebauten Scanner aufgenommen, so dass die Änderung der Relaxationsraten z.B. durch die Quadrupol-Relaxation sichtbar wird. Die Bilder werden anschließend verglichen oder es werden NMRD-Profilen für ROIs erstellt, allerdings werden keine Differenzbilder berechnet. Aus diesem Grund gibt es zur FFC-Bildgebung keine umfassende Theorie zur Bildauswertung. Bedingt durch die geringe Larmorfrequenz der Quadrupol-Dips und der Hardware der Arbeitsgruppe in Aberdeen konzentriert sich das *FFC* auf Feldstärken kleiner als 0,3 T.

In Würzburg wurde 2008 von Peter Jakob und Martin Blaimer das Patent „Vorrichtung und Verfahren zur Steuerung eines Magnetresonanztomographiegeräts“ (DE102008020574B4) eingereicht. Es beschreibt die Methodik der MR-Bildgebung mit einem variablem B_0 -Feld zur Bestimmung einer Kontrastmittelverteilung, die *PINPOINT* genannt wird. In dem Patent gibt es keine genaue Anleitung zur Durchführung des Experiments (da Patente so allgemein wie möglich gehalten werden), allerdings ist die Grundidee klar skizziert: Bei einem *PINPOINT* Experiment wird in einem klinischen Scanner mittels einer Offset-Spule ein Kontrastmittel mit Relaxations-Dispersion lokalisiert. Damit umfasst der Begriff *PINPOINT* alle in dieser Arbeit vorgestellten Messungen mit Kontrastmitteln.

Im Jahr 2008 hat Jamu Alford aus der Gruppe um Blaine Chronik von der University of Western Ontario, London, ON in Kanada die Methode *delta relaxation enhanced Magnetic Resonance (dreMR)* vorgestellt [3, 4] (laut Jamu wird der Name wie „dreamer“ ausgesprochen, was gegen das englische Sprachverständnis ist, sich aber laut Jamu schöner anhört und ihn an das Lied „Dreamer“ von Supertramp erinnert — so be it!). Sie ist die Grundlage für die meisten in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse und beschreibt eine Realisierung des Verfahrens, die im *PINPOINT*-Patent beschrieben wird. Beide Methoden — *PINPOINT* und *dreMR* — fokussieren sich explizit auf die Bildgebung von Kontrastmitteln.

Der große Unterschied zu den anderen Methoden ist, dass *PINPOINT* und *dreMR* zur Erzeugung des B_0 -Feldes sowie zur Bildgebung (Gradienten, RF Kette) auf klinische Scanner setzen. Im Vergleich dazu werden für die Aufnahme eines NMRD Profils und für *FFC* extra gebaute Relaxometer und Scanner benutzt. Durch den Fokus auf konventionelle Scanner zeigen *PINPOINT* und *dreMR*, dass sie klar auf

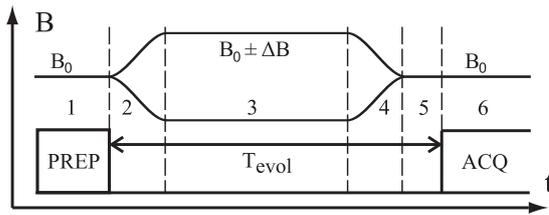


Abbildung 4.3.1: **Schema eines dreMR-Experimentes.** Das Experiment besteht aus der Magnetisierungspräparation (1), dem Anschalten des Offset-Feldes (2), einer Zeit bei konstantem erhöhtem oder erniedrigtem B_0 -Feld (3), dem Abschalten des Offset-Feldes (4), einer Stabilisierungsphase (5) und dem Auslesem modul (6). Die Dauer der Phasen (2) - (5) wird Evolutionszeit T_{evol} genannt.

einen klinischen Einsatz bei klinischen Feldstärken abzielen, wogegen sich die anderen Methoden stärker auf die Grundlagenforschung konzentrieren.

Der Titel dieser Dissertation wählt bewusst die etwas allgemeiner gehaltene Bezeichnung *Relaxations-Dispersions-Bildgebung*, um auch alle Erweiterungen der dreMR/PINPOINT Methode einzubeziehen. In dieser Arbeit wird dreMR z.B. um den effektiven Feldhub, die Inversionspräparation, die Wirbelstromkorrektur eDREAM, die quantitative Bestimmung der Relaxations-Dispersion und die Messungen ohne Kontrastmittel ergänzt. Grundsätzlich hat sich aber in der wissenschaftlichen Literatur der Begriff dreMR durchgesetzt, so dass im Text der Begriff dreMR stellvertretend für alle Relaxations-Dispersions-Experimente verwendet wird.

4.2 Intention

Die Aufgabe eines Relaxations-Dispersions-Experimentes ist es, ein Bild zu generieren, in dem die Relaxations-Dispersion in einer möglichst starken Wichtung enthalten ist. Dabei werden mindestens zwei Bilder mit R_1 -Kontrast von unterschiedlichen B_0 -Feldstärken aufgenommen und zu einem Bild kombiniert.

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Arten von dreMR-Experimenten. Zum einen können Relaxations-Dispersions-gewichtete Bilder aufgenommen werden. In diesen Bildern besteht eine starke Abhängigkeit des Kontrastes von der Relaxations-Dispersion, allerdings existieren wie bei allen anderen Wichtungen noch weitere Abhängigkeiten von Parametern wie z.B. der Spindichte und den Relaxationszeiten T_1 und T_2 . Zwar können die Sequenzparameter so gewählt werden, dass diese Abhängigkeiten minimiert werden, allerdings lassen sie sich nicht vollständig unterdrücken.

Zum anderen kann die reine Information über die Relaxations-Dispersion bestimmt werden. Diese quantitative Messung ergibt kein Bild, sondern eine Relaxations-Dispersions-Karte. Ähnlich wie bei dem Erstellen von T_1 -Karten wird auch bei der Relaxations-Dispersions-Karte ein Satz von Bildern aufgenommen und dann mittels einer linearen Regression die quantitative Größe bestimmt. Das Theorie-Kapitel beschreibt zuerst die normale Bildgebung und anschließend die Erweiterung zur quantitativen dreMR.

4.3 Ablauf eines Experiments

Grundsätzlich lässt sich ein dreMR-Experiment in die vier Abschnitte Magnetisierungspräparation, Evolutionszeit, Bildaufnahme und Bildrekonstruktion aufteilen. Diese Abfolge wurde aus Alford et al. [4] übernommen. Abbildung 4.3.1 zeigt die Abschnitte in einem schematischen Ablauf des Experiments:

- Die Magnetisierungspräparation in Phase (1) findet bei der Feldstärke B_0 statt und prägt der Magnetisierung einen ganz bestimmten Zustand auf.
- Die Evolutionszeit besteht aus dem Anschalten des Offset-Feldes (2), einer Zeit mit wahlweise erhöhtem oder erniedrigtem B_0 -Feld (3), dem Abschalten des Offset-Feldes (4) und einer Stabilisierungsphase (5). Die Dauer aller vier Phasen zusammen wird als Evolutionszeit T_{evol} bezeichnet.
- Der dritte Abschnitt ist die Bildaufnahme (6). Hier kann grundsätzlich jedes geeignete Auslesem modul genommen werden, allerdings gibt es einige Module, die sich besonders gut eignen.

- Nach Aufnahme der Daten müssen diese in ein Bild oder eine Karte kombiniert werden. Dieser Schritt umfasst einige Umformungen, wie eine Normierung und die Subtraktion von den Daten.

Ein besonderes Merkmal des dreMR-Experimentes ist, dass alle RF Pulse, alle Gradienten und die Aufnahmezeit bei der Feldstärke B_0 ausgespielt werden und nur die Relaxation bei $B_0 \pm \Delta B$ stattfindet. Hierdurch können alle zur Bildgebung benötigten Bestandteile des Scanners benutzt werden, als ob das gesamte Experiment bei B_0 durchgeführt würde.

In dem Auslesem modul werden eine oder mehrere k -Raum Zeilen ausgelesen. Für die Aufnahme eines ganzen Bildes muss daher das gezeigte Schema mehrmals wiederholt werden, bis der gesamte k -Raum gefüllt ist. Zusätzlich muss der k -Raum mindestens einmal mit positivem und einmal mit negativem Offset-Feld aufgenommen werden, so dass das Offset-Feld in typischen dreMR-Experimenten mehrere hundert Male ausgespielt wird.

Je nach Intention des dreMR-Experimentes kann das in Abbildung 4.3.1 gezeigte Schema mit verschiedenen Evolutionszeiten wiederholt werden. Es kann zusätzlich nötig sein weitere Daten zu messen, wie beispielsweise die Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 oder die Magnetisierung direkt nach dem Präparationsmodul. Diese Messungen werden vor oder nach der eigentlichen dreMR-Messung durchgeführt.

Die folgenden Abschnitte dieses Kapitels werden alle einzelnen Schritte des dreMR-Experimentes im Detail erklären. Zuerst soll dabei die grundlegende Theorie der Signalbildung beschrieben werden, um zu erkennen, welche Information ein dreMR-Experiment liefern kann. Als nächster Schritt wird gezeigt, wie daraus eine konkrete Messsequenz zu entwickeln ist und welche Parameter dabei besonders wichtig für den Bildkontrast sind. Zuletzt wird beschrieben, wie man aus Relaxations-Dispersions-gewichteten Bildern zu quantitativen Karten kommt.

4.4 Theorie der Signalbildung

Die Theorie der Signalbildung erklärt, wie aus der Relaxation bei verschiedenen Feldstärken die Information über die Relaxations-Dispersion in ein Bild kodiert werden kann. Hierbei geht es vor allem darum, das grundlegende Verständnis für den dreMR-Kontrast zu entwickeln. Es werden einige Annahmen gemacht, die in einer echten Bildgebungssequenz nicht zu realisieren sind und später wieder korrigiert werden.

4.4.1 Relaxation bei variablem B_0 -Feld

Bei einem dreMR-Experiment wird die Stärke des normalerweise konstanten Magnetfeldes B_0 dynamisch geändert. Die Veränderung dieser Größe führt dazu, dass die beiden (ansonsten konstanten) Größen Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 und Relaxationsrate R_1 mit der Zeit variieren. Bei der Relaxationsrate R_1 ist dieser Effekt gewollt, denn schließlich ist es das Ziel der dreMR-Bildgebung die Relaxationsdispersion $r_d = dR_1/dB$ zu bestimmen. Im Gegensatz dazu ist die Abhängigkeit der Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 von dem Offset-Feld in dreMR-Experimenten ungewünscht, muss aber bei der Bildung des Signals berücksichtigt werden.

Die drei Werte B_0 , R_1 und M_0 sollen in Zukunft als Standardwerte bezeichnet werden, weil sie immer dann zutreffen, wenn die Offset-Spule ausgeschaltet und das Magnetfeld bei dem Standardwert B_0 des Scanners ohne dreMR-Offset-Feld ist. Bei angeschalteter Offset-Spule ergeben sich die Werte

$$B_0 \rightarrow B_{0\pm}(t) = B_0 \pm \Delta B(t) \quad (4.4.1)$$

$$M_0 \rightarrow M_0(B_{0\pm}(t)) = M_{0\pm}(t) = M_0 \cdot \left(1 \pm \frac{\Delta B(t)}{B_0}\right) \quad (4.4.2)$$

$$R_1 \rightarrow R_1(B_{0\pm}(t)) = R_{1\pm}(t) = R_1 \pm r_d \Delta B(t) \quad (4.4.3)$$

Bei den Formeln wird davon ausgegangen, dass sich für die bisher erreichten Offset-Felder von $\Delta B \sim \pm 100$ mT sowohl die Magnetisierung als auch die Relaxationsraten linear mit dem Feldhub ändern. Bei

der Magnetisierung ist diese Annahme durch Gleichung 2.1.8 sehr gut erfüllt. Bei der Relaxationsrate ist dieses eine Näherung, die für alle in dieser Arbeit vorgestellten Substanzen gilt. Allerdings kann es bei einem deutlich größeren Feldhub oder Substanzen mit sehr starker Relaxations-Dispersion nötig sein, die Abhängigkeit über eine andere Formel zu beschreiben.

Für den Fall der nun zeitabhängigen Größen kann die Dynamik der Magnetisierung im Allgemeinen nur noch über die differentielle Form der Blochgleichungen beschrieben werden. Gleichung 2.2.1 für die longitudinale Komponente ergibt sich (ohne RF-Feld) zu

$$\frac{d}{dt}M_z(t) = R_1(t) (M_0(t) - M_z(t)) \quad (4.4.4)$$

Die Lösung dieser inhomogenen linearen Differentialgleichung ist deutlich komplexer als für die Blochgleichungen mit konstanten Größen (Gleichung 2.2.3). Voigt und Kimmich [91] haben eine Lösung gefunden, die aber nur für wenige Fälle als geschlossene Formel ohne Integral angegeben werden kann. Eine solche Formel ist aber nur dann zur Beschreibung der Magnetisierung nötig, wenn das Offset-Feld sich über die gesamte Zeit des Experimentes kontinuierlich ändert, z.B. wenn es einen sinusförmigen Verlauf hat. In allen bisher durchgeführten dreMR-Experimenten beschreibt das Offset-Feld aber einen trapezförmigen Verlauf, bei dem die Rampzeiten so kurz sind, dass sie in erster Näherung als instantane Schaltvorgänge angesehen werden können. Für diesen Fall kann wieder eine einfache Lösung für die Dynamik der Magnetisierung gefunden werden.

Vor der Präparation (1) (siehe Abbildung 4.3.1) sei die Magnetisierung in ihrer Standard-Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 bei B_0 . Direkt nach der Präparation relaxiere die Magnetisierung bei zeitlich konstantem $B_{\pm} = B_0 \pm \Delta B$. Die Rampzeit des Offset-Feldes sei — wie oben schon erwähnt — zu vernachlässigen. Es gilt nun

$$\begin{aligned} M_{z\pm}(t) &= M_{0\pm} \cdot \left[1 - \left(1 + \alpha \frac{B_0}{B_{0\pm}} \right) e^{-R_{1\pm}t} \right] \\ &= M_0 \left(\frac{B_0 \pm \Delta B}{B_0} \right) \cdot \left[1 - \left(1 + \alpha \frac{B_0}{B_0 \pm \Delta B} \right) e^{-(R_1 \pm r_d \Delta B)t} \right] \end{aligned} \quad (4.4.5)$$

wobei $\alpha \in [-1, 1]$ die Startbedingung $M_{z\pm}(t=0) = -\alpha M_0$, $t=0$ den Startpunkt der Evolutionszeit T_{evol} in Phase (2) und der Index \pm die Richtung des Offset-Feldes in Bezug auf das B_0 -Feld angibt. Die Wahl von $\alpha = 1$ entspricht einer Inversion und $\alpha = 0$ einem Sättigungsmodul als Präparation. Es sei darauf hingewiesen, dass die Magnetisierung direkt nach der Präparation zwischen $-M_0$ und M_0 liegt, aber gegen $M_{0\pm} = M_0 \left(1 \pm \frac{\Delta B}{B_0} \right)$ relaxiert. Für ein Inversionsexperiment ist damit die Anfangsmagnetisierung nicht gleich der Endmagnetisierung. Gleichung 4.4.5 wurde von Alford et al. [4] gezeigt, allerdings nur für den Fall $\alpha = 0$. Die hier gezeigte Version ist die Erweiterung auf beliebige $\alpha \in [-1, 1]$.

An dieser Stelle soll eine Grafik das allgemeine Verhalten der Magnetisierung für Experimente mit unterschiedlichen Offset-Feldern erläutern. Abbildung 4.4.1 (a) zeigt ein dreMR-Inversionsexperiment, bei dem das Magnetfeld B_0 um $\pm 25\%$ und die Relaxationsrate um $\pm 50\%$ geändert wurde. Diese beiden Werte sind unrealistisch hoch, veranschaulichen aber die Effekte gut. Bei der M_{z+} Kurve ist die Relaxationsrate um 50% kleiner als normal (negative Relaxations-Dispersion $dR_1/dB < 0$), was sich in der langsameren Relaxation zeigt. Sie fängt bei $-M_0$ an und relaxiert gegen M_{0+} , was um 25% größer als M_0 ist. Bei der M_{z-} Kurve ist die Relaxationsrate um 50% größer, allerdings relaxiert die Kurve gegen ein kleineres M_{0-} . Durch diese gegenläufigen Effekte von Relaxationsrate und Gleichgewichtsmagnetisierung schneiden sich die beiden Kurven. Abbildung 4.4.1 (b) zeigt denselben Fall für ein Sättigungsexperiment. Beide Zeitachsen sind in Vielfachen der Standard-Relaxationszeit T_1 aufgetragen.

4.4.2 Normierung

Wie die eben besprochene Abbildung zeigt, gibt es bei der dreMR-Bildgebung neben der gewünschten Änderung in der Relaxationsrate auch die Änderung der Gleichgewichtsmagnetisierung. Diese Änderung

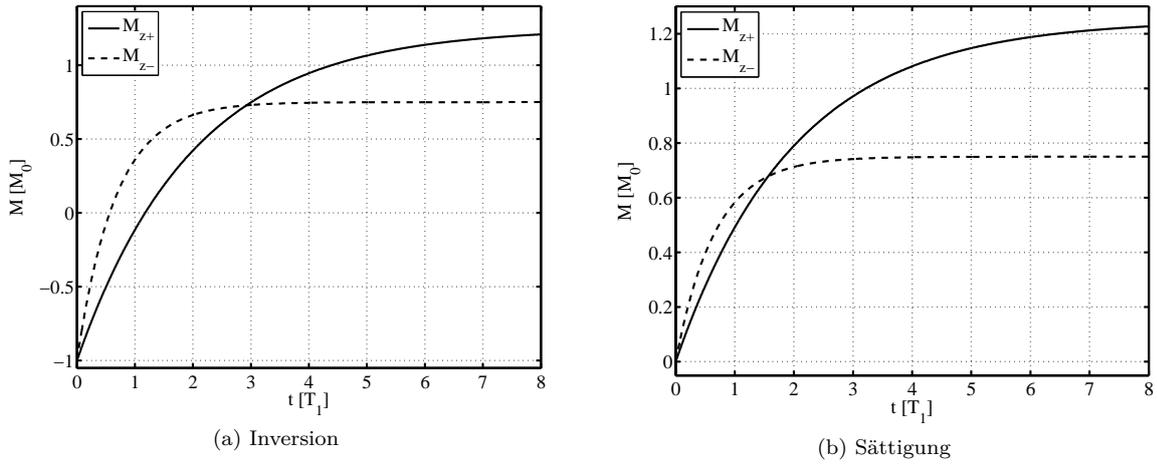


Abbildung 4.4.1: **Dynamik der Magnetisierung bei einem dreMR-Experiment.** Die Grafiken zeigen Experimente mit (a) Inversion und (b) Sättigung. Die Relaxationsrate wurde um 50 % und das Magnetfeld um 25 % geändert.

führt dazu, dass man zur Bestimmung des dreMR-Signals nicht einfach eine Messung mit positivem und eine Messung mit negativem Offset-Feld voneinander abziehen kann. Der Grund dafür ist gut in Abbildung 4.4.1 zu sehen. Für lange Zeiten ($t > 5 \cdot R_1$) ist die Magnetisierung allein von der Gleichgewichtsmagnetisierung $M_{0\pm}$ geprägt, da die Magnetisierung schon komplett ausrelaxiert ist. Dennoch unterscheiden sich hier die Verläufe für M_{z-} und M_{z+} deutlich. Würde man diese Daten von einander abziehen, so erhielte man ein von Null verschiedenes Signal, obwohl in den Daten keine Information über die Relaxationsrate und damit auch nicht über die Relaxations-Dispersion enthalten ist. Aus diesem Grund muss vor der Subtraktion der Daten eine Normierung durchgeführt werden, die den Effekt der variablen Gleichgewichtsmagnetisierung ausgleicht. Für die folgende Diskussion sei aus Gründen der Einfachheit die Intensität eines gemessenen Bildes gleich der Magnetisierung $M_{z\pm}(t)$, da jegliche Proportionalitätsfaktoren zwischen Magnetisierung und Bildsignal konstant sind und ohne Beschränkung der Allgemeinheit auf Eins gesetzt werden können.

Um die Normierung und ihren Effekt besser zu verstehen, hilft es, die Dynamik der Magnetisierung aus Gleichung 4.4.5 geometrisch zu betrachten: Die veränderten Gleichgewichtsmagnetisierungen $M_{0\pm}$ und Relaxationsrate $R_{1\pm}$ stellen jeweils eine Skalierung der Magnetisierungsdynamik $M_z(t)$ entlang der beiden Achsen im Koordinatensystem dar. Geht hier M_0 in $M_{0\pm}$ über, so staucht oder streckt dieses die Funktion entlang der M_z -Achse. Genauer: Für M_{0+} wird die Magnetisierungskurve gestreckt und für M_{0-} wird die Magnetisierungskurve gestaucht. Ebenso ist die Änderung der Relaxivität R_1 eine Streckung oder Stauchung — allerdings entlang der Zeit-Achse. Wird die Relaxationskonstante größer, so staucht sich die Magnetisierungsdynamik entlang der Zeitachse, wird die Relaxivität kleiner, so streckt sich die Funktion.

Beide Mechanismen treten für gewöhnlich gleichzeitig auf. Für Substanzen mit einer negativen Relaxations-Dispersion ($dR_1/dB < 0$, d.h. die Relaxationskonstante wird mit größerem Feld kleiner) ergibt sich immer eine Kombination von jeweils Streckung oder Stauchung auf beiden Achsen. So bedeutet ein höheres Magnetfeld eine größere Gleichgewichtsmagnetisierung (eine Streckung entlang der M_z -Achse) und eine kleinere Relaxationskonstante (eine Streckung auf der Zeit-Achse). Bei kleinerem Feld werden beide Achsen gestaucht.

Es ist wichtig sich den Symmetriepunkt vor Augen zu halten, um welchen die Streckung bzw. Stauchung erfolgt. Für die Zeitachse ist dieser immer der Zeitpunkt $t = 0$, d.h. die Zeitachse wird immer um den Ursprung skaliert. Für die M_z -Achse ist der Symmetriepunkt nicht fix. Er liegt nur bei der Sättigungspräparation ($\alpha = 0$) bei $M_z = 0$, so dass um den Ursprung skaliert wird. Für alle anderen Fälle ($\alpha \neq 0$) liegt er bei $M_z = -\alpha M_0$ und ist daher vom Ursprung verschieden. Der Grund dafür ist, dass

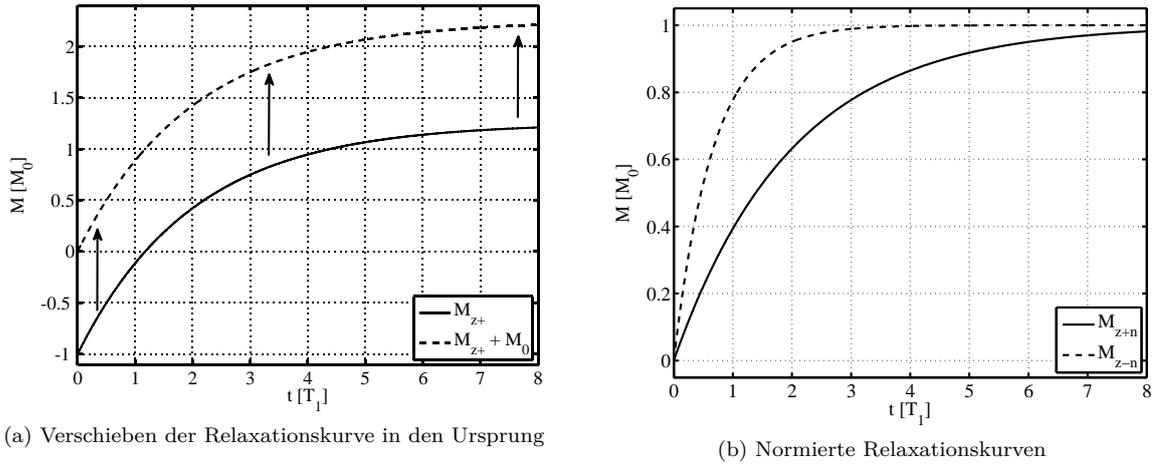


Abbildung 4.4.2: **Vorgehen bei der Normierung.** Durch Addition von M_0 bei einem Inversionsexperiment (a) wird der Startpunkt der Relaxationskurve in den Ursprung geschoben. Anschließend können die Relaxationskurven so skaliert werden, dass sie nur noch von der Relaxations-Dispersion, aber nicht mehr von der Gleichgewichtsmagnetisierung abhängen. Diese Normierung kann für jede beliebige Präparation ausgeführt werden.

die Stauchung bzw. Streckung immer um den Wert geschieht, den die Magnetisierung zum Zeitpunkt $t = 0$ eingenommen hat. Liegt die Magnetisierung daher z.B. durch eine Inversion unter dem Ursprung, so geschieht auch die Skalierung um diesen Wert.

Allgemeine Bedingung

Für die dreMR-Bildgebung ist es elementar wichtig alle Effekte, die durch die verschiedenen Gleichgewichtsmagnetisierungen verursacht werden, also die Skalierung der M_z -Achse, durch eine Normierung zu eliminieren. Diese Normierung hebt die Skalierung wieder auf. Dafür muss die allgemeine Dynamik der Magnetisierung in folgender Form zu schreiben sein:

$$M_{z\pm}(t) = C(M_{0\pm}, M_0) \cdot F(t, R_{1\pm}) \quad (4.4.6)$$

Dabei hängt der Faktor $C(M_{0\pm}, M_0)$ nur von den Gleichgewichtsmagnetisierungen $M_{0\pm}$ und M_0 und nicht von der Relaxationskonstante $R_{1\pm}$ ab. Der zweite Faktor $F(t, R_{1\pm})$ beschreibt die explizite Zeitabhängigkeit und die Abhängigkeit von der Relaxationskonstante $R_{1\pm}$, enthält aber keine Informationen über die Gleichgewichtsmagnetisierungen. Teilt man für die Normierung $M_{z\pm}(t)$ durch den Faktor $C(M_{0\pm}, M_0)$, so sind alle Effekte der Gleichgewichtsmagnetisierung eliminiert und die gewünschten Veränderungen in der Relaxationskonstanten können ohne überlagerte Effekte beobachtet werden.

Einfluss der Präparation: Sättigung und Inversion

Ein gutes Beispiel für eine solche Dynamik ist ein Experiment mit einer Sättigung als Magnetisierungspräparation ($\alpha = 0$), bei dem die Dynamik wie folgt aussieht

$$M_z(t) = M_{0\pm} (1 - e^{-R_{1\pm}t}) \quad (4.4.7)$$

Hierbei entspricht $M_{0\pm}$ dem Faktor $C(M_{0\pm}, M_0)$ und $(1 - e^{-R_{1\pm}t})$ dem Faktor $F(t, R_{1\pm})$ von Gleichung 4.4.6. Die Normierung kann ohne Probleme ausgeführt werden.

Führt man dagegen eine Inversion durch, so entstehen Probleme. Die Inversion geschieht bei der Standard-Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 , wogegen die folgende Dynamik bei $M_{0\pm}$ stattfindet. Daher ist die Dynamik mit positivem und negativem Offset-Feld nach Gleichung 4.4.5

$$M_{z\pm}(t) = M_{0\pm} \left(1 - \left(1 + \frac{M_0}{M_{0\pm}} \right) e^{-R_{1\pm}t} \right) \quad (4.4.8)$$

Hier kann man zwar wieder den Faktor $C(M_{0\pm}, M_0) = M_{0\pm}$ abtrennen, allerdings ist jetzt der zweite Faktor $F(t, R_{1\pm}) = \left(1 - \left(1 + \frac{M_0}{M_{0\pm}} \right) e^{-R_{1\pm}t} \right)$ nicht nur von der Relaxationsrate $R_{1\pm}$ und der Zeit t , sondern auch von den Gleichgewichtsmagnetisierungen M_0 und $M_{0\pm}$ abhängig. In diesem Fall kann eine einfache Normierung nicht mehr alle Effekte der Gleichgewichtsmagnetisierung eliminieren und die Daten sind für die dreMR-Bildgebung nicht geeignet. Das Problem ist, dass der Symmetriepunkt für die Skalierung entlang der M_z -Achse nicht im Ursprung, sondern bei $-M_0$ liegt. Aus diesem Grund kann die Gleichung nicht in die beiden Faktoren $C(M_{0\pm}, M_0)$ und $F(t, R_{1\pm})$ zerlegt werden.

Im Falle der Inversion kann man allerdings eine Erweiterung durchführen, um die Gleichung 4.4.8 trotzdem noch in die beiden Faktoren zerlegen zu können. Dieses geschieht, indem man zu dem Wert $M_{z\pm}(t)$ den konstanten Wert M_0 addiert und damit den Symmetriepunkt der Skalierung wieder in den Ursprung schiebt. Abbildung 4.4.2 (a) zeigt die Verschiebung für eine Relaxationskurve mit positivem Offset-Feld. Jetzt ergibt sich

$$M_{z\pm}(t) + M_0 = (M_{0\pm} + M_0) (1 - e^{-R_{1\pm}t}) \quad (4.4.9)$$

Hierbei entspricht $(M_{0\pm} + M_0)$ dem Faktor $C(M_{0\pm}, M_0)$ und $(1 - e^{-R_{1\pm}t})$ dem Faktor $F(t, R_{1\pm})$. Diese Erweiterung kann auch allgemein auf alle α angewandt werden, indem zu $M_{z\pm}(t)$ der konstante Wert αM_0 addiert wird. Hierdurch wird immer garantiert, dass der Symmetriepunkt der Skalierung in den Ursprung geschoben wird. Der Nachteil dieser Erweiterung ist allerdings, dass man die Werte von α und M_0 benötigt, die in zusätzlichen Messungen bestimmt werden müssen. Im Allgemeinen muss dabei berücksichtigt werden, dass neben M_0 auch α eine Funktion des Ortes ist. Der Grund dafür ist, dass das B_1 Feld Inhomogenitäten besitzt und daher die Präparationspulse nicht überall im FOV exakt denselben Wert aufweisen.

Abbildung 4.4.2 (b) zeigt die Relaxationskurven nach der Normierung. Der gezeigte Verlauf wird aus allen Relaxationskurven unabhängig von ihrer Magnetisierungspräparation erzeugt. Der einzige Unterschied zwischen den verschiedenen Präparationen ist das SNR der Daten. Je größer die Dynamik der Magnetisierung während der Relaxation ist, desto besser ist das SNR der normierten Daten (d.h. bei einer Inversion ist es maximal). Die Relaxationskurven zeigen nur noch eine Abhängigkeit von der Relaxations-Dispersion und sind ohne Einfluss der variablen Gleichgewichtsmagnetisierung.

Mathematische Beschreibung

Für die weitere Diskussion sollen diese normierten Kurven M_{z+n} und M_{z-n} genannt werden. Die Normierung findet durch das Verschieben der Startpunkte der Relaxationskurven in den Ursprung und eine anschließende Skalierung statt, so dass sich die Kurve asymptotisch M_0 nähert. Alford et al. haben in ihrer dreMR-Theorie ([4], Gleichung 3) ebenfalls eine Normierung eingeführt, die allerdings nur für die Sättigung gilt ($\alpha = 0$). Durch diese Wahl wird die Normierung besonders einfach, da die Relaxationskurven nicht verschoben werden müssen. Die allgemeine Normierung unabhängig von der Wahl der Magnetisierungspräparation ist mathematisch gegeben durch

$$\begin{aligned} M_{z\pm n}(t) &= [M_{z\pm}(t) + \alpha M_0] / \left[1 + \alpha \pm \frac{\Delta B}{B_0} \right] \\ &= M_0 \cdot \left(1 - e^{-(R_{1\pm} \pm r_d \Delta B)t} \right) \end{aligned} \quad (4.4.10)$$

An dieser Stelle sei angemerkt, dass die Zeit t allgemein für die Beschreibung der Dynamik dient. Wird ein Experiment mit einer konkreten Evolutionszeit ausgeführt, so ist t durch T_{evol} zu ersetzen.

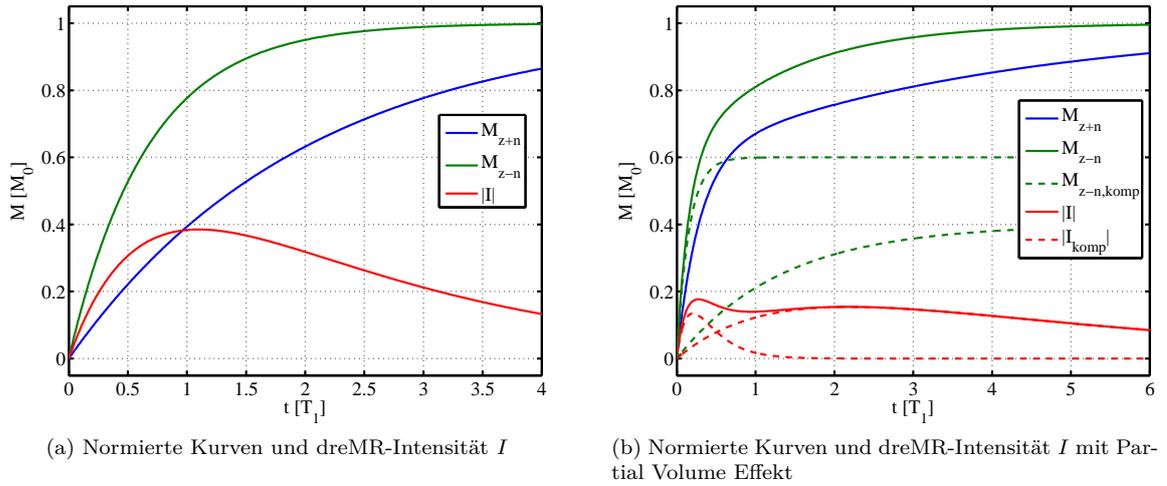


Abbildung 4.4.3: **dreMR-Intensität.** (a) Die Grafik zeigt die normierten Kurven M_{z+n} und M_{z-n} und die dreMR-Intensität I . (b) Im Falle von Partial Volume Effekten kann die Normierung und Berechnung der Intensität wie ohne Partial Volume Effekte erfolgen. In dem gezeigten Fall bestehen M_{z+n} und M_{z-n} aus der Summe der Beiträge zweier Kompartimente ($M_{z-n,komp}$, gestrichelt eingezeichnet, aus Gründen der Übersicht ist nur das negative Feld eingezeichnet). Die Intensität I ist ebenfalls die Summe aus den Beiträgen der einzelnen Kompartimente (I_{komp} , gestrichelt eingezeichnet).

4.4.3 dreMR-Bildkontrast

dreMR-Intensität

Die normierten Relaxationskurven M_{z+n} und M_{z-n} können nun voneinander abgezogen werden um den dreMR-Bildkontrast zu erhalten. Dieser Kontrast beschreibt die Signalintensität in den prozessierten dreMR-Bildern. Die folgenden Gleichungen 4.4.11 und 4.4.12 stammen von Alford et al. [4].

$$\begin{aligned} I(t) &= M_{z+n}(t) - M_{z-n}(t) \\ &= 2M_0 e^{-R_1 t} \sinh(r_d \Delta B t) \end{aligned} \quad (4.4.11)$$

Die Intensität $I(t)$ eines dreMR-Bildes wird somit durch zwei Terme geprägt: Zum einen gibt es eine T_1 -Wichtung über den Term $e^{-R_1 t}$, die besagt, dass die dreMR-Intensität exponentiell mit T_1 abnimmt. Zum anderen beschreibt der Term $\sinh(r_d \Delta B t)$ die Relaxations-Dispersions-Wichtung und gibt den gewünschten Einfluss der Relaxations-Dispersion auf die Bildintensität wieder. Für alle in der Arbeit benutzen Substanzen ist das Argument des Sinus Hyperbolicus so klein, dass er durch seine Kleinwinkelnäherung ersetzt werden kann

$$I(t) \approx 2M_0 e^{-R_1 t} (r_d \Delta B t) \quad (4.4.12)$$

Ein Beispiel für die dreMR-Intensität ist in Abbildung 4.4.3 (a) gegeben. Die Grafik zeigt die normierten Kurven M_{z+n} und M_{z-n} und die dreMR-Intensität I . Wieder wurde das Magnetfeld B_0 um $\pm 25\%$ und die Relaxationsrate um $\pm 50\%$ geändert. Die Intensität I ist für die üblichen negativen Dispersionen ebenfalls negativ; aus diesem Grund ist der Betrag dargestellt.

Normierung

Die Normierung und die Berechnung der Intensität sind lineare Abbildungen. Dieses ist wichtig für die Bildgebung, wenn mehr als eine Substanz in einem Voxel enthalten sind. Der Partial Volume Effekt

beschreibt, dass die gemessene Magnetisierung eines Voxels die Summe mehrere unabhängiger Magnetisierungen aus verschiedenen Kompartimenten in dem Voxel sein kann, die mit unterschiedlichen Dispersionen und Relaxationszeiten relaxieren. Durch die Linearität können Normalisierung und Berechnung der Intensität sowohl auf die einzelnen Magnetisierungen als auch auf ihre Summe angewendet werden und liefern die gleichen Ergebnisse. Daher gelten alle vorgestellten Gleichungen auch für Voxel mit Partial Volume Effekten.

Abbildung 4.4.3 (b) zeigt einen solchen Fall. Es gibt zwei Kompartimente: eines mit einem Anteil von 60 % an der Spindichte, einer kurzen Relaxationszeit und einer Änderung in der Relaxationsrate um 30 % sowie eines mit einem Anteil von 40 % an der Spindichte, einer langen Relaxationszeit und einer Änderung in der Relaxationsrate um 50 %. Die Relaxationskurven der beiden Kompartimente $M_{z\pm n, \text{komp}}$ sind für den Fall des negativen Offset-Feldes (grün) gestrichelt eingezeichnet (aus Gründen der Übersichtlichkeit sind sie für das positive Offset-Feld nicht gezeigt). Daraus ergeben sich M_{z+n} (blau, durchgezogen) und M_{z-n} (grün, durchgezogen) als die Summe der Beiträge der einzelnen Kompartimente mit einem bi-exponentiellen Verlauf. Die dreMR-Intensitäten I_{komp} (rot) der einzelnen Kompartimente sind wieder gestrichelt eingezeichnet. Sie haben ihre Maxima zu verschiedenen Zeiten, da sie verschiedene Relaxationszeiten besitzen (siehe Gleichung 4.4.16). Die gesamte Intensität I (rot, durchgezogen) ergibt sich aus der Summe der einzelnen Kompartimente und besitzt nun zwei Maxima.

Bei komplexwertigen MR Daten mit normalverteiltem Rauschen stellt sich die Frage, ob die Subtraktion von M_{z+n} und M_{z-n} als Komplexwerte oder als Absolutbeträge geschehen soll. In der Praxis hat sich herausgestellt, dass die Subtraktion stets bessere Ergebnisse liefert, wenn die Absolutbeträge von M_{z+n} und M_{z-n} verwendet werden. Dieses hat zwei Gründe: Zum einen gibt es viele Situationen, in denen die relative Phase zwischen M_{z+n} und M_{z-n} nicht exakt Null ist, so dass eine komplexe Subtraktion fehlerhaft wird. Zum anderen liefert die Subtraktion von Absolutwerten eine andere Rauschstatistik, die visuell bessere Ergebnisse liefert. Ein Beispiel für eine fehlerhafte komplexe Subtraktion und die Untersuchung der Rauschstatistik finden sich im Anhang in Abschnitt 11.2.1.

Signal zu Rausch Verhältnis

Das SNR des dreMR Kontrastes ist von zwei gewählten Parametern abhängig: der Präparationsmethode (mit dem Parameter α) sowie der Evolutionszeit T_{evol} .

Durch die Normierung der Relaxationskurven in Gleichung 4.4.10 ist die Intensität I unabhängig von der Präparationsmethode geworden, allerdings ist das Rauschen für verschiedene Präparationen nicht gleich groß. Dieses wird bei Alford et al. nicht berücksichtigt, da ihre Beschreibung nur die Sättigung ($\alpha = 0$) umfasst. Das Rauschen wird durch die Normierung mit einem Faktor

$$N \rightarrow \frac{1}{(1 + \alpha)} N \quad (4.4.13)$$

skaliert, wenn man einen Term $\left(\frac{\Delta B}{B_0}\right)^2$ vernachlässigt. Das relative SNR in Abhängigkeit von der Präparationsmethode ist folglich

$$\text{SNR}_{\text{rel}}(\alpha) = (1 + \alpha) \quad (4.4.14)$$

Damit hängt das relative SNR direkt von α ab. Für die Wahl der Evolutionszeit T_{evol} , die das SNR maximiert, ist das Maximum von Gleichung 4.4.11 zu bestimmen. Es befindet sich bei

$$T_{\text{evol, max}} = \frac{1}{r_d \Delta B} \operatorname{atanh} \left(\frac{r_d \Delta B}{R_1} \right) \quad (4.4.15)$$

Wie schon vorher kann auch hier wieder für die verwendeten Substanzen der Areatangens Hyperbolicus durch seine Kleinwinkelnäherung ersetzt werden, so dass sich die deutlich einfachere Form ergibt

$$T_{\text{evol, max}} \approx (R_1)^{-1} = T_1 \quad (4.4.16)$$

Das SNR wird also maximiert, wenn als Evolutionszeit genau der T_1 -Zeit der Probe entspricht. Gleichungen 4.4.15 und 4.4.16 stammen von Hoelscher et al. [47].

Wahl der optimalen Evolutionszeit

Die Wahl der Evolutionszeit mit der maximalen dreMR-Intensität ist durch Gleichung 4.4.16 gegeben. Dieses gilt natürlich nur für Bilder mit einer einzelnen dispersiven Substanz. Gibt es mehrere disperse Substanzen mit unterschiedlichen T_1 -Zeiten, so kann die Evolutionszeit nicht so gewählt werden, dass alle dreMR-Intensitäten maximiert werden. Hier muss eine Abwägung geschehen, welche Substanz ein besonders starkes Signal liefern soll.

Neben der Maximierung des Signals ist auch die T_1 -Wichtung des dreMR-Bildes zu berücksichtigen. Gleichung 4.4.11 beschreibt die dreMR-Intensität. Sie weist neben dem Term mit der Relaxations-Dispersion r_d auch einen Term mit T_1 -Wichtung auf. Dieses bedeutet, dass ein dreMR-Bild, das bei der Evolutionszeit $T_{\text{evol}} = T_1$ aufgenommen wird, eine relativ große T_1 -Wichtung aufweist. Es kann daher von Vorteil sein, eine kürzere Evolutionszeit zu wählen.

Das Signalverhältnis zweier dispersiver Substanzen A und B ist

$$V = \frac{I_A(t)}{I_B(t)} = \frac{M_{0A} r_{dA}}{M_{0B} r_{dB}} \cdot \exp(-[R_{1A} - R_{1B}] \cdot T_{\text{evol}}) \quad (4.4.17)$$

Man erkennt, dass das Verhältnis durch einen Exponentialterm abklingt und daher für lange Evolutionszeiten klein wird. Möchte man ein dreMR-Bild mit möglichst großem Signalverhältnis zwischen unterschiedlichen dispersiven Substanzen erhalten, ist die kürzeste Evolutionszeit zu wählen, die ein ausreichendes SNR bietet.

4.5 dreMR-Sequenz

Der vorherige Abschnitt zur Theorie der Signalbildung hat gezeigt, wie aus der Relaxation bei verschiedenen Feldstärken die Information über die Relaxationsdispersion gewonnen werden kann. Der folgende Abschnitt erklärt, wie man mit diesem Wissen eine konkrete dreMR-Bildgebungssequenz erstellt. Hierbei müssen viele perfekte Annahmen aus dem vorherigen Abschnitt gelockert werden und an die Beschränkungen der realen Bildgebung angepasst werden. Dazu werden alle Phasen aus dem Ablauf der Experimentes (siehe Abbildung 4.3.1) einzeln besprochen.

4.5.1 Magnetisierungspräparation

Der erste Schritt eines jeden dreMR-Experimentes ist die Magnetisierungspräparation. Grundsätzlich kann in dieser Phase jeder Anregungspuls zwischen 0° und 180° ausgespielt werden, allerdings sind nur die Sättigung (90°) und die Inversion (180°) sinnvolle Präparationen. Alle anderen Pulse erzeugen bei gleicher Messzeit ein schlechteres SNR.

Wahl der optimalen Präparation

Die Sättigung hat sich als beste Methode herausgestellt. Dieses liegt an zwei Gründen: Zum einen bietet sie ein besseres SNR/\sqrt{t} . Die Inversion dauert bei gleichem SNR mindestens $7/8$ länger als die Sättigung. Zum anderen ist die Sättigungsmethode robuster, weil bei der Berechnung der dreMR-Intensität nur zwei und nicht drei Bilder benötigt werden. Dieses reduziert die Anfälligkeit der dreMR-Bilder gegen systematische Fehler und Artefakte aus der Bildgebung. Die Details zum Vergleich der beiden Methoden und der Messdauer finden sich im Anhang in Abschnitt 11.2.2.

4.5.2 Schaltweise der Offset-Felder

Für die Schaltweise der Offset-Felder besteht eine beschränkte Anzahl an Variationsmöglichkeiten. Die Vorgabe, dass in einer gegebenen Evolutionszeit eine möglichst starke Relaxations-Dispersions-Wichtung erreicht werden soll, gibt vor, dass die Offset-Felder trapezförmig mit möglichst kurzen Rampzeiten ausgespielt werden. Die erreichbaren Schaltdauern und der maximale Feldhub sind durch die Hardware gegeben. Kompliziertere Formen des Offset-Feldes wie z.B. ein sinusförmiger Verlauf können mit der in dieser Arbeit vorgestellten Hardware nicht realisiert werden. Abschnitt 11.2.4 im Anhang diskutiert theoretisch einige mögliche Verläufe, die für andere Anwendungen außerhalb des Bereiches dreMR eingesetzt werden können. Im Folgenden wird immer von einem trapezförmigen Offset-Feld ausgegangen.

Eine Erweiterung der Schaltweise als Trapez ist die SEEPAGE (Spin echo entrapped perfusion image) Sequenz [10]. Sie besteht im Wesentlichen aus einem Zug von 180° Pulsen, der die Magnetisierung alternierend auf der positiven und negativen z -Achse hält. Es liegt die Idee nahe, dieses Verhalten mit einem alternierenden Offset-Feld zu kombinieren. Grundsätzlich kann aber gezeigt werden, dass eine solche SEEPAGE Präparation nicht mit den geforderten Kriterien für die Normierung (Gleichung 4.4.6) in Einklang zu bringen ist. Die genaue Argumentation findet sich im Anhang in Abschnitt 11.2.5.

Bei den dreMR-Experimenten reicht ein einzelnes Auslesem modul nicht aus, um das gesamte Bild aufzunehmen, sondern es werden nur eine oder wenige k -Raum Zeilen nach einem Offset-Feld aufgenommen, da sonst die T_2 -Wichtung zu groß wird. Die damit verbundenen langen Aufnahmezeiten (z.B. bei in-vivo Aufnahmen mehr als 30 min pro Bild) führen dazu, dass die Methode sehr anfällig gegen Veränderungen auf langer Zeitbasis wie durch Bewegung und Temperaturänderungen ist. Häufig sind diese Einflüsse nicht so groß, dass sie ein einzelnes Bild unbrauchbar machen, aber die Subtraktion zweier Bilder wird sehr fehlerbehaftet, da die Artefakte in den Bildern nicht gleich sind.

Bei einem Aufnahmeschema, bei dem zuerst komplett ein Bild und anschließend das zweite aufgenommen wird, ist jeder aufgenommene Punkt im k -Raum des zweiten Bildes genau die Aufnahmedauer eines Bildes „älter“ als sein Pendant im ersten k -Raum. Folglich ist auch der gemittelte Bewegungszustand des zweiten Bildes genau eine Aufnahmedauer älter. Um dieser Fehlerquelle entgegenzuwirken können die beiden Bilder verschachtelt aufgenommen werden, indem immer eine k -Raum Zeile mit positivem und eine Zeile mit negativem Offset-Feld aufgenommen werden. Hierdurch verlängert sich zwar die Aufnahmedauer jedes einzelnen Bildes, allerdings zeigen beide Bilder näherungsweise denselben Zeitpunkt. Der Bewegungszustand jedes Bildes wird nun über eine doppelt so lange Zeitspanne gemittelt, die gemittelten Bewegungszustände sind jedoch nur noch um ein TR in der Zeit verschoben. Hierdurch ergibt sich eine größere Anfälligkeit jedes Einzelbildes gegen Bewegung, doch die Artefakte sind in beiden Bildern annähernd gleich, so dass sie sich bei der Subtraktion der Bilder weitestgehend auslöschen. In-vivo Messungen an Mäusen haben gezeigt, dass die verschachtelte Aufnahmetechnik für langsame Bewegung robust funktioniert. Ein Beispiel ist im Anhang in Abschnitt 11.2.6 zu sehen.

4.5.3 Effektives Offset-Feld

Das effektive Offset-Feld beschreibt eine Korrektur, die die Effekte von endlich langen Rampzeiten des Offset-Feldes berücksichtigt. Bislang wurde immer angenommen, dass das Offset-Feld instantan an- und ausgeschaltet werden kann. In Realität sind die Rampzeiten zwar meist kurz gegenüber der Evolutionszeit, allerdings ist ihr Einfluss nicht vernachlässigbar. Die Erklärung des effektiven Offset-Feldes wurde aus Hoelscher et al. [47] übernommen.

Das effektive Offset-Feld ΔB_{eff} soll eine fiktive Feldstärke angeben, die bei einem Offset-Puls mit instantanen Rampen und einer Dauer von T_{evol} die gleiche Relaxation bewirkt, wie der echte Offset-Puls mit endlichen Rampzeiten und einer Stabilisierungsphase. Es folgt direkt aus dieser Definition, dass das effektive Offset-Feld immer kleiner als das nominelle Offset-Feld ($\Delta B_{\text{eff}} \leq \Delta B$) ist.

Eine exakte mathematische Beschreibung der Relaxation während eines trapezförmigen Offset-Pulses kann nur über die Integration von Gleichung 4.4.4 geschehen. Dieses Vorgehen führt aber zu keiner geschlossenen Form und gelingt nur numerisch. Als Alternative wird eine Näherung vorgestellt, die für die typischen Offset-Felder gute Vorhersagen liefert. Der Ansatz der Näherung ist es, den trapezförmigen

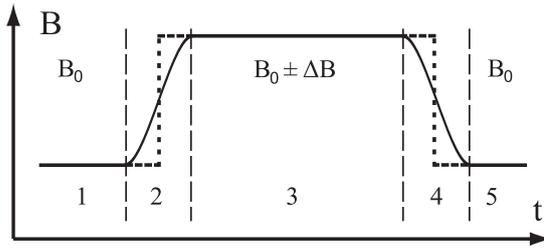


Abbildung 4.5.1: **Effektives Offset-Feld.** Die durchgezogene Linie zeigt den trapezförmigen Verlauf eines positiven Offset-Feldes. Für das effektive Offset-Feld werden die Rampen durch Rechteckfunktionen (gestrichelt) ersetzt.

Verlauf der Feldstärke durch eine Rechteckfunktion zu ersetzen. Dazu werden die Rampen aus Abbildung 4.3.1 in den Phasen (2) und (4) durch Stufenfunktionen zur halben Zeit der Rampe ersetzt. Aus dem Trapez mit Anstiegszeit t_2 , Plateauzeit t_3 und Abschaltzeit t_4 wird eine Rechteckfunktion mit der Dauer $t_2/2 + t_3 + t_4/2$. Abbildung 4.5.1 zeigt das echte Offset-Feld als durchgezogene Linie sowie das daraus abgeleitete effektive Offset-Feld als gestrichelte Linie.

Dieser Ansatz nimmt an, dass der Fehler der Relaxation in der ersten Hälfte der Rampe durch den Fehler in der zweiten Hälfte weitestgehend kompensiert wird. Im Fall des Anschaltens heißt dies, dass das fehlende Feld in der ersten Hälfte durch das zu große Feld in der zweiten Hälfte ausgeglichen wird. Für Rampzeiten viel kürzer als die T_1 -Zeit der Probe ist diese Annahme gerechtfertigt.

Das effektive Offset-Feld ΔB_{eff} wird durch das Verhältnis V

$$V = \frac{D_1}{D_2} = \frac{t_2/2 + t_3 + t_4/2}{t_2 + t_3 + t_4} \quad (4.5.1)$$

der Dauern der Rechteckfunktion D_1 und der Trapezfunktion D_2 bestimmt. Dieses Verhältnis gibt an, um wie viel das effektive Feld kleiner sein muss, wenn die Auswirkungen der Rampen berücksichtigt werden.

Zusätzlich muss noch beachtet werden, dass die Magnetisierung in der Stabilisierungsphase (5) bei B_0 mit der Standard-Relaxationsrate gegen die Standard-Gleichgewichtsmagnetisierung relaxiert. Hierdurch wird die in $M_{z\pm}$ enthaltene Information über die Relaxations-Dispersion verringert (wenn z.B. die Stabilisierungsphase sehr lang ist wird die Magnetisierung vollständig gegen M_0 relaxieren und somit seine Information über die Relaxations-Dispersion verlieren). Der Einfluss dieser Stabilisierungsphase ist groß, wenn die Magnetisierung noch weit von der Standard-Gleichgewichtsmagnetisierung entfernt ist und wird je kleiner desto näher sie ist. Hierdurch ergibt sich, dass zur Bestimmung der Relaxation in dieser Phase die vorherige Relaxation eine Rolle spielt. Es wird eine neue Relaxationskonstante

$$R'_1 = \left(\frac{1}{1 - e^{-R_1 T_{\text{evol}}}} \right) R_1 \quad (4.5.2)$$

eingeführt. Sie beschreibt wie stark sich die Stabilisierungsphase auf die Magnetisierung auswirkt. Der Parameter R'_1 hängt von der Evolutionszeit ab und ist viel größer als R_1 für $T_{\text{evol}} \ll R_1$ und konvergiert gegen R_1 für $T_{\text{evol}} \gg R_1$.

Verbindet man die Korrekturen aus den Gleichungen 4.5.1 und 4.5.2, so erhält man die Gleichung für das effektive Offset-Feld

$$\Delta B_{\text{eff}} = \Delta B \left[\frac{t_3 + \frac{t_2+t_4}{2}}{t_2 + t_3 + t_4} \right] \cdot e^{-R'_1 t_5} \quad (4.5.3)$$

Hierbei ist ΔB der Wert des nominellen Offset-Feld (der Wert während der Phase (4) mit konstantem Feld) und die Zeiten t_2 bis t_5 sind die Dauern der korrespondierenden Phasen aus Abbildung 4.3.1. Von nun an wird in allen dreMR-Berechnungen immer das effektive Feld benutzt.

Die eingeführte Korrektur wurde durch eine Simulation verifiziert. Die Relaxationskurve einer Substanz mit einer Relaxationszeit von 350 ms ohne Relaxations-Dispersion wurde für ein nominelles Offset-Feld von 90 mT nach Gleichungen 4.4.4 numerisch integriert. Die Form des Offset-Pulses ist ein Trapez

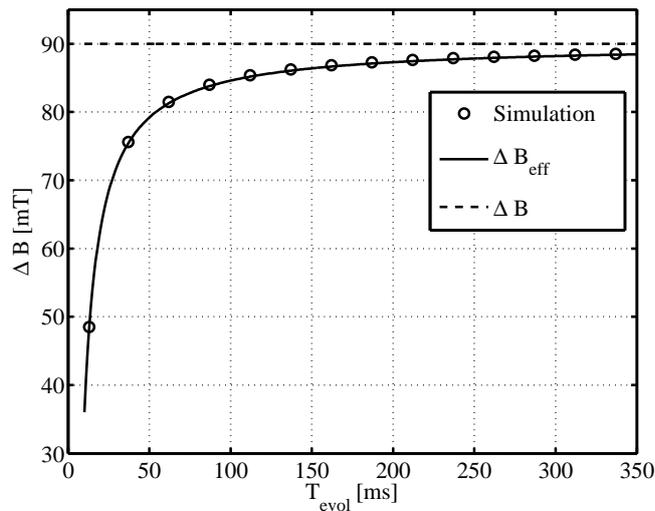


Abbildung 4.5.2: **Effektives Offset-Feld.** Die Grafik zeigt den Vergleich zwischen der Simulation (Kreise) für das effektive Offset-Feld und den nach Gleichung 4.5.3 berechneten Werten (durchgezogene Linie). Die gestrichelte Linie zeigt das nominelle Offset-Feld an.

mit den von der gebauten Spule realisierten Rampzeiten (8 ms für das Anschalten und 4 ms für das Abschalten). Die Stabilisierungsphase wird mit 10 ms angesetzt.

Die numerische Simulation wird für 14 verschiedene Evolutionszeiten zwischen 20 ms und 350 ms durchgeführt und liefert jeweils die Magnetisierung am Ende der Stabilisierungsphase (5). Hieraus wird ein Wert für ein Offset-Feld berechnet, das instantan geschaltet und über die gesamte Evolutionszeit konstant angelegt werden müsste, um die selbe Magnetisierung zu erhalten. Dieses entspricht der Definition des effektiven Offset-Feldes. In Abbildung 4.5.2 sind die erhaltenen Werte als Kreise markiert.

Als Vergleich zu der Simulation sind die Werte des effektiven Offset-Feldes nach Gleichung 4.5.3 als durchgehende Linie aufgetragen. Man erkennt eine gute Übereinstimmung zwischen der numerischen Simulation und den berechneten Werten, so dass die Näherung des effektiven Offset-Feldes nach Gleichung 4.5.3 als gerechtfertigt angesehen werden kann.

Die gestrichelte Linie gibt den nominellen Wert des Offset-Feldes von 90 mT an. Für sehr kurze Evolutionszeiten ist zu erkennen, dass das effektive Offset-Feld stark davon abweicht. Der Grund dafür ist, dass die Rampzeiten einen Großteil der Dauer des Offset-Pulses ausmachen. Für lange Evolutionszeiten nähert sich das effektive Feld einem Wert etwas kleiner als 90 mT. Hier spielen die Rampzeiten keine signifikante Rolle mehr; allerdings ist noch der Einfluss der Stabilisierungsphase zu bemerken, der dafür sorgt, dass die Werte leicht unter den nominellen 90 mT bleiben.

4.5.4 Wirbelstromkompensation - eDREAM

Wirbelströme sind ein Phänomen, das unausweichlich mit der MR Bildgebung verbunden ist und immer dann auftritt, wenn Magnetfelder geändert werden. Dieser Umstand wird durch das Faraday'sche Gesetz zur Induktion beschrieben. Es besagt, dass in einer Leiterschleife, die von einem sich ändernden magnetischen Fluss durchdrungen wird, eine Induktionsspannung entsteht, die proportional zu der Änderung des magnetischen Flusses ist. In einem MR Scanner befinden sich viele elektrisch leitende Komponenten wie z.B. der Kryostat, die tragende Struktur und supra- und normalleitende Spulen, in denen Wirbelströme erzeugt werden können, wenn Magnetfelder geschaltet werden. Diese Ströme bewirken zeitlich abklingende Magnetfelder, die sich mit dem B_0 -Feld und den Gradientenfeldern überlagern und die Homogenität, die Frequenzstabilität und den zeitlichen Verlauf der Gradienten negativ beeinflussen.

Bei dreMR wird ein starkes Magnetfeld im Inneren eines Scanners schnell an- und abgeschaltet. Aus diesem Grund werden dreMR-Experimente besonders stark von Wirbelströmen begleitet, so dass ihre Bildqualität fundamental von einer guten Kompensation abhängt.

Eine gängige Methode zu Kompensation von Wirbelstromfeldern bei Gradienten ist die waveform pre-

emphasis [31, 30, 6]. Hierbei wird der zeitliche Verlauf der Stromstärke in den Gradienten so verändert, dass die Summe von ausgespieltem Gradientenfeld und Wirbelstromfeld dem gewünschten Feld entspricht. Diese Methode ist allerdings sehr aufwendig und benötigt eine äußerst akkurat arbeitenden Hardware sowie eine genaue Steuerung.

Allgemeines

In einer Veröffentlichung von Hoelscher und Jakob [45] wird eine Alternative beschrieben, die sich eDREAM nennt. Das Akronym steht für *eddy current compensation by Dynamic REference phAse Modulation*. Der folgende Abschnitt ist aus dieser Veröffentlichung übernommen.

eDREAM ist deutlich einfacher zu realisieren als waveform pre-emphasis. Die Methode benötigt keine zusätzliche Hardware, stellt keine besonders hohen Anforderungen an die Stromversorgung des dreMR-Setups und kann komplett in die programmierte MR Sequenz implementiert werden. Sie funktioniert nur für Wirbelströme, die durch das Schalten des dreMR-Offset-Feldes entstehen und nicht zur Kompensation von Wirbelströmen beim Schalten von Gradienten. Der Grund für diese Limitierung ist, dass Offset-Felder räumlich homogene Wirbelstromfelder erzeugen, wogegen Gradienten zu Wirbelstromfeldern mit Gradienten führen.

Eine ähnliche Methode wurde bislang schon für spektroskopische MR-Messungen benutzt [21, 20]. Für die Bildgebung gibt es allerdings keine Anwendung der Wirbelstromkompensation durch dynamische Referenz-Phasen-Modulation, da bei der Bildgebung Wirbelstromfelder mit Gradienten zu kompensieren sind, die waveform pre-emphasis benötigen.

Ansatz

Die induzierten Wirbelströme erzeugen ein zeitlich exponentiell (möglicherweise multi-exponentiell) abklingendes Magnetfeld $B_{\text{eddy}}(t)$, das im Bereich der dreMR-Messung räumlich homogen ist und sich mit dem B_0 -Feld überlagert. Dieses führt zu einem zeitlich variierenden Offset der Larmorfrequenz. Das Problem eines variablen Offsets ist, dass dieser eine Verschiebung des FOVs in Lese- und Schicht-Kodierrichtung bewirkt und bei der Subtraktion zweier gegeneinander verschobener Bilder zu Artefakten führt. Auf die einzelnen Bilder haben die Verschiebungen des FOVs keinen sichtbaren Effekt, allerdings werden ihre Auswirkungen durch die Subtraktion stark betont. Eine Verschiebung in Phasenkodierrichtung gibt es nicht.

Die zeitlich variierende Larmorfrequenz lautet

$$\omega_{\text{lar}}(t) = \gamma (B_0 + B_{\text{eddy}}(t)) \quad (4.5.4)$$

Der Ansatz von eDREAM ist es, den Offset

$$\omega_{\text{off}}(t) = \omega_{\text{lar}}(t) - \omega_{\text{sr}} \stackrel{!}{=} 0 \quad (4.5.5)$$

zwischen der Larmorfrequenz $\omega_{\text{lar}}(t)$ und der System-Referenzfrequenz $\omega_{\text{sr}} = \gamma B_0$ (entspricht dem B_0 -Feld ohne Wirbelströme) während der gesamten Messung bei null zu halten. Dieses geschieht dadurch, dass die System-Referenzfrequenz ebenfalls mit der Zeit variiert: ω_{sr} geht in $\omega(t)$ über.

Das zeitliche Verhalten der Wirbelströme ist sehr gut vorhersagbar und kann für jeden Zeitpunkt während der gesamten Sequenz berechnet werden. Das dadurch gewonnene Wissen über den Offset der Larmorfrequenz kann genutzt werden, um die System-Referenzfrequenz immer genau um den Betrag zu erhöhen oder zu erniedrigen, den die Wirbelströme verursachen. Mit dieser zeitlichen Veränderung der System-Referenzfrequenz kann Gleichung 4.5.5 zu allen Zeitpunkten erfüllt werden. Zwar variieren nun beide Frequenzen — die Larmorfrequenz und die System-Referenzfrequenz — mit der Zeit, allerdings bleibt ihre Differenz bei null. Die Veränderung in den Absolutwerten spielt für die Bildgebung keine Rolle, denn sie ist normaler Weise im Bereich von 100 Hz und damit sehr viel kleiner als die Bandbreite aller RF-Komponenten in der Sende- und Empfangskette. Der verhinderte Offset ist hingegen von sehr

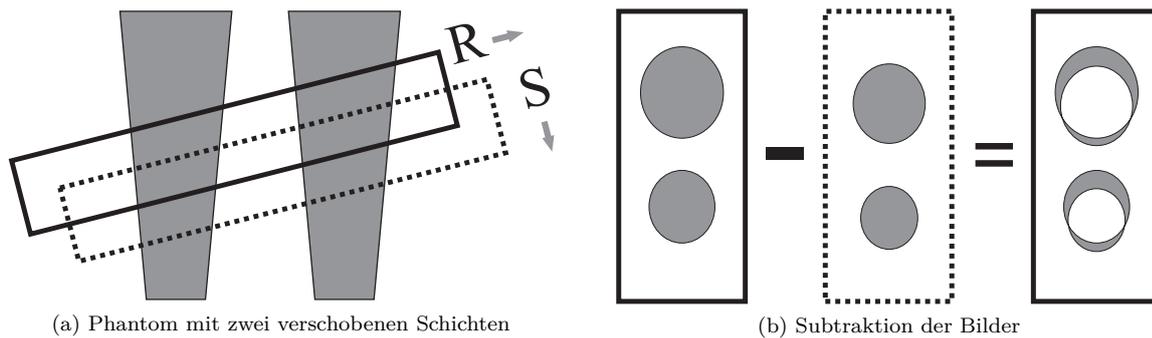


Abbildung 4.5.3: **Schema zu Subtraktionsartefakten.** (a) Ein Phantom mit konischen Röhren wird mit zwei verschiedenen FOVs aufgenommen. Die Verschiebung in Lesekodierrichtung (R) und Schichtselektionsrichtung (S) sind eingezeichnet. (b) Die beiden Bilder (Zuordnung über volle und gestrichelte Linien) werden von einander abgezogen und erzeugen Subtraktionsartefakte an den Kanten der Röhren.

großer Bedeutung, denn schon Differenzen von wenigen Hz können in dreMR-Experimenten zu starken Bildartefakten führen.

Subtraktionsartefakte

Ein unkompensierter Offset der Larmorfrequenz führt zu einer Verschiebung des FOVs. In Richtung des Lesegradientens ist die Verschiebung direkt über die Bandbreite der Datenaufnahme (in Hz/Pixel) gegeben; in die Richtung des Schichtselektionsgradientens bestimmen Gradientenstärke und Bandbreite des Anregungspulses die Verschiebung.

Die Stärke der Verschiebung des FOVs wird von den gewählten Parametern des Offset-Feldes bestimmt, da die Wirbelströme vom zeitlichen Verlauf des Offset-Feldes, seiner Stärke sowie seiner Polarität (positives oder negatives Feld) abhängen. Werden Bilder mit positivem und negativem Offset-Feld voneinander abgezogen, so haben diese verschiedene FOVs und produzieren Subtraktionsartefakte.

Abbildung 4.5.3 zeigt schematisch ein dreMR-Experiment, in dem sich das FOV verschoben hat. In diesem Fall sind die Substanzen in dem Phantom so gewählt dass sie keine Relaxations-Dispersion aufweisen (z.B. reines Wasser) und daher nach der Subtraktion keine Intensität vorhanden ist. Bild (a) zeigt ein Phantom mit zwei konischen Röhren. Die Bildgebungsschicht ist in einem leichten Winkel zu den Röhren gewählt. Das FOV des ersten Bildes ist mit der vollen Linie eingezeichnet. Durch die veränderten Wirbelströme während des zweiten Bildes verschiebt sich das FOV (gestrichelte Linie) entlang der Lesekodierrichtung (R) und der Schichtselektionsrichtung (S).

In (b) sind die resultierenden Bilder und deren Differenz zu sehen. Durch die volle und gestrichelte Linie ist die Zuordnung der Bilder und der FOVs gegeben. Die Positionen und die Größen der beiden Röhren sind in den Bildern unterschiedlich. In dem Differenzbild (zeigt den Betrag der Differenz) erkennt man halbmondförmige Subtraktionsartefakte an den Kanten der Röhren in die Lesekodierrichtung des Bildes.

Diese Artefakte werden als dreMR-Signal missinterpretiert, obwohl das Phantom keine dispersive Substanz erhält. Sie verfälschen damit massiv die Aussage des dreMR-Bildes. Häufig sind diese Subtraktionsartefakte deutlich größer als die dreMR-Intensität I , so dass sie das Bild dominieren und keine Unterscheidung zum echten dreMR-Signal zulassen.

Wirbelstromfelder

Abbildung 4.5.4 zeigt ein typisches dreMR-Experiment mit einem negativen Offset-Feld. Grafik (a) stellt dabei den Verlauf des B_0 -Feldes ohne Wirbelstromfelder mit den bekannten Phasen des dreMR-Experimentes dar. In (b) ist das daraus resultierende Wirbelstromfeld gezeigt. Während der Präparation (1) gibt es keine Wirbelströme. Die negative Rampe des Offset-Feldes (2) bewirkt ein Wirbelstromfeld, das

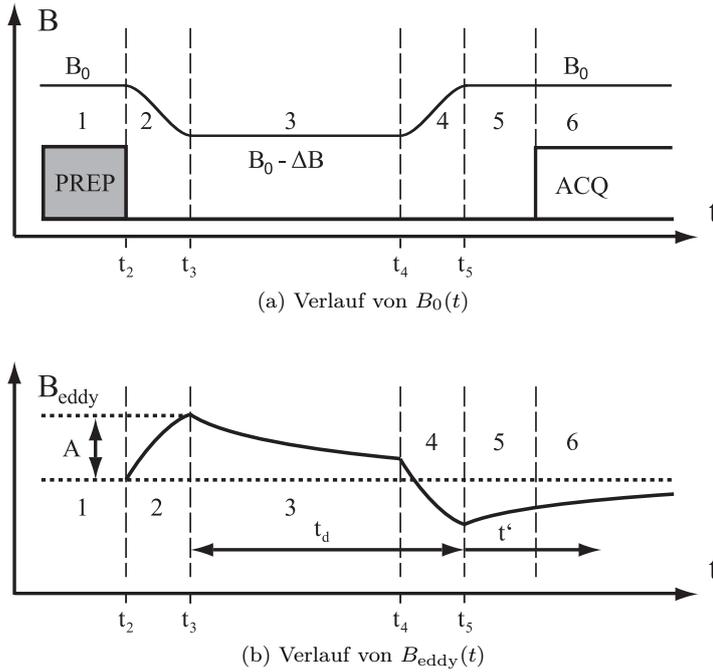


Abbildung 4.5.4: **Schema von dreMR mit Wirbelströmen.** (a) zeigt den Verlauf des B_0 -Feldes ohne Wirbelstromfelder. (b) zeigt das daraus resultierende Wirbelstromfeld. Während der Präparation (1) gibt es keine Wirbelströme. Die Rampe des Offset-Feldes (2) bewirkt ein Wirbelstromfeld; in Phase (3) klingt das Wirbelstromfeld ab. Die Rampe (4) bewirkt erneut Wirbelströme, die allerdings nun in die entgegengesetzte Richtung fließen, so dass das Wirbelstromfeld seine Polarität ändert. In Phase (5) und (6) klingt das Feld wieder ab.

der Änderung entgegen wirkt und sich daher positiv ausbildet. In Phase (3) verändert sich das Magnetfeld nicht, so dass das Wirbelstromfeld exponentiell abklingt. Die positive Rampe während des Ausschaltens des Offset-Feldes (4) bewirkt erneut Wirbelströme, die allerdings nun in die entgegengesetzte Richtung fließen, so dass das Wirbelstromfeld seine Polarität ändert. In Phase (5) und (6) klingt das Feld wieder ab. Die genaue Berechnung der Dynamik des Wirbelstromfeldes findet sich im Anhang in Abschnitt 11.2.7 und führt zu der Gleichung

$$B_{\text{eddy,ss}}(t') = -A \cdot \alpha(t_d) \cdot \beta(TR) \cdot \exp(-t'/\tau) \quad (4.5.6)$$

wobei t_d die Dauer des Offset-Feldes, t' die Zeit nach Beginn von Phase (5) und τ die Abklingkonstante der Wirbelströme ist. Die Faktoren A , $\alpha(t_d)$ und $\beta(TR)$ skalieren das Wirbelstromfeld in Abhängigkeit der Parameter des Offset-Feldes und des TRs.

Charakterisierung des Wirbelstromfeldes

Für die Kompensation der Wirbelströme müssen die Konstanten A und τ bekannt sein. Sie hängen von der Offset-Spule, der Stärke des Offset-Feldes und der Kopplung zum Scanner ab. Die weiteren Parameter $\alpha(t_d)$ und $\beta(TR)$ können dann für jedes Offset-Feld berechnet werden. Bei der Bestimmung der Konstanten wird das Wirbelstromfeld während der Phase (6) als Funktion der Parameter t' , TR oder t_d gemessen und dann mit Gleichung 4.5.6 gefittet. Dieses liefert die Werte für A und τ . Bei homogenen Wirbelstromfeldern ist es möglich, die Magnetfelder über die Beziehung

$$\omega_{\text{off}}(t') = \gamma B_{\text{eddy,ss}}(t') \quad (4.5.7)$$

zu messen, so dass nur ein Frequenz-Offset bestimmt werden muss. Eine ausführliche Beschreibung dieser Methodik zum Messen von Magnetfeldern findet sich bei Bartusek et al. [7] und Goodyear et al. [33].

Für das gebaute dreMR-Setup wurde das Wirbelstromfeld gemessen. Das Ergebnis ist in Abbildung 4.5.5 zu sehen. Das gemessene Wirbelstromfeld (in Hz nach Gleichung 4.5.7) ist als Funktion der Dauer des Offset-Feldes t_d aufgetragen (Kreuze mit Fehlerbalken). Je länger das Offset-Feld ist, desto stärker prägen sich die Wirbelströme aus. Der Fit liefert die Ergebnisse $A = \gamma^{-1} (59,8 \pm 0,6) \text{ Hz}$ und $\tau =$

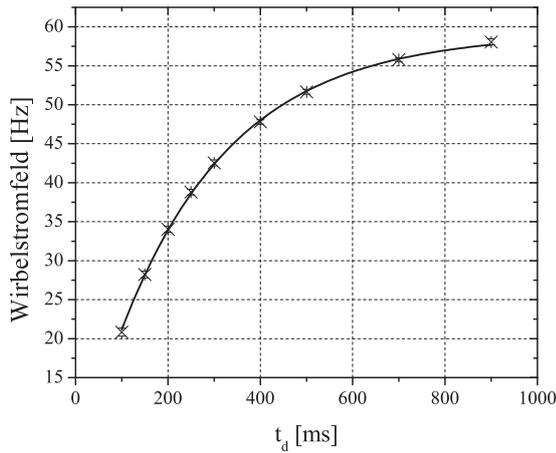


Abbildung 4.5.5: **Charakterisierung des Wirbelstromfeldes.** Die Grafik zeigt als Kreuze das gemessene Wirbelstromfeld (in Hz nach Gleichung 4.5.7) als Funktion der Dauer des Offset-Feldes t_d . Je länger das Offset-Feld ist, desto stärker prägen sich die Wirbelströme aus. Die Daten wurden durch Gleichung 11.2.18 gefittet, um die Konstanten A und τ zu erhalten.

(244 ± 5) ms. Das Bestimmtheitsmaß des Fits von 0,996 zeigt, dass die Wirbelströme gut als monoexponentiell angenommen werden können. Die Werte von τ und A sind für das vorgestellte dreMR-Setup Konstanten, da sich die Geometrie und die Stärke des Offset-Feldes nicht ändern. Wird eine andere Offset-Spule oder eine andere Stärke des Offset-Feldes benutzt, so müssen die Werte angepasst werden. A ist direkt proportional zu der Stärke des nominellen Offset-Feldes, so dass andere Feldstärken einfach zu berücksichtigen sind. τ hängt vom Streufeld der Offset-Spule ab und muss daher bei veränderter Geometrie erneut bestimmt werden.

Stufe 1: Frequenzjustage

eDREAM besteht aus einer zweistufigen Vorgehensweise, bei der die erste Stufe eine Kompensation während der dreMR-Sequenz darstellt und die zweite Stufe eine Nachverarbeitung des aufgenommenen k -Raums. Beide Stufen haben zum Ziel die eDREAM Bedingung 4.5.5 zu erfüllen und somit den Offset zwischen Larmor- und System-Referenzfrequenz auf null zu setzen.

Zu allen Zeitpunkten in der Messsequenz mit RF Interaktion (d.h. Senden und Empfangen) kann über Gleichung 4.5.6 der durch die Wirbelströme verursachte Frequenzoffset $\omega_{\text{off}}(t')$ berechnet werden. Dieser Offset muss von der System-Referenzfrequenz dadurch antizipiert werden, dass sie dynamisch geregelt wird. Eine Änderung der System-Referenzfrequenz wird bei modernen Frequenz-Synthesizern durch eine zeitabhängige Phase eingeführt. Die Momentanfrequenz ändert sich dabei um die zeitliche Ableitung dieser Phase. Die für eDREAM benötigte zeitabhängige Phase ist durch das folgende Integral gegeben

$$\Phi(t') = \int_0^{t'} \omega_{\text{off}}(t) dt \quad (4.5.8)$$

Für exponentiell abklingende Wirbelströme ist auch die Phase eine Exponentialfunktion. Diese Phase kann dem Frequenz-Synthesizer übergeben werden, so dass die System-Referenzfrequenz zu allen Zeiten während der Sequenz die eDREAM Bedingung erfüllt.

Abbildung 4.5.6 zeigt die Phase von eDREAM an dem Beispiel eines Spin Echos. Die Grafik umfasst nur den Teil (5) des dreMR-Schemas aus Abbildung 4.3.1. Auf der RF Achse besteht das Spin Echo aus einem 90° Puls, einem 180° Puls und einem Datenaufnahmefenster (ADC). Die Achse Φ_{norm} zeigt eine Phase von 90° für den Refokussierpuls, die die beiden Pulse im rotierenden Bezugssystem senkrecht aufeinander stehen lässt. Die Achse Φ_{korrr} zeigt die Summe aus der normalen Phase und der exponentiell abklingenden Phase für eDREAM. Sie korrigiert den durch die Wirbelströme entstehenden Offset in der Frequenz, denn ihre Ableitung ist wieder eine Exponentialfunktion und erhält gleichzeitig die Ausrichtung der Pulse im rotierenden Bezugssystem.

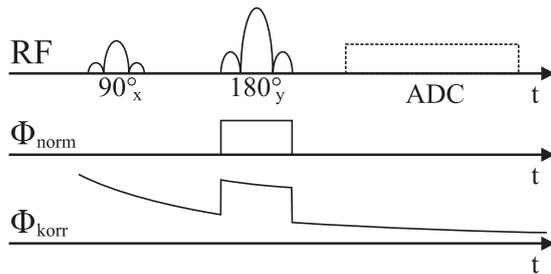


Abbildung 4.5.6: **eDREAM für ein Spin Echo**. Die Grafik zeigt nur die Phase (5) des dreMR-Schemas. Auf der RF Achse gibt es einen 90° Puls, einen 180° Puls und ein Datenaufnahmefenster (ADC). Die Achse Φ_{norm} zeigt die übliche Phase, um die beiden Pulse im rotierenden Bezugssystem senkrecht aufeinander stehen zu lassen. Die Achse Φ_{korr} zeigt die Summe aus normaler Phase und einer exponentiell abklingenden Phase für eDREAM.

Stufe 2: Nachverarbeitung

Die zweite Stufe ist als Nachverarbeitung nötig, da die erste Stufe unter bestimmten Umständen residuale Artefakte zurücklässt. Der Grund dafür ist, dass die Konstanten A und τ nur einmal bestimmt werden (die Messung ist sehr zeitaufwendig) und dann für alle folgenden Messungen benutzt werden. Dadurch dass die Offset-Spule für jedes dreMR-Experiment neu im Scanner positioniert wird und dass das Offset-Feld während einer Messung durch die Erwärmung der Spule leicht seine Stärke verändert, schwankt das Wirbelstromfeld von Tag zu Tag leicht. Dieser Einfluss kann durch die folgende Nachverarbeitung weitestgehend behoben werden.

Die Nachverarbeitung basiert auf der gleichen Idee wie die erste Stufe: der k -Raum wurde mit einem unkompenzierten Frequenz-Offset aufgenommen und enthält daher eine fehlerhafte Phase. Diese Phase kann eliminiert werden, indem der k -Raum mit der Inversen der fehlerhaften Phase multipliziert wird. Dieses ist in erster Näherung gleichwertig mit dem Aufnehmen der Daten bei der richtigen Frequenz. Multipliziert man den k -Raum z.B. mit einer linearen Phase, so kann ein konstanter Frequenz-Offset korrigiert werden. Dieser Zusammenhang ist als Fourier-Shift Theorem bekannt.

Die Nachverarbeitung hat aber zwei Beschränkungen: Sie kann retrospektiv nur die Verschiebung des FOVs in die Richtung des Lesegradientens korrigieren. Die Verschiebung in Richtung der Schichtauswahl kann nicht beseitigt werden. Zusätzlich ist die Multiplikation des k -Raumes mit einer Korrekturphase nicht exakt das gleiche wie die Veränderung der System-Referenzfrequenz bei der Aufnahme. Der Unterschied liegt darin, dass bei der Nachverarbeitung die Daten schon digitalisiert sind, so dass die Multiplikation Fourier Leakage [73] einführt. Dieses Phänomen führt zu einer verbreiterten und asymmetrischen Point-Spread-Funktion. Für kleine Korrekturen ist der Effekt zu vernachlässigen, für größere Korrekturen werden allerdings neue Subtraktionsartefakte erzeugt. Aus diesem Grund ist die Nachverarbeitung nur als Zusatz zu der ersten Stufe zu sehen und kann diese nicht ersetzen.

Ein Beispiel an einem Strukturphantom und ein in-vivo Beispiel für eDREAM finden sich im Anhang in Abschnitt 11.2.7.

4.5.5 Auslesemodule für die dreMR-Sequenz

Das Auslesemodule eines dreMR-Experimentes ist die Phase (6) des Schemas aus Abbildung 4.3.1. An dieser Stelle lässt sich grundsätzlich jedes beliebige Sequenzmodul zur Aufnahme des k -Raums nutzen, allerdings muss darauf geachtet werden, dass das Modul den Zustand der longitudinalen Magnetisierung nicht verfälscht. Diese Beschränkung schließt alle steady state Auslesemodule wie z.B. FLASH und True-FISP / balanced SSFP aus. Ebenfalls sind single shot Module wie EPI oder HASTE (die den gesamten k -Raum nach einer Anregung aufnehmen) eher ungeeignet, da sie besonders anfällig für Bildartefakte sind und damit bei der Auswertung zu Subtraktionsartefakten führen.

In dieser Arbeit wurden die drei Auslesemodule Spin Echo (SE), Multi Spin Echo (MSE) und Turbo Spin Echo (TSE) benutzt. Abschnitt 11.2.8 im Anhang diskutiert die Details der einzelnen Module in Hinblick auf dreMR-Bildgebung.

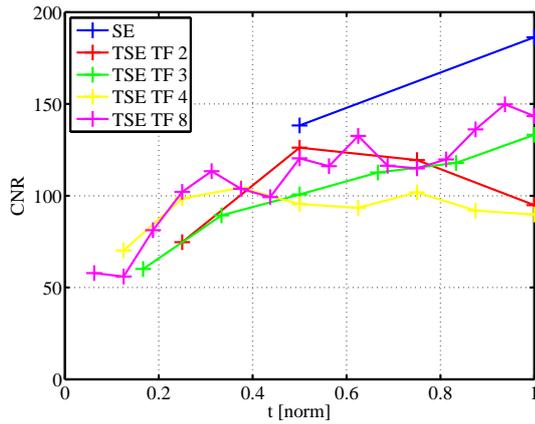


Abbildung 4.5.7: **CNR Vergleich zwischen SE und TSE.** Die blauen Daten zeigen das CNR für das SE. Es wurden eine Messung mit einer Mittelung (Dauer $t = 0,5$) und eine Messung mit zwei Mittelungen (Dauer $t = 1,0$) gemacht. Die weiteren Farben zeigen TSEs mit der verschiedenen Turbo Faktoren. Die rote Kurve zeigt z.B. einen Turbo Faktor von 2 mit Messungen von einer Mittelung ($t = 0,25$) bis vier Mittelungen ($t = 1,0$). Vergleicht man die CNR Werte bei einer festen Dauer t zwischen dem SE und den TSEs (mit entsprechend größerer Anzahl von Mittelungen), so ist zu erkennen, dass in allen Fällen das SE ein besseres CNR bietet.

Wahl des optimalen Auslesemoduls

Bei einem Vergleich zwischen SE und MSE ist immer das MSE vorzuziehen, denn das erste Echo im Echozug des MSEs wird exakt wie das SE aufgenommen. Aus diesem Grund umfasst ein MSE immer ein einfaches SE und enthält damit die Möglichkeit des „downgrade“ zum SE.

Das TSE liefert bei zentrischem reordering (Reihenfolge der Aufnahme der k -Raum-Zeilen) in einer vorgegebenen Messzeit im Vergleich zum SE und MSE das beste SNR. Bei dreMR-Bildern kommt es allerdings nicht nur auf das SNR, sondern auch auf das CNR (contrast to noise ratio) an. Das CNR berücksichtigt bei seiner Bestimmung nicht nur das Rauschen, sondern auch die Bildartefakte. Eine Untersuchung zum CNR bei verschiedenen Auslesemodulen wurde mit dem in Abbildung 11.2.10 (a) gezeigten Strukturphantom durchgeführt. Hierzu wurde ein dreMR-Bild mit einem SE (TF 1) und zwei Mittelungen (AV 2) aufgenommen. In der gleichen Messdauer (unter Vernachlässigung der Dauer des Phasenkorrekturscans) konnten TSEs mit TF 2 und AV 4, TF 3 und AV 6, TF 4 und AV 8 und TF 8 AV 16 aufgenommen werden (allgemein: AV/TF wurde konstant gehalten). Bei der Auswertung wurde jede Mittelung separat rekonstruiert und anschließend die kumulierte Summe gebildet.

Abbildung 4.5.7 zeigt das CNR aller Messungen als Funktion der Messzeit. Der Wert mit der geringsten Zeit ist dabei immer das erste ungemittelte Bild, der nächste Wert ist die Mittelung der ersten beiden Bilder und so weiter. Der Wert bei $t = 1$ ist die Mittelung aller Bilder. Das CNR ist dabei definiert als

$$\text{CNR} = \frac{\text{Signal}_{\text{disp}} - \text{Signal}_{\text{nicht disp}}}{\text{Signal}_{\text{nicht disp}}}$$

wobei $\text{Signal}_{\text{disp}}$ das Signal der dispersiven Substanz und $\text{Signal}_{\text{nicht disp}}$ das Signal aller nicht dispersiven Substanzen ist. Je größer die Artefakte sind, desto kleiner wird das CNR. Gehen die Artefakte gegen Null, so ist das $\text{Signal}_{\text{nicht disp}}$ nur noch Rauschen und das CNR geht in das SNR über.

Man erkennt in der Abbildung, dass das SE bei gleicher Messdauer dem TSE überlegen ist. Dieses ist ein klares Anzeichen dafür, dass die TSE Bilder von starken Artefakten dominiert werden. Als Resultat ergibt sich daher, dass das TSE ein besseres SNR, aber ein schlechteres CNR als das SE liefert. Hiermit lohnt sich der Einsatz des TSEs nur, wenn Messdauern angestrebt werden, die kürzer als eine ungemittelte Aufnahme durch ein SE sind. Bei allen anderen Messdauern, bei denen mindestens ein SE aufgenommen werden kann, ist das SE bzw. das MSE vorzuziehen. Abschnitt 11.2.9 im Anhang zeigt den Vergleich von SE und TSE dreMR-Bildern sowie deren Artefakte.

Kombiniert man all diese Erkenntnisse, so kristallisiert sich deutlich das MSE als beste Variante heraus. Die Bildqualität ist intrinsisch immer mindestens so gut wie beim SE. Im Vergleich zum TSE hat das MSE folgende Vorteile:

- Das Artefaktlevel ist geringer als beim TSE, da die Echos des Echozuges auf separate Bilder und nicht auf Segmente im k -Raum aufgeteilt werden.

- Die T_2 -Wichtung der späten Echos im Echozug führt zu keinem Auflösungsverlust / Blurring. Sie kann berechnet und in einem gewissen Rahmen korrigiert werden (siehe Abschnitt 11.2.10 im Anhang). Dieses ist bei einem TSE nicht möglich.
- Die Wahl des Turbo Faktors hat keinen direkten Einfluss auf die Bildqualität, vor allem führt ein zu groß gewählter Turbo Faktor zu keinen Einbußen. Späte Echos im Echozug, die nicht verwertet werden können, werden bei der Mittelung des MSEs einfach weggelassen. Dieses bedeutet, dass die Messung immer mit einem hohen Turbo Faktor durchgeführt werden kann und retrospektiv die Entscheidung gefällt wird, wie viele Echos zur Mittelung benutzt werden. Bei dem TSE ist dieses nicht möglich, denn ein retrospektives Verwerfen von Echos führt zu Lücken im k -Raum und wirkt sich damit sehr stark negativ auf die Bildqualität aus. Daher muss beim TSE vor der Messung klar sein, wie viele Echos aufgenommen werden können. Hierzu sind aber Informationen über die T_2 -Relaxationszeiten nötig, die normaler Weise nicht vorliegen.

Der Vorteil des TSEs gegenüber dem MSE ist eine leicht bessere SNR-Effizienz, allerdings kommt dieser Umstand durch das schlechtere CNR des TSEs in der Realität nicht zur Geltung.

4.5.6 Fettsättigung

Bei vielen klinischen Fragestellungen wird bei der Bildgebung eine Fettsättigung durchgeführt, die das Signal von Fett unterdrückt, da die Fettverteilung meist nicht von Interesse ist und sich durch die chemische Verschiebung von Fett Bildartefakte ergeben. Für dreMR-Messungen haben sich die Methoden zur Fettsättigung als nicht praktikabel herausgestellt. Zum einen kann das Fettsignal dadurch unterdrückt werden, dass eine Inversion Recovery Sequenz benutzt wird, die ihr Bild im Nulldurchgang von Fett aufnimmt. Dieses würde für dreMR bedeuten, dass die Inversion benutzt werden muss und dass die Evolutionszeit durch die T_1 -Zeit von Fett vorgegeben ist. Beide Limitierungen schränken die dreMR-Sequenz aber stark ein und führen zu suboptimalen Parametern. Eine zweite Möglichkeit zur Fettsättigung ist durch einen spektral selektiven Puls gegeben, der nur Fett sättigt. Zwar kann dieser ohne Probleme eingebaut werden, allerdings führt der Puls sehr leicht zu Subtraktionsartefakten, wenn z.B. die Wirbelstromkorrektur nicht perfekt funktioniert. Aus diesen Gründen ist bislang keine zuverlässige Fettsättigung möglich. Die Dixon Methode [23] wurde bislang nicht getestet, da bei ihr durch die Aufnahme mehrerer Bilder die Messzeit weiter ansteigt.

4.6 Quantitatives dreMR

Die bisher vorgestellten Methoden zur Erzeugung eines dreMR-Bildes führen immer zu einem Relaxations-Dispersions-gewichteten Kontrast. Neben der gesuchten Information über die Relaxations-Dispersion sind die Bilder mit einem Einfluss der Spindichte, der T_1 - und ggf. mit der T_2 -Relaxationszeit überlagert. Dieses Kapitel beschreibt Methoden zur quantitativen Bestimmung der Relaxations-Dispersion.

4.6.1 Methoden zur Bestimmung der Relaxations-Dispersion

Differentielle T_1 -Methode

Die Methode der differentiellen T_1 -Messung basiert auf der Idee, die R_1 -Relaxationskonstanten für erhöhtes und erniedrigtes B_0 -Feld separat zu messen. Hierzu wird einmal mit positivem Offset-Feld und einmal mit negativem Offset-Feld ein konventioneller T_1 -Fit durchgeführt. Die Differenz der beiden Werte führt dann direkt zu der Relaxations-Dispersion, indem durch das effektive Offset-Feld dividiert wird

$$r_d = \frac{R_{1+} - R_{1-}}{2 \cdot \Delta B_{\text{eff}}} \quad (4.6.1)$$

Diese Methode arbeitet direkt mit den Relaxationsraten, aber sie hat eine lange Messzeit zur Folge. Für eine zuverlässige Bestimmung der Relaxationskonstanten müssen jeweils mindestens fünf dreMR-Bilder

mit verschiedenen Evolutionszeiten aufgenommen werden. Aus diesen kann anschließend die exponentielle Relaxationskurve gefittet werden. Die Qualität des Fittes muss deutlich besser als der zu erwartende Unterschied in den Relaxationskonstanten sein. In der Praxis bedeutet dieses normaler Weise, dass der Fit die Relaxationskonstanten auf besser als ein Prozent genau bestimmen muss.

Ein Problem bei der Methode (vor allem für kurze Relaxationszeiten) ist, dass das effektive Offset-Feld nicht konstant ist. Gleichung 4.5.3 zeigt, dass das effektive Offset-Feld von der Evolutionszeit abhängt und daher den exponentiellen Verlauf der Relaxation etwas verändert. Bei der Auswertung muss daher berücksichtigt werden, dass für kurze Evolutionszeiten die Werte einen deutlich kleineren effektiven Feldhub erfahren haben als bei großen Evolutionszeiten und die Relaxationskurve keine perfekte Exponentialfunktion mehr darstellt.

Insgesamt hat sich die Methode als langwierig und unpraktisch herausgestellt, so dass die folgende Alternative der dreMR-Karte entwickelt wurde.

dreMR-Karte

Der Ansatz der dreMR-Karte ist es aus möglichst wenigen Messungen eine quantitative Bestimmung der Relaxations-Dispersion zu erhalten. Die Diskussion folgt in angepasster Form der Vorstellung von Hoelscher et al. [47]. Betrachtet man Gleichung 4.4.11 für dreMR-Intensität ($I(t) = 2 [M_0 e^{-R_1 t}] \sinh(r_d \Delta B_{\text{eff}} t)$), so ist zu sehen, dass der Term $[M_0 e^{-R_1 t}]$ in der Gleichung enthalten ist. Dieser Term stört die quantitative Bestimmung, denn die Größen M_0 und R_1 sind nicht bekannt.

Der erste Schritt zur dreMR-Karte ist es, die beiden aufgenommenen und normierten Bilder M_{z+n} und M_{z-n} zu addieren. Während die Subtraktion der Bilder hat nach Gleichung 4.4.11 zu der dreMR-Intensität $I(t)$ führt, ergibt die Addition der Bilder

$$\begin{aligned} M_{z+n}(t) + M_{z-n}(t) &= M_0 \cdot \left(1 - e^{-(R_1 + r_d \Delta B_{\text{eff}})t}\right) + M_0 \cdot \left(1 - e^{-(R_1 - r_d \Delta B_{\text{eff}})t}\right) \\ &= 2M_0 [1 - e^{-R_1 t} \cosh(r_d \Delta B_{\text{eff}} t)] \end{aligned} \quad (4.6.2)$$

Diese Gleichung kann so umgeformt werden, dass man eine Substitution für den ungewünschten Term $[M_0 e^{-R_1 t}]$ findet

$$M_0 e^{-R_1 t} = \frac{2M_0 - (M_{z+n}(t) + M_{z-n}(t))}{2 \cosh(r_d \Delta B_{\text{eff}} t)} \quad (4.6.3)$$

Setzt man diese Gleichung in Gleichung 4.4.11 für die dreMR-Intensität ein, so erhält man

$$\begin{aligned} I(t) = M_{z+n}(t) - M_{z-n}(t) &= 2 \cdot \frac{2M_0 - (M_{z+n}(t) + M_{z-n}(t))}{2 \cosh(r_d \Delta B_{\text{eff}} t)} \cdot \sinh(r_d \Delta B_{\text{eff}} t) \\ &= [2M_0 - (M_{z+n}(t) + M_{z-n}(t))] \tanh(r_d \Delta B_{\text{eff}} t) \end{aligned} \quad (4.6.4)$$

Der ungewünschte Term konnte eliminiert werden. Zwar enthält diese Gleichung immer noch die Größe M_0 , allerdings ist die Größe R_1 nicht mehr enthalten. Eine weitere Elimination von M_0 ist nicht möglich, da hierfür nicht genügend Daten bekannt sind. Zur Bestimmung der Relaxations-Dispersion wird daher zusätzlich zu den Bildern M_{z+n} und M_{z-n} noch ein M_0 -Bild benötigt, um alle Unbekannten in Gleichung 4.6.4 zu eliminieren. Dieses stellt einen großen Vorteil gegenüber der differentiellen T_1 -Methode dar, denn es müssen deutlich weniger Messungen gemacht werden (drei Bilder gegen mindestens zwei mal fünf Bilder).

Gleichung 4.6.4 könnte direkt nach der Relaxations-Dispersion r_d aufgelöst werden, allerdings zeigt sich später, dass es von Vorteil ist, zuerst eine neue Funktion $C(t) = r_d \cdot t$ einzuführen. Sie ergibt sich aus Gleichung 4.6.4 zu

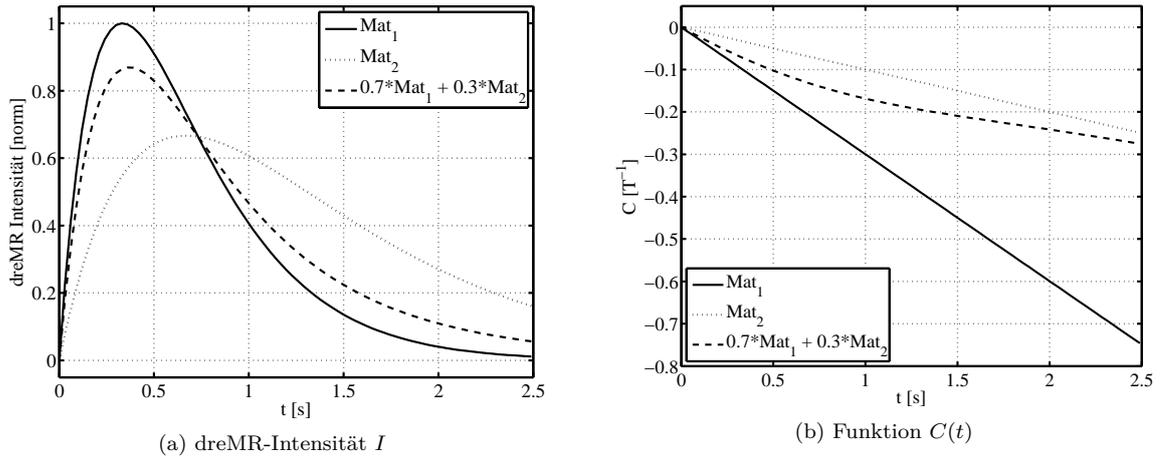


Abbildung 4.6.1: **dreMR-Quantifizierung.** (a) Die dreMR-Intensität für reine Substanzen (durchgezogen und gepunktet) zeigen den bekannten Verlauf. Für ein Voxel mit Partial Volume Effekt (gestrichelt) ergibt sich die Intensität als gewichtete Summe der Intensitäten der einzelnen Kompartimente. (b) Bestimmt man die Relaxations-Dispersion mit Hilfe der Gleichung 4.6.6, so ergeben sich bei den reinen Substanzen (durchgezogen und gepunktet) Ursprungsgeraden mit der Steigung r_d (r_d ist negativ), bei dem Voxel mit Partial Volume Effekt (gestrichelt) aber eine Kurve.

$$C(t) = r_d \cdot t = \frac{1}{\Delta B_{\text{eff}}} \operatorname{atanh} \left(\frac{M_{z+n}(t) - M_{z-n}(t)}{2M_0 - [M_{z+n}(t) + M_{z-n}(t)]} \right) \quad (4.6.5)$$

Wie schon vorher kann auch hier der Areatangens Hyperbolicus durch die Kleinwinkelnäherung beschrieben werden

$$C(t) = r_d \cdot t \approx \frac{1}{\Delta B_{\text{eff}}} \frac{M_{z+n}(t) - M_{z-n}(t)}{2M_0 - [M_{z+n}(t) + M_{z-n}(t)]} \quad (4.6.6)$$

Die Funktion $C(t) = r_d \cdot t$ stellt eine Ursprungsgerade dar, deren Steigung die Relaxations-Dispersion ist. Um die Steigung zu erhalten braucht man einen einzelnen Datenpunkt zu einer bestimmten Evolutionszeit $t = T_{\text{evol}}$. Hierzu benötigt man die Bilder $M_{z+n}(T_{\text{evol}})$ und $M_{z-n}(T_{\text{evol}})$, d.h. genau die gleichen Bilder wie zur Berechnung eines dreMR-Bildes. Zusätzlich braucht man noch ein M_0 -Bild (bei dem Standardfeld B_0). Insgesamt müssen daher drei Bilder aufgenommen werden.

Abbildung 4.6.1 zeigt in durchgezogen ($R_1 = 3 \text{ s}^{-1}$ und $r_d = -0,3 (\text{s T})^{-1}$) und gepunktet ($R_1 = 1,5 \text{ s}^{-1}$ und $r_d = -0,1 (\text{s T})^{-1}$) zwei Beispiele. Die Grafik (a) zeigt den gewohnten Verlauf der dreMR-Intensität I . In gestrichelt ist der Verlauf für den Fall des weiter unten diskutierten Partial Volume Effekt gezeigt. Grafik (b) stellt die Funktion $C(t)$ dar, die nach Gleichung 4.6.6 berechnet wurde. Die Graphen stellen zwei Ursprungsgeraden mit der Steigung r_d (r_d ist negativ) dar. Die gestrichelte Kurve wird im nächsten Abschnitt erklärt.

Der Grund für die etwas ungewöhnliche Art der Bestimmung über die Steigung der Geraden $C(t)$ ist, dass systematische Fehler in der Messung besser erkannt und berücksichtigt werden können. Durch z.B. eine imperfekte Sättigung ergibt sich hauptsächlich ein von Null verschiedener y -Achsen-Abschnitt, aber nur eine kleine Änderung der Steigung. Somit können mehrere Punkte auf der Geraden gemessen werden, um die Steigung ohne größeren Fehler zu bestimmen.

4.6.2 Einfluss des Partial Volume Effektes

Ein großes Problem der quantitativen dreMR-Methoden ergibt sich durch den Partial Volume Effekt. Dieser Effekt beschreibt eine Situation, bei der in einem Voxel mehr als ein Kompartiment mit verschiedenen Substanzen vorhanden ist. Dieses ist z.B. bei Gewebe häufig der Fall, denn die Strukturen sind im Normalfall deutlich kleiner als die räumliche Auflösung der Messung. Das Signal bei dem Partial Volume Effekt ergibt sich als die mit der Spindichte gewichtete Summe der Signal der einzelnen Kompartimente. Haben die Substanzen in den Kompartimenten verschiedene Relaxationszeiten, so entsteht ein multi-exponentieller Verlauf des Signals.

Für die Bestimmung von Relaxationszeiten mittels der differentiellen Methode mit bei dem Partial Volume Effekt kann bei guten Messdaten (d.h. mindestens so viele Messpunkte wie Fitparameter, sehr großes SNR und eine ausreichende Verteilung der Messdaten über die zeitliche Dynamik des Signals) ein multi-exponentieller T_1 -Fit durchgeführt werden, der die Signale der einzelnen Kompartimente trennt. In der Praxis sind die Messdaten häufig zu verrauscht, als dass dieses Verfahren robust funktionieren kann. Ein großes Problem ist, dass die gefitteten Relaxationsraten stark davon abhängen, wie der Fit die relativen Signalstärken der Kompartimente zueinander bestimmt. Weichen die relativen Anteile der Signale nur ein wenig von den echten Anteilen ab, so ändern sich die gefitteten Relaxationskonstanten stark. Dieses ist eine besonders schlechte Ausgangssituation für die Methode der differentiellen T_1 -Messung und führt zu großen Fehlern.

Bei der Bestimmung der dreMR-Karte ergeben sich ebenfalls Schwierigkeiten. Im Gegensatz zu der dreMR-Intensität ist die Berechnung der Funktion $C(t)$ keine lineare Abbildung, d.h. das Anwenden von $C(t)$ auf eine Summe von Signalen ist nicht gleich der Summe von einzeln angewendeten Funktionen ($C(\text{Mat}_1 + \text{Mat}_2) \neq C(\text{Mat}_1) + C(\text{Mat}_2)$).

Wertet man die gemessenen Daten nach Gleichung 4.6.6 aus, so ist das Ergebnis bei Voxeln mit dem Partial Volume Effekt keine Gerade mehr. Abbildung 4.6.1 verdeutlicht dieses an einem Beispiel. Die Grafik (a) zeigt in durchgezogenen ($R_1 = 3 \text{ s}^{-1}$ und $r_d = -0,3 (\text{sT})^{-1}$) und gepunktet ($R_1 = 1,5 \text{ s}^{-1}$ und $r_d = -0,1 (\text{sT})^{-1}$) zwei reine Substanzen und in gestrichelt die Summe beider Substanzen in einem Verhältnis von 7:3. Die dreMR-Intensität ergibt sich als die gewichtete Summe der Intensitäten der einzelnen Kompartimente. Grafik (b) zeigt die nach Gleichung 4.6.6 berechnete Funktion $C(t)$. Der gestrichelte Graph ist keine Ursprungsgerade, sondern eine Kurve, die zwischen den Geraden der beiden Kompartimente liegt. Hier ist die Relaxations-Dispersion nicht mehr mittels der Steigung zu bestimmen.

Eine Möglichkeit ist es, die deutlich kompliziertere Funktion für $C(t)$ für mehrere Kompartimente aufzustellen und dann mit genügend Datenpunkten zu fitten. Dieses setzt allerdings sehr rauscharme Daten sowie Kenntnis über die Anzahl der Kompartimente voraus. Eine weitere Möglichkeit ist, es aus der gestrichelten Kurve eine mittlere Steigung zu bestimmen. Diese würde auf jeden Fall zwischen den Steigungen der beiden einzelnen Kompartimente liegen und stellt daher eine „mittlere“ Relaxations-Dispersion des Gewebes dar. Für die Praxis ist dieses sicherlich die einfachere und robustere Methode zur Quantifizierung.

4.6.3 Bestimmung der Konzentration von Kontrastmitteln

Aus der quantitativen Relaxations-Dispersion kann die Konzentration von Kontrastmitteln bestimmt werden. Die Diskussion folgt in angepasster Form der Vorstellung von Hoelscher et al. [47]. Für die Bestimmung macht man sich zu Nutzen, dass die gemessene Relaxationskonstante $R_{1,\text{mess}}$ für eine Substanz mit Kontrastmittel linear von der Konzentration c abhängt (siehe z.B. Fatin-Rouge et al. [26])

$$R_{1,\text{mess}} = R_{1,\text{ohne KM}} + c \cdot \hat{R}_{1,\text{KM}} \quad (4.6.7)$$

Hierbei ist $R_{1,\text{ohne KM}}$ die Relaxationskonstante der Substanz ohne Kontrastmittel und $\hat{R}_{1,\text{KM}}$ die Relaxivität des Kontrastmittels (wird üblicherweise in der Einheit $(\text{s mM})^{-1}$ angegeben). Betrachtet man den gleichen Zusammenhang nun nicht für die Relaxationsraten, sondern für die Relaxations-Dispersion, so ergibt sich für die gemessene Relaxations-Dispersion $r_{d,\text{mess}}$ von nicht dispersiven Substanzen mit

Kontrastmitteln eine direkte Proportionalität zu der Konzentration

$$r_{d,\text{mess}} = \frac{d}{dB} R_{1,\text{mess}} = c \cdot \hat{r}_{d,\text{KM}} \quad (4.6.8)$$

Die Relaxivitäts-Dispersion

$$\hat{r}_{d,\text{KM}} = \frac{d}{dB} \hat{R}_{1,\text{KM}} \quad (4.6.9)$$

ist dabei eine Kontrastmittel abhängige Konstante. Sie kann zwar leicht von der chemischen Umgebung abhängen, ist aber in einem bestimmten Gewebe/Lösungsmittel immer gleich. Wurde sie für ein Kontrastmittel einmal bestimmt, kann aus der gemessenen Relaxations-Dispersion $r_{d,\text{mess}}$ direkt die Konzentration bestimmt werden.

$$c = \frac{r_{d,\text{mess}}}{\hat{r}_{d,\text{KM}}} \quad (4.6.10)$$

Grundsätzlich kann die Konzentration sowohl über die Relaxationsraten als auch über die Relaxations-Dispersion bestimmt werden. Für die Relaxations-Dispersions-Bestimmung mittels dreMR-Karten muss nur der Parameter $r_{d,\text{mess}}$ gemessen werden. Dieses unterscheidet die Methode von der klassischen Konzentrationsbestimmung, welche Gleichung 4.6.7 benutzt. Hier gibt es zwei unbekannte Größen, so dass zwingend immer eine Messung vor und eine nach Kontrastmittelgabe (pre- und post-contrast) durchgeführt werden muss. Die auf dreMR-basierende Methode benötigt nur die Messung nach Kontrastmittelgabe (post-contrast). In der Praxis bedeutet diese Reduzierung auf eine einzelne Messung eine Vereinfachung des Experimentes und eine Reduktion von systematischen Fehlern. Diese treten häufig dadurch auf, dass zwischen pre- und post-contrast größere Zeitspannen liegen, in denen andere Effekte wie z.B. Bewegung, Metabolismus oder Temperaturänderungen die Messungen verfälschen.

4.7 Zusammenfassung

Das Kapitel stellt die Theorie zu den dreMR-Experimenten dar und erklärt dabei, wie die Relaxation während der Experimente mathematisch zu beschreiben ist. Auf diesem Wissen aufbauend können die Messequenz und Auswertemethoden für die verschiedenen dreMR-Experimente bestimmt werden. Dazu gehören vor allem die Wahl der Präparationsmethode, die Normierung der Messdaten, das effektive Offset-Feld und schließlich die Berechnung der dreMR-Intensität. Im Falle von Wirbelströmen ist während des Experiments sowie bei der Auswertung eine Kompensation durchzuführen. Für das Auslesemodul der Messung hat sich ein Multi Spin-Echo als beste Lösung herausgestellt. Aus dreMR-Experimenten mit mehreren Messungen kann der Parameter der Relaxations-Dispersion quantitativ bestimmt werden, so dass daraus z.B. die Konzentrationen von Kontrastmitteln berechnet werden können.

Kapitel 5

Konstruktion des dreMR-Setups

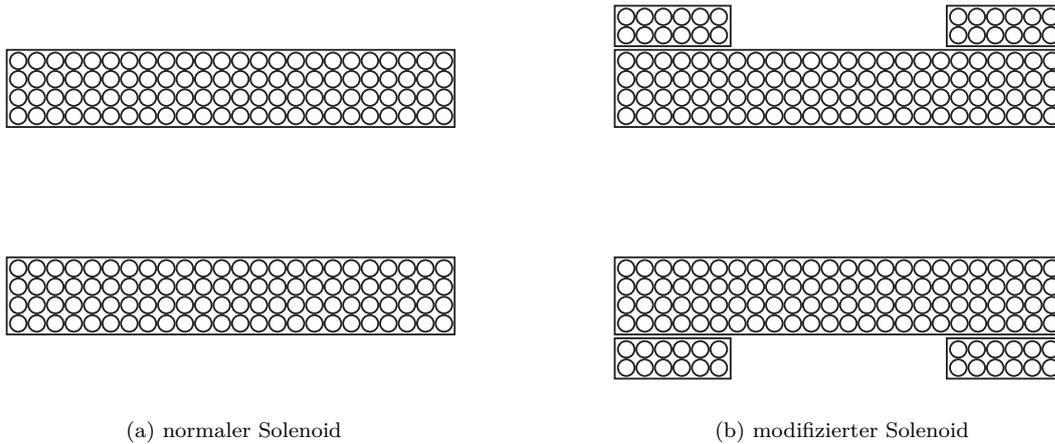
Das folgende Kapitel beschreibt die Konstruktion des dreMR-Setups. Die Herausforderung bei einem dreMR-Setup ist es, ein möglichst großes Offset-Feld zu erzeugen, das schnell geschaltet werden kann und den Bildgebungsprozess so wenig wie möglich stört. Das Kapitel vermittelt die theoretischen Vorüberlegungen zur Konstruktion, die Optimierung der einzelnen Komponenten und die Charakterisierung des gebauten Setups. Das gesamte Setup besteht aus den drei Komponenten Offset-Spule, Stromversorgung und Software.

Ein gewisser Teil der zur Konstruktion benötigten Theorie ist bereits aus dem Feld des Spulenbaus bekannt und kann in Literatur zum Gradientenbau und zu FFC Relaxometern gefunden werden. Dennoch stellt die Konstruktion eines dreMR-Setups neue Anforderungen und benötigt einen Transfer des Wissens auf die neuen Gegebenheiten. Es gibt viele Details, die für die Konstruktion der Hardware wichtig sind, aber für das generelle Verständnis dieser Arbeit nicht benötigt werden. Auch hier werden aus diesem Grund einige Details in den Anhang der Arbeit ausgelagert.

5.1 Konstruktion der B_0 -Offset-Spule

Der Bau einer Offset-Spule für das Magnetfeld B_0 ist eine Aufgabe, bei der sehr viele Eigenschaften der Spule berücksichtigt und optimiert werden müssen. Diese Eigenschaften umfassen die Geometrie der Spule, die verwendeten Materialien, die elektrischen Eigenschaften und das Herstellungsverfahren. Häufig führt die Optimierung einer dieser Eigenschaften zu Einbußen bei anderen Größen, so dass eine gute Spule immer einen Kompromiss darstellt. Im Allgemeinen gilt es folgende Ansprüche an die Spule zu vereinen:

- geringe Verlustleistung (geringer ohmscher Widerstand)
- hoher Feldhub
- großes Probenvolumen
- hohe Homogenität des Magnetfeldes
- kurze Schaltzeiten (große Flankensteilheit)
- gute Abschirmung des Magnetfeldes außerhalb der Offset-Spule
- Spannungen und Ströme in realisierbaren Größenordnungen
- konstruktionstechnisch realisierbar (mit angemessenem Aufwand zu bauen)



(a) normaler Solenoid

(b) modifizierter Solenoid

Abbildung 5.1.1: **Normaler und modifizierter Solenoid.** Im Vergleich zu dem normalen Solenoid (a) wird bei dem modifizierten Solenoid (b) eine Korrekturspule über die Enden der Spule gewickelt, die die Homogenität des Feldes deutlich erhöht.

Ein optimaler Kompromiss aus all diesen Ansprüchen kann nicht durch ein rechnerisches Optimierungsverfahren gefunden werden, da die Parameter zu verschiedene Einflüsse auf die Eigenschaften der Spule haben. Es ist daher notwendig, die Anzahl der Variationsmöglichkeiten deutlich einzuschränken, um ein weniger komplexes System zu erhalten. Aus diesem Grund sollen im Folgenden für viele der Parameter Werte bzw. Wertebereiche festgelegt werden.

5.1.1 Anforderungen an die Offset-Spule

Geometrie und Homogenität

Eine der wichtigsten Entscheidungen beim Spulenbau ist die grundlegende Geometrie der Spule. Für ein homogenes Feld gibt es viele verschiedene Ansätze. Die bekanntesten darunter sind Solenoiden, Helmholtz-Spulen, Halbach-Zylinder und U-Magneten. Viele davon können aber im Vorhinein ausgeschlossen werden. Alle Elektromagneten, die mit einem metallischen Kern arbeiten, sind für dreMR ungeeignet, denn ihr Kernmaterial würde im B_0 -Feld in Sättigung gehen und zu lange Schaltzeiten erzeugen. Unter den anderen Geometrien hat sich herausgestellt, dass der Solenoid die beste Ausgangsform ist [67, 27, 32]. Ein Solenoid ist eine Spule, bei der die Leitungen in einer Zylinderform angeordnet sind.

Ein einfacher Solenoid erzeugt ein sehr effizientes Feld, d.h. er weist bei einem gegebenen Probevolumen geringe thermische Verluste auf und liefert kurze Schaltzeiten. Zusätzlich ist er relativ leicht zu bauen, da die Geometrie gut aus Drähten zu wickeln ist. Sein größter Nachteil ist, dass in der Standardgeometrie sein Feld sehr inhomogen ist. Es bietet sich daher an einen Solenoid so zu modifizieren, dass er einen größeren Homogenitätsbereich aufweist.

In einem normalen Solenoid (vergleiche Abbildung 5.1.1 (a)) ist die Stromdichte in der gesamten Wicklung konstant, d.h. an allen Stellen fließt der gleiche Strom durch einen bestimmten Querschnitt. Dieses führt dazu, dass das Magnetfeld im Isozentrum ein Maximum hat und entlang der Symmetrieachse zum Rand hin abfällt. Diesem Umstand kann man entgegenwirken, in dem man entweder die Stromdichte am Rand der Spule erhöht (z.B. durch einen variablen Durchmesser der Stromleitungen [84, 67]), oder am Rand der Spule mehr Windungen platziert. Die Lösung mit dem variablen Durchmesser der Leiter erzeugt die besseren Resultate, erhöht aber den Aufwand der Konstruktion enorm. Die Stromleitungen können bei dieser Methode nicht mehr aus einfachen Drähten gewickelt werden, sondern müssen gefräst werden.

Die zweite Möglichkeit lässt sich deutlich einfacher realisieren. Hierbei wird über einen Solenoid eine zweite Korrekturspule, die in etwa wie eine Helmholtz-Spule aussieht, gewickelt. Diese Geometrie ist in

Abbildung 5.1.1 (b) gezeigt. Es stellt sich heraus, dass die Korrekturspule einer auseinander gezogenen Helmholtz-Spule entsprechen muss. Der Grund dafür ist Folgender: Führt man eine Taylorentwicklung des Magnetfelds eines normalen Solenoids entlang der Symmetrieachse um den Mittelpunkt der Spule durch, so ergibt sich, dass die dominierende störende Ordnung quadratischer Natur ist. Um das Feld im Zentrum der Spule homogener zu gestalten, muss demnach diese quadratische Ordnung des Feldverlaufes beseitigt werden. Dieses kann man realisieren, in dem man zu dem Feld ein Korrekturfeld (von der Korrekturspule) addiert, das in seiner Taylorentwicklung einen gleich großen negativen Betrag in der quadratischen Ordnung besitzt. In anderen Worten: Man benötigt eine Korrekturspule, deren Feld im Zentrum ein lokales Minimum mit der entgegen gesetzten Krümmung besitzt. Die Summe dieser beiden Felder wird nun von einem Störterm 4. Ordnung dominiert. Auseinander gezogene Helmholtz-Spulen besitzen genau dieses lokale Minimum und können daher gut als Korrekturspule verwendet werden.

An dieser Stelle stellt sich grundsätzlich die Frage, wie homogen das Offset-Feld sein muss. Wenn in der MR die Rede von Homogenität ist, dann wird häufig an die Homogenität des B_0 -Feldes gedacht, die im Bereich von wenigen ppm oder darunter liegt. Im Gegensatz dazu darf bei der Konstruktion der Offset-Spule das Feld weit weniger homogen sein. Der Grund für die unterschiedlich hohen Anforderungen ist folgender. Ein B_0 -Feld muss so homogen sein, dass innerhalb von üblichen Echozeiten die Magnetisierung in der Transversalebene keine störend große Dephasierung erfährt. Durch die sehr hohe Larmorfrequenz der klinischen Feldstärken ergibt sich die Notwendigkeit der großen Homogenität. Bei dreMR-Experimenten hingegen verweilt die Magnetisierung während der gesamten Zeit, in der das Offset-Feld ausgespielt wird, auf der longitudinalen Achse. Diese Magnetisierung erfährt keine Dephasierung, so dass sich die Anforderungen an die Homogenität durch andere Umstände ergeben.

Sie wird viel mehr aus der Notwendigkeit der Normalisierung bei der dreMR-Auswertung gegeben (siehe Abschnitt 4.4.2). In der dreMR-Theorie wird angenommen, dass der Feldhub über den gesamten Probenbereich gleich ist, so dass die Normierung global für das gesamte Bild durchgeführt werden kann. Diese Annahme ist nur bei ausreichender Homogenität erfüllt. Der relative Fehler durch Inhomogenitäten lässt sich über

$$F = \frac{B_{\text{inh}}}{B_0 - \Delta B} \quad (5.1.1)$$

abschätzen, wenn man für B_{inh} die Inhomogenität der Offset-Spule einsetzt. Bei einem Feldhub von $\Delta B = 100 \text{ mT}$, $B_0 = 1,5 \text{ T}$ und einer Homogenität von $3\% = 3 \text{ mT}$ erhält man einen Fehler von 0.21% in aufgenommenen Bildern. Dieses ist akzeptabel, da man erst bei einem $\text{SNR} > 500$ diesen Fehler bemerkt, was in etwa um einen Faktor zwei größer als bei typischen dreMR-Aufnahmen ist. Der Feldhub von 100 mT entspricht der gebauten Spule, so dass ein Level von 3% Homogenität für die gebaute dreMR-Spule ausreichend ist.

Es ist auch möglich die Normierung bei größerer Inhomogenität der Offset-Spule durchzuführen, allerdings muss sie dann auf Voxelbasis geschehen. Hierzu ist das Wissen über den genauen Verlauf des Offset-Feldes und die relative Lage des FOVs dazu nötig, was die Normierung deutlich aufwendiger macht.

Feldhub und Probevolumen

Die zweite wichtige Entscheidung ist die Wahl von Feldhub und Probenvolumen. Beide Größen stehen sich entgegen, so dass zwischen ihnen abgewogen werden muss. Das grundsätzliche Limit ist durch die Verlustleistung der Spule gegeben, da im Betrieb weder die maximale Leistung der Stromversorgung noch die maximale Kühlleistung überschritten werden darf. Steht die maximale Verlustleistung fest, kann man die Spulengeometrie verändern und erhält unterschiedliche Kombinationen von Volumen und Feldhub. Im Falle der gebauten Offset-Spule hat sich gezeigt, dass nur das Probevolumen für Mausmessungen¹, aber nicht für Rattenmessungen² mit vernünftigen Feldhuben erreicht werden kann. Bei festgelegter Geometrie ist dann der Feldhub direkt über die maximale Verlustleistung gegeben. Er skaliert proportional zum in der Spule fließenden Strom und daher quadratisch mit der Leistung

¹RF Spule: 52 mm / 35 mm Außen- und Innendurchmesser

²RF Spule: 120 mm / 72 mm Außen- und Innendurchmesser

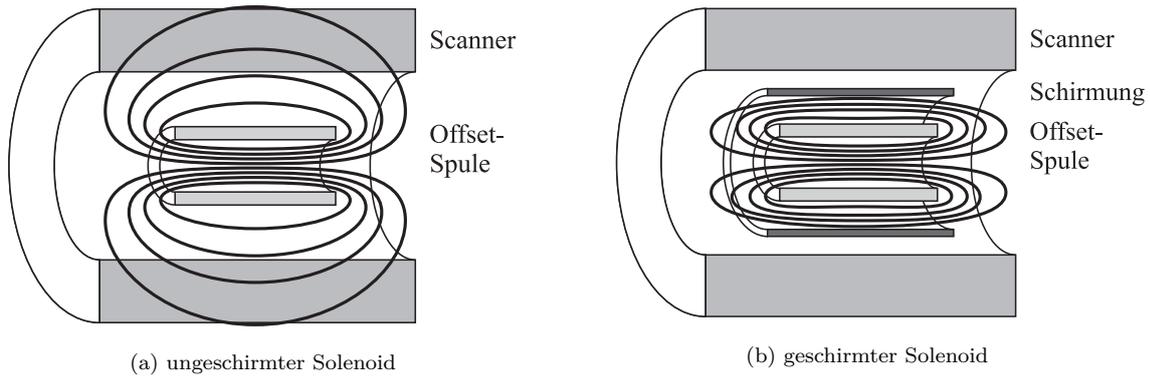


Abbildung 5.1.2: **Querschnitt von Scanner mit den Feldlinien des Offset-Feldes bei ungeschirmten und geschirmten Solenoid.** (a) Bei dem ungeschirmten Solenoid verlaufen die Feldlinien weit nach außen und durchdringen die Scannerstruktur. (b) Bei dem geschirmten Solenoid werden die Feldlinien zwischen Solenoidspule und Schirmspule zurückgeführt, so dass außerhalb der Schirmung keine Feldlinien mehr vorhanden sind.

$$\Delta B_{\max} \sim I_{\max} \sim P_{\max}^2 \quad (5.1.2)$$

Abschirmung

Die Abschirmung der Offset-Spule ist ein sehr wichtiger Aspekt bei der Konstruktion der Offset-Spule. Sie hat zwei Aufgaben: die Minimierung der induktiven Kopplung zwischen Offset-Spule und Scanner sowie die Minimierung von Kräften und Drehmomenten auf die Spule.

Das Verhindern der induktiven Kopplung zwischen Scanner und Offset-Spule bewirkt, dass beim Schalten der Spule die Änderung des magnetischen Flusses nicht zu induzierten Spannungen und Strömen führt. Solche Spannungen und Ströme können Schäden am Scanner verursachen und den Bildgebungsprozess stören. Eine große Gefahr ist, dass die induzierten Spannungen den Strom in den Supraleitern des Scanners so beeinflussen, dass es zu einem Quench kommt. Weiterhin können induzierte Ströme als Wirbelströme (siehe Abschnitt 4.5.4) in den elektrisch leitenden Strukturen des Scanners fließen und damit die Qualität der Magnetfelder reduzieren und zu Fehlern in der k -Raum Trajektorie führen.

Die induktive Kopplung wird dadurch verhindert, dass das Feld der Offset-Spule radial so schnell abfallen muss, dass keine Feldlinien mehr durch den Scanner verlaufen. Bei einem ungeschirmten Solenoid verlaufen die Feldlinien außerhalb der Wicklung sehr weit nach außen. Dieser Fall ist schematisch in Abbildung 5.1.2 (a) gezeigt. Sie durchdringen die Strukturen des Scanners und können dort induktiv koppeln. Das Fernfeld eines Solenoids kann in erster Näherung als Dipolfeld beschrieben werden und ist proportional zu dem magnetischen Moment

$$\vec{m} = nI\vec{A} \quad (5.1.3)$$

mit der Windungszahl n , dem Spulenquerschnitt \vec{A} und dem Strom I .

Die Aufgabe der Schirmspule ist es, die Feldlinien der Offset-Spule „einzufangen“ und innerhalb des freien Raumes der Scanner-Bohrung zurückzuführen. Dieses ist in Abbildung 5.1.2 (b) gezeigt. Die Schirmspule ist wieder ein Solenoid, allerdings mit einem größeren Radius. Beide Spulen werden konzentrisch angeordnet. Die Schirmspule führt die Feldlinien zwischen sich und der Offset-Spule zurück, so dass keine Feldlinien mehr durch den Außenraum verlaufen. Damit dieses funktionieren kann, stellen sich zwei Bedingungen an die Schirmspule: Sie muss gegensätzlich mit Strom durchflossen sein (also ein anti-paralleles Feld erzeugen) und sie muss ein vom Betrag gleich großes Dipolfeld im Fernfeld erzeugen. Daher lässt sich die Bedingung bei einer Reihenschaltung mathematisch formulieren als

$$\vec{m}_{\text{sol}} = -\vec{m}_{\text{schirm}} \Leftrightarrow n_{\text{sol}} r_{\text{sol}}^2 = n_{\text{schirm}} r_{\text{schirm}}^2 \quad (5.1.4)$$

mit den Radien r_{sol} für den Solenoid und r_{schirm} für die Schirmspule. Umgeformt nach den Verhältnissen der Windungen ergibt sich

$$\frac{n_{\text{schirm}}}{n_{\text{sol}}} = \left(\frac{r_{\text{sol}}}{r_{\text{schirm}}} \right)^2 \quad (5.1.5)$$

Besitzt die Schirmspule z.B. den dreifachen Radius des Solenoids, so kommt sie mit 1/9 der Windungen aus. Diese quadratische Abhängigkeit erlaubt es, Schirmspulen zu konstruieren, die die Feldlinien im Außenraum gut abschirmen, ohne das Feld im Zentrum der beiden Spulen zu sehr zu schwächen. In anderen Worten hat die Schirmspule zwar das gleich große, entgegengesetzte Fernfeld, aber ein deutlich schwächeres Nahfeld.

Gleichung 5.1.5 gilt nur dann exakt, wenn man sich eindeutig im Fernfeld der Spulen befindet (also der Abstand zur Spule viel Größer als deren Dimension ist). Meist ist dieses bei dreMR-Setups nicht der Fall und der Scanner befindet sich viel näher an den Spulen, so dass die Gleichung nur als Anhaltspunkt gelten kann und das Streufeld der Kombination beider Spulen noch optimiert werden muss.

Die zweite Aufgabe der Schirmspule ist es Kräfte und Drehmomente auf die Offset-Spule zu vermeiden. Bei den klinischen Feldstärken von über 1 T kann durch solche Kräfte und Drehmomente die Spule bewegt und beschleunigt werden. Eine Beschleunigung der Offset-Spule ist aber in jedem Fall zu vermeiden, da sie ein Sicherheitsrisiko darstellt und die Bildgebung unmöglich macht.

Die Kraft auf einen magnetisches Moment \vec{m} in einem äußeren Magnetfeld \vec{B} ist

$$\vec{F} = \vec{\nabla} (\vec{m} \cdot \vec{B}) \quad (5.1.6)$$

und das Drehmoment

$$\vec{D} = \vec{m} \times \vec{B} \quad (5.1.7)$$

Aus den beiden Gleichungen geht hervor, dass auf eine Spule, die nach außen ein verschwindendes magnetisches Moment hat, weder Kräfte noch Drehmomente wirken. Aus diesem Grund ergibt sich direkt aus der vorher besprochenen Minimierung des Streufeldes auch eine Minimierung der Kräfte und Drehmomente. Zusätzlich ist die Kraft proportional zu dem Gradienten des Magnetfeldes, so dass im homogenen Isozentrum des Scanners selbst auf ungeschirmte Spulen kaum Kräfte wirken. Ähnlich verhindert auch die parallele Ausrichtung der Offset-Spule mit dem B_0 -Feld zusätzlich die Entstehung von Drehmomenten.

Wahl der Größen Strom, Spannung und Windungszahl

Nachdem durch die vorherigen Überlegungen die Geometrie der Spule festgelegt ist, muss nun eine möglichst günstige Kombination von Strom, Spannung und Windungszahl gefunden werden. Für alle drei Größen gibt es bestimmte Maximalwerte und Bedingungen, die nur eingeschränkte Kombinationen erlauben.

Der maximale Strom wird hauptsächlich durch die Limitationen des Verstärkers der Stromversorgung begrenzt. Wenn andere Komponenten, z.B. die Kühlung der Spule, zu klein dimensioniert sind, kann der Strom zusätzlich noch von der maximalen Verlustleistung der Spule eingeschränkt werden. Im Allgemeinen hat sich herausgestellt, dass es sinnvoll ist, die Spule so zu konstruieren, dass eine große Stromstärke benutzt werden kann. Durch hohe Stromstärken können die Spannungen und die Induktivität klein gehalten werden.

Die maximale Spannung wird ebenfalls durch die Limitationen des Verstärkers der Stromversorgung begrenzt, allerdings muss nicht nur die Spannung zur Überwindung des ohmschen Widerstandes, sondern auch die Spannung zum schnellen Schalten erzeugt werden. Eine genaue Erklärung der benötigten Spannungen findet sich in Abschnitt 5.2.1.

Die Windungszahl n hat vor allem Einfluss auf die Induktivität der Spule. Entgegen der Intuition hat sie keine Auswirkung auf den Widerstand der Spule, da die Windungszahl gegen Drahtdurchmesser „getauscht“ wird, so dass bei gegebener Geometrie alle möglichen Kombinationen der beiden Parameter zu demselben ohmschen Widerstand der Spule führen.

Die benötigte Stromstärke für eine gegebene Feldstärke und die Induktivität der Spule hängen von der Windungszahl ab. Das Ziel bei der Optimierung der Windungszahl ist daher, sie so klein zu wählen, dass die benötigte Stromstärke gerade noch zuverlässig vom Verstärker geliefert werden kann. Dadurch werden die Induktivität und mit ihr die Rampzeiten der Spule minimiert. Gleichzeitig erhält man den größten Leiterquerschnitt, der für die Spule geeignet ist.

Kühlung

Die Kühlung hat die Aufgabe die thermische Abwärme der Spule abzuführen, damit sich die Spule nicht zu stark erwärmt. Ohne Kühlung werden Offset-Spulen sehr warm, denn sie benötigen eine sehr große Leistung, um möglichst große Feldhöbe zu erreichen. Eine Verlustleistung von mehreren kW ist keine Seltenheit. Kürzlich wurde von Chad Harris das Konzept einer Torso-Offset-Spule [38] simuliert, die im Betrieb 55 kW benötigt.

Bei der Kühlung sind zwei verschiedene Leistungen zu berücksichtigen: Zum einen gibt es die Maximalleistung, die während der Zeit des Offset-Feldes abgegeben wird, zum anderen gibt es die durchschnittliche Leistung, die über einen größeren Zeitraum gemittelt abgegeben wird. Das Verhältnis der beiden Leistungen wird häufig als *duty cycle* bezeichnet. Die Kühlung einer Spule ist meistens nicht ausreichend, um einen dauerhaften Betrieb der Spule zu gewährleisten. Folglich gibt die maximale Kühlleistung den erreichbaren *duty cycle* an.

Simulationen

Nachdem viele der Parameter der Spule nun eingeschränkt worden sind, muss eine gute Kombination gefunden werden. Für die Suche dieser Kombination müssen diverse Geometrien mit verschiedenen Drähten, Kühlleitungen, etc. simuliert werden. Aus den Simulationsdaten werden dann das resultierende Feld, der ohmsche Widerstand und die Induktivität bestimmt und zu einer Bewertung zusammengefasst. Für die Simulation wurde ein Finite-Elemente Ansatz gewählt. Das Simulationsvolumen wird dabei in kleine Abschnitte unterteilt, in denen numerisch die Differentialgleichungen des Problems gelöst werden. Eine einfache aber umfassende Software ist die Freeware FEMM³, die magnetische Probleme simulieren kann. Ein großer Vorteil von Finite-Elemente-Simulationen ist, dass sie die Rotationssymmetrie des Problems nutzen können und die Simulation somit in 2D anstatt in 3D durchführen.

5.1.2 Charakterisierung der gebauten Offset-Spule

Die gebaute Offset-Spule wurde nach den oben vorgestellten Überlegungen optimiert. Es gibt grundsätzlich drei Spulen, die zu einem Verbund zusammengeschlossen sind: einen Solenoid als Hauptspule, eine Korrekturspule und eine Schirmspule. Abbildung 5.1.3 zeigt einen Querschnitt eines 3D Modells der gebauten Spule. Die Spule misst 242 mm im Durchmesser, ist 340 mm lang und wiegt 9,8 kg.

Alle drei Spulen sind aus Kupferlackdraht gewickelt und anschließend zu einer einzigen Spule in Reihe geschaltet, so dass zu jeder Zeit der gleiche Strom durch sie fließt. Die Reihenschaltung ist wichtig, damit sich die relativen Feldstärken der Spulen zueinander nicht verändern, was die Qualität des Feldes negativ beeinflussen würde. Bei der Fertigung wurde der größte, in der Mechanikwerkstatt des Physikalischen Institutes der Universität Würzburg vorhandene Durchmesser (1,7 mm) gewählt. Für die Optimierung von Windungszahl und Leitungsquerschnitt hat sich gezeigt, dass Drähte mit 2,5 mm Durchmesser das beste Ergebnis geliefert hätten, allerdings waren diese Drähte nicht vorhanden. Die Anschaffung der Drähte ist sehr teuer (da immer sehr große Mengen abgenommen werden müssen) und sie sind schwierig zu verarbeiten (da der Draht sehr steif ist). Als Kompromiss wurde die Spule aus einer Doppelwindung gefertigt,

³Finite Element Method Magnetics, www.femm.info

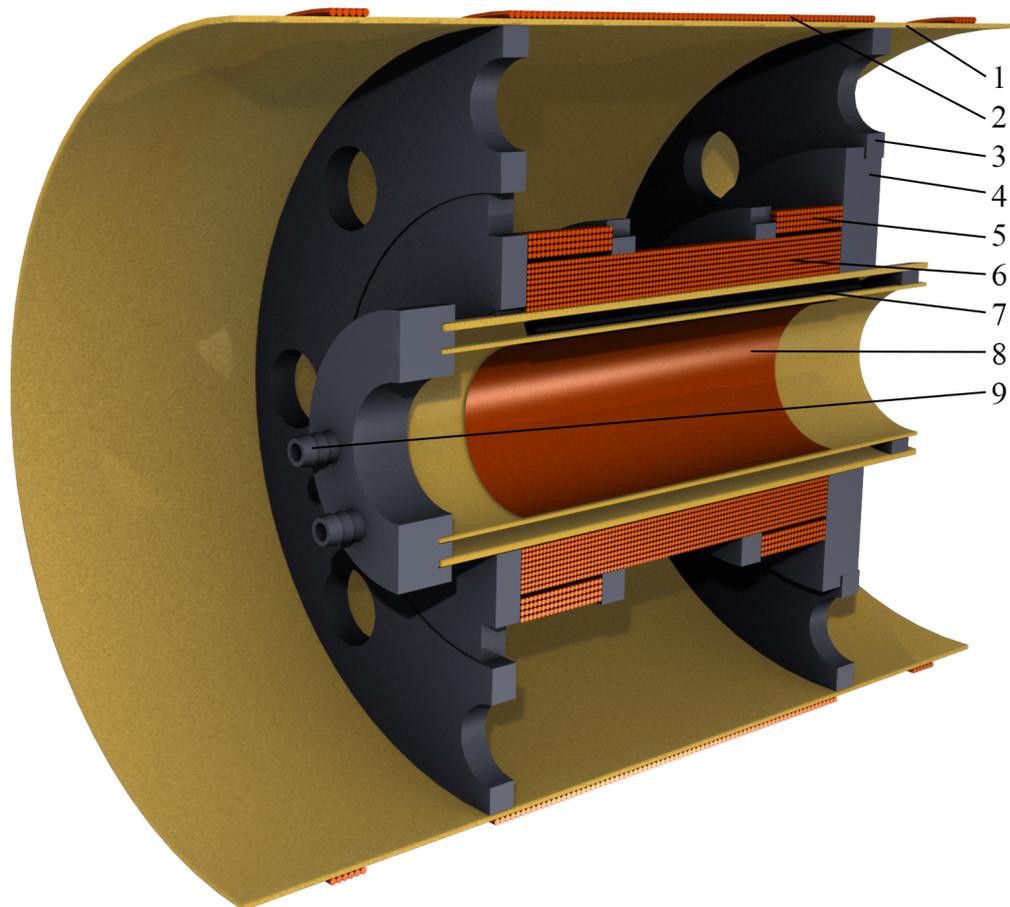


Abbildung 5.1.3: **3D Modell der gebauten Offset-Spule.** Die einzelnen Komponenten sind:

- (1) Träger für die Schirmspule
- (2) Schirmspule (entgegen gewickelt)
- (3) Halterung für die Schirmspule mit Lüftungsbohrungen
- (4) Halterung für Solenoid und Korrekturspule
- (5) Korrekturspule
- (6) Solenoid (Hauptspule)
- (7) Träger des Solenoid mit Doppelwandung zur Kühlung
- (8) RF Schirmung
- (9) Anschlüsse für Kühlung

d.h. es wurden immer zwei Drähte nebeneinander gewickelt und parallel geschaltet. Durch diese Wahl der Drähte erhält man einen Leiter mit ungefähr demselben Querschnitt ($2 \cdot 1,7^2 \approx 2,5^2$) und arbeitet mit den deutlich flexibleren Drähten. Alle Drähte der Spulen wurden während des Wickelvorganges mit einem wärmeleitenden 2-Komponenten-Harz⁴ Lage für Lage verklebt. Das Harz ist darauf geprüft worden, dass es keinen Einfluss auf die Homogenität des B_0 -Feldes hat.

Geometrie und Wicklung

Die Hauptspule besteht aus 8 Lagen zu 40 Doppelwindungen. In der Abbildung 5.1.3 ist sie mit (6) bezeichnet. Der Spulenkörper besteht aus einem doppelwandigem GFK⁵-Rohr (7) und einer Seitenhalterung aus PVC (4). Die Doppelwandung erfüllt zwei Funktionen: Zum einen dient sie als Spulenkörper und zum anderen als Kühlvorrichtung. In die Doppelwandung ist ein Labyrinth aus Wasserleitungen verlegt,

⁴WEIDLING C (Weicon Plastik Stahl) von der Firma Weicon

⁵Glasfaser verstärkter Kunststoff



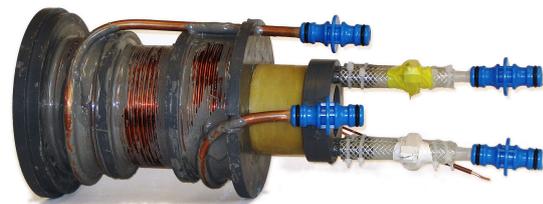
(a) innerer Spulenkörper mit Labyrinth



(b) Hauptspule beim Wickeln und Verkleben



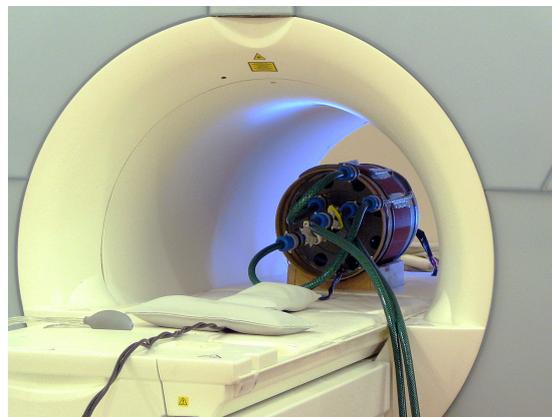
(c) Spule auf Drehbank zum Wickeln der Doppelwindung



(d) Haupt- und Korrekturspule mit Kühlung



(e) komplette Offset-Spule



(f) Spule im Scanner

Abbildung 5.1.4: **Offset-Spule im Bau.** (a) Innerer Spulenkörper mit Labyrinth für die Kühlung; (b) Haupt- und Korrekturspule beim Wickeln, jede Lage der Windungen wird einzeln mit einem wärmeleitenden Harz verklebt; (c) die Spule ist auf einer Drehbank zum Wickeln der Drähte eingespannt, man erkennt die beiden Rollen mit dem zu verarbeitenden Draht; (d) Haupt- und Korrekturspule mit verklebten Kühlleitungen; (e) komplette Offset-Spule mit Kühlan schlüssen; (f) Spule im Isozentrum eines 1,5 T Scanners

so dass das Kühlwasser die gesamte Innenfläche der Hauptspule umfließt. Abbildung 5.1.4 (a) zeigt den Spulenkörper mit der inneren Wandung und dem Labyrinth. Die äußere Wandung fehlt in dem Foto und wird passgenau über das Labyrinth geschoben. Zusätzlich zum Abtransport der Wärme stellt die Doppelwandung sicher, dass die Probe im Inneren der Offset-Spule immer bei einer gleichbleibenden Temperatur gehalten wird. Dieses ist wichtig, da bekannt ist, dass die Relaxationsrate von der Temperatur abhängt [8, 76]. Alle Teile des Spulenkörpers bestehen aus GFK und PVC und wurden vor dem Zusammenbau

auf ihre MR-Tauglichkeit nach dem Siemens-Prüfprotokoll⁶ getestet.

Innerhalb der innersten Wandung ist eine $60\ \mu\text{m}$ dicke Kupferfolie (8) angebracht, die zur RF-Abschirmung des Probevolumens dient. Diese Abschirmung hat zwei Aufgaben. Die Windungen der Offset-Spule sind über die Zuleitungen mit dem Außenraum der RF-Kabine verbunden. Hierdurch stellen sie eine potentielle Störquelle für RF-Signale dar, die außerhalb der Kabine entstehen und auf den Kabeln ins Innere gelangen. Die $60\ \mu\text{m}$ Dicke der Folie sind deutlich größer als die Eindringtiefe von Signalen bei 64 MHz und stellen daher eine gute Abschirmung dar. Gradientenfelder werden durch die RF-Abschirmung nicht merkbar beeinflusst, da die Wellenform der Gradienten kaum Frequenzen oberhalb von 20 kHz aufweisen und damit eine Eindringtiefe von viel größer als $60\ \mu\text{m}$ besitzen. Die zweite Aufgabe ist die Eliminierung von Signal aus dem Kühlkreislauf. Die Protonen in dem Labyrinth des Spulenkörpers sind noch innerhalb des Sensitivitätsbereiches der RF-Spule und erscheinen daher in den MR Bildern. Sie stören durch Einfaltungen und Flussartefakte die Bildgebung. Die Abschirmfolie unterdrückt alle Signale aus dem Kühlkreislauf, da weder Anregungsfelder nach außen noch Signale der Spins nach innen gelangen.

Die Korrekturspule besteht aus einem Spulenpaar mit jeweils 5 Lagen zu 8 Doppelwindungen (5). Ihr Abstand ist so gewählt, dass ein Feldminimum erzeugt wird, das die Homogenität der Hauptspule verbessert. In der gebauten Spule kompensieren die Feldminima von Korrektur- und Schirmspule zusammen die quadratische Ordnung des Maximums der Hauptspule (siehe Abbildung 5.1.6 (c)). Die Korrekturspule wird direkt auf die Hauptspule gewickelt.

Die Schirmspule besteht aus drei Einzelspulen (2), die auf ein GFK-Rohr (1) mit deutlich größerem Außenradius (240 mm) gewickelt sind. Sie besteht aus jeweils einer Lage mit 3, 48 und wieder 3 Doppelwindungen und ist entgegengesetzt verschaltet, so dass ihr Feld der Hauptspule entgegenwirkt. Die 54 Doppelwindungen erzeugen ein magnetisches Dipolmoment, das den Dipolmomenten aus Haupt- und Korrekturspule genau gegengleich ist, so dass sich die Momente im Fernfeld aufheben (Gleichung 5.1.5 ist erfüllt). Bei der Berechnung der einzelnen Dipolmomente muss berücksichtigt werden, dass die Spulen eine nicht zu vernachlässigende Ausdehnung im Vergleich zu ihren Radien haben. Die Dreiteilung der Spule ist einer Optimierung des Nahfeldes geschuldet und wird später in diesem Abschnitt erklärt.

Elektrische Eigenschaften und Feldhub

Die Offset-Spule hat einen ohmschen Widerstand von $0,6\ \Omega$ und eine Induktivität von 5 mH; diese Werte stimmen gut mit der Simulation von $577\ \text{m}\Omega$ und $4,92\ \text{mH}$ überein. Der Feldhub der Spule im Zentrum beträgt $(2,54 \pm 0,03)\ \text{mT/A}$ und stimmt ebenfalls gut mit dem simulierten Wert von $2,53\ \text{mT/A}$ überein. Im Betrieb wird eine Stromstärke von 37 A benutzt, was zu einem Feldhub von 94 mT führt. Bei vollem Offset-Feld fällt damit an der Spule eine Verlustleistung von 820 W ab. Weitere 180 W fallen in den Zuleitungen und der Schaltung ab. Die Wahl der Innenradien von 52 mm für die Haupt- und 240 mm für die Schirmspule hält den Verlust von Feldstärke im Zentrum der Spule durch die Abschirmung relativ gering. Ohne die Schirmspule ist das Feld der Offset-Spule um 8 % größer.

Homogenität

Die Homogenität der gebauten Spule wurde mit FEMM simuliert. Abbildung 5.1.5 zeigt die Simulationsdaten als Konturplot mit Feldlinien. Die Grafik zeigt nur die Hälfte des Spulenquerschnitts, da das Problem rotationssymmetrisch ist. Die Farben zeigen in Schritten von 0,25 mT die B_0 -Komponente des Feldes zwischen 90 mT und 95 mT. In blau ist die Region markiert, die das spätere Probevolumen darstellen wird (hauptsächlich durch die RF Spule vorgegeben, 30 mm Durchmesser, 50 mm Länge), in rot sind die Windungen von Haupt- und Korrekturspule eingezeichnet. Der Zwischenraum wird für Spulenträger und RF-Spule benötigt. Anhand der Feldlinien und der Farben lässt sich abschätzen, dass die Homogenität im Bereich von 1 % liegt. Dieses ist ein guter Wert, der sich selbst bei kleinen Fertigungsungenauigkeiten immer noch unter der geforderten Homogenität befindet.

⁶Siemens MED P41:1000000000427 ASD 724 06, Author: 2005-09-01 Gunter Schnur, Approval 2005-09-12 Peter Obermann

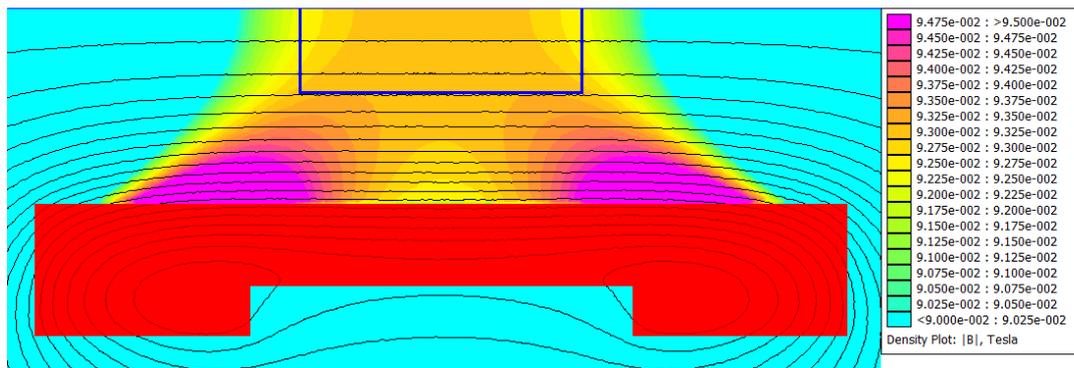


Abbildung 5.1.5: **Homogenität der gebauten Offset-Spule.** Die FEMM Simulationsdaten zeigen einen Konturplot und die Feldlinien der Offset-Spule, in blau sind das Probevolumen und in rot die Wicklungen eingezeichnet. Die Farbkodierung gibt das Feld zwischen 90 mT und 95 mT an. Die Homogenität im Probevolumen beträgt ca. 1 %.

Abbildung 5.1.6 zeigt Karten und Profile des Feldes der gebauten Offset-Spule. Die Grafiken (a) und (b) zeigen einen koronaren und einen transversalen Schnitt durch das Offset-Feld. Die Karten wurden mit der B_0 -mapping Methode [92] aufgenommen⁷. Sie zeigen, dass innerhalb des Probevolumens das Feld um maximal 1 % von dem Wert im Zentrum der Spule abweicht und die Spule daher eine Homogenität von 1 % besitzt. Die Grafik (c) zeigt die Feldprofile der Haupt-, Korrektur und Schirmspule sowie die Summe aller drei Felder, die das Gesamtfeld der Spule ergeben. Man erkennt, dass Korrektur- und Schirmfeld jeweils ein Minimum im Zentrum der Spule aufweisen, die benutzt werden, um die Homogenität des Feldes zu verbessern. Grafik (d) vergleicht das Profil des Gesamtfeldes mit der Simulation aus FEMM. Auch hier erkennt man, dass das Feld über die 50 mm Länge des Probevolumens weniger als 1 % von dem Wert im Zentrum abweicht. Das Profil wurde mit einer Hallsonde aufgenommen, die auf einer elektronisch gesteuerten xy -Bühne befestigt war und das Profil abrastern konnte.

Wie erwartet hat sich bei den dreMR-Experimenten mit der gebauten Offset-Spule gezeigt, dass die Homogenität von 1% ausreichend ist. Die Normierung des dreMR-Signals kann bei dieser Feldgüte global durchgeführt werden und muss nicht die Inhomogenitäten des Feldes berücksichtigen.

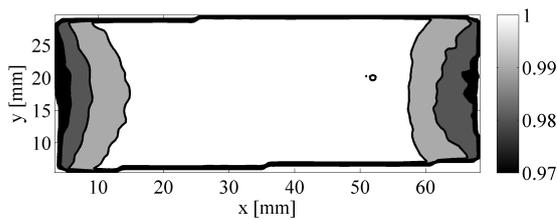
Abschirmung

Die Aufgabe der Abschirmung ist es, das Magnetfeld im Außenraum der Spule zu minimieren. Abbildung 5.1.7 zeigt dieses anhand der Simulationsdaten. Alle Feldlinien, die aus dem Zentrum der Spule kommen, werden auf den Raum zwischen Haupt- und Korrekturspule (in rot) und Schirmspule (in blau) begrenzt.

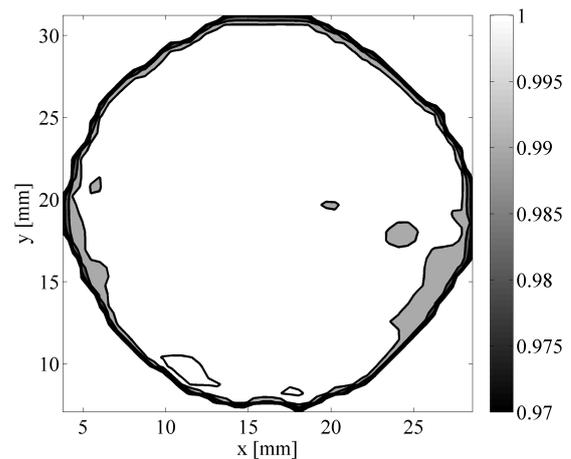
Bei der Optimierung des Nahfeldes hat sich ergeben, dass die Dreiteilung der Schirmspule (im Abschnitt Geometrie beschrieben) eine bessere Abschirmung liefert, als eine durchgängig gewickelte Spule. Eine solche Spule hätte auf der radialen Achse im Zentrum eine etwas zu starke Schirmung und in den Außenbereichen eine etwas zu schwache Schirmung ergeben. Die realisierte Geometrie zieht die Schirmwirkung „auseinander“ und erzeugt so eine bessere Schirmung im Nahfeld. Grundsätzlich wäre es am besten gewesen mittels frei wählbaren Abstands zwischen den Drähten eine variable Stromdichteverteilung auf dem Zylinder zu realisieren, doch eine solche Geometrie lässt sich nur schwer wickeln. Man benötigt einen Spulenkörper mit Führungshilfen für die Drähte (z.B. gefräste Rillen), was den Fertigungsaufwand ungemein erhöht und daher nicht realisiert wurde.

Der farbige Konturplot in der Abbildung 5.1.7 zeigt, dass das Feld außerhalb der Spule überall kleiner als 5 mT ist. Eine genauere Untersuchung des Feldabfalls findet sich im Anhang in Abschnitt 11.3.1.

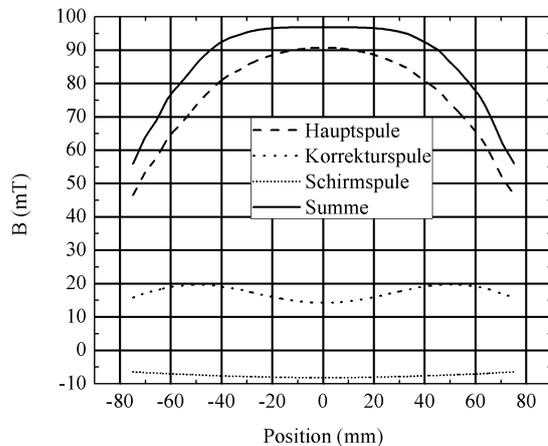
⁷FOV $35 \times 70 \text{ mm}^2$ bzw. $35 \times 35 \text{ mm}^2$, MT 64×128 bzw. 64×64 , SD 5 mm, TR 100 ms, TE 8, 14, 20, 26 ms, AV 10, FA 25° , BW 260 Hz/px



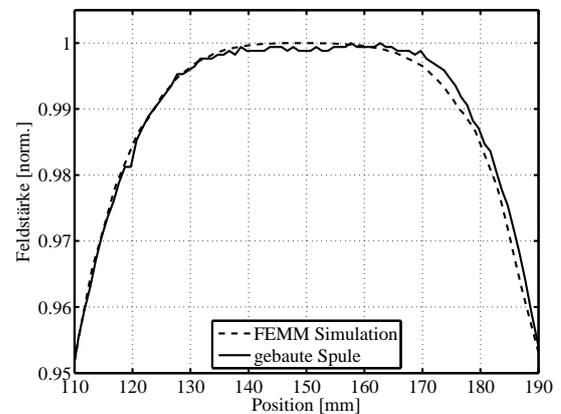
(a) Feldkarte einer koronaren Schicht (normiert)



(b) Feldkarte einer transversalen Schicht (normiert)



(c) Feldprofile der drei Spulen und des Gesamtfeldes



(d) Vergleich der Simulationsdaten mit dem Feldprofil der gebauten Spule

Abbildung 5.1.6: **Feldkarten und -profile der gebauten Offset-Spule.** (a) Feldkarte einer koronaren Schicht mittels B_0 -mapping gemessen, der mittlere Bereich zeigt das Probevolumen mit einer Homogenität von 1%; (b) Feldkarte einer transversalen Schicht, der mittlere Bereich zeigt ebenfalls das Probevolumen mit einer Homogenität von 1%; (c) Profile der Haupt-, Korrektur- und Schirmspule und das Profil des Gesamtfeldes (Summe der drei Felder), es ist zu erkennen, wie Korrektur- und Schirmfeld zusammen die Homogenität des Feldes verbessern; (d) Vergleich des Spulenprofils mit dem Profil aus der Simulation, man erkennt, dass auf der geplanten Länge von 50 mm im Zentrum der Spule das Feld eine Homogenität von ca. 1% aufweist.

Kühlung

Die Kühlung der Offset-Spule wurde bei dem Design unterschätzt und reicht nicht für einen Betrieb mit einem hohen duty cycle aus. Als Richtlinie wird festgelegt, dass die Spule im Betrieb nicht mehr als 15°C bis 20°C über ihrer Ruhetemperatur liegen soll, da ansonsten die Änderung des ohmschen Widerstands zu groß wird. Weiterhin soll die Limitierung verhindern, dass durch ein Erwärmen die T_1 -Zeiten der Proben / des Gewebes verfälscht werden.

Abbildung 5.1.8 zeigt die Aufnahmen der Haupt- und Korrekturspule (in diesen beiden Spulen entsteht die meiste Wärme) mit einer Infrarot-Kamera im Ruhezustand (a) und unter Belastung (b). Im Ruhezustand wird die Spule durch den Kühlkreislauf mit 15°C warmem Wasser gekühlt. Man erkennt, dass die meisten Teile der Spule zwischen 15°C und 20°C liegen. Für die Wicklungen besteht aufgrund ihrer reflektierenden Oberfläche ein kleiner systematischer Fehler, so dass ein paar Grad zu viel gemessen werden. Die nicht reflektierenden Kühlrohre werden korrekt mit genau 15°C gezeigt.

Der Belastungszustand wird mit einem Dauerstrom von 25 A simuliert, was einem duty cycle von ca.

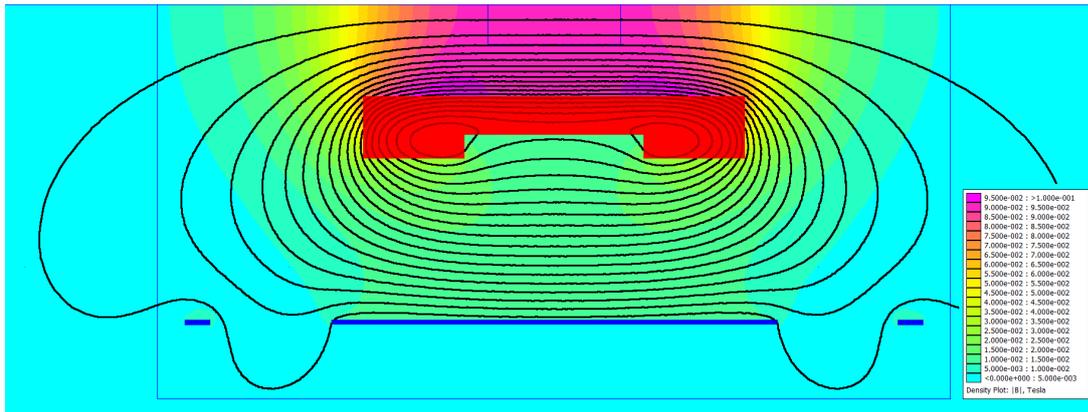


Abbildung 5.1.7: **Schirmung der gebauten Offset-Spule.** Die Grafik zeigt, wie die äußeren Feldlinien auf den Raum zwischen der Haupt- und Korrekturspule (in rot) und der Schirmspule (in blau) begrenzt werden. Der Konturplot der Feldstärke zeigt, dass das Feld außerhalb der Schirmspule überall kleiner als 5 mT ist.

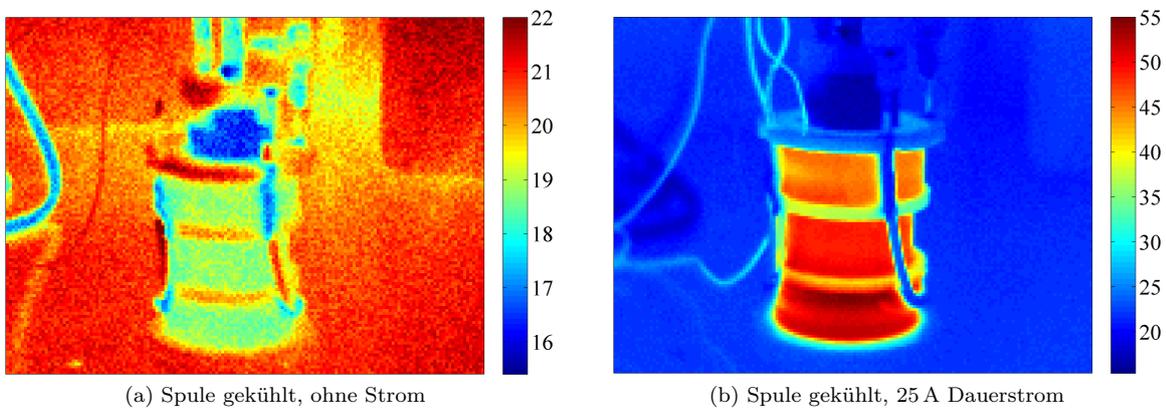


Abbildung 5.1.8: **Infrarot-Kamera Aufnahmen der Offset-Spule.** Temperatur der gekühlten Spule ohne Strom (a) und mit 25 A Dauerstrom (b). Die Farbkodierung ist in Grad Celsius und deckt für die Grafiken unterschiedliche Bereiche ab.

1:2,5 entspricht. Nach fünf Minuten wurde das zweite Bild (b) aufgenommen. Die Kühlrohre und die Doppelwandung sind immer noch auf 15°C ; die Drähte haben Temperaturen zwischen 45°C und 55°C .

Die im Belastungszustand gemessenen Temperaturen sind auf Dauer zu hoch für die Spule, da sie nicht darauf ausgelegt ist. Positiv hebt sich hervor, dass durch die Doppelwandung die Temperatur im Innenraum der Spule trotz hoher Belastung konstant gehalten wird. Für den täglichen Gebrauch hat sich ein maximaler duty cycle von 1:7 bzw. 14 % als machbar herausgestellt, bei dem die Temperaturlimitierung eingehalten wird.

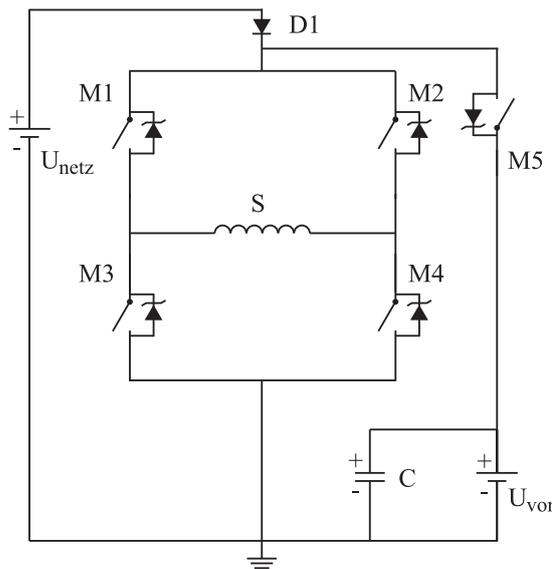


Abbildung 5.2.1: **Schaltplan der Stromversorgung.** Der Schaltplan der Stromversorgung enthält eine Spannungsquelle U_{netz} , eine Diode $D1$, fünf MOSFETs $M1 - M5$, einen Kondensator C , die Spule S und eine Spannungsquelle U_{vor} zum Vorladen des Kondensators .

5.2 Konstruktion der Stromversorgung

Die Stromversorgung hat die Aufgabe, die Offset-Spule mit der gewünschten, von der Zeit abhängigen Stromstärke zu versorgen. Im Folgenden soll der zeitliche Verlauf des Offset-Feldes „Offset-Puls“ genannt werden. Für Gradientenspulen werden zur Stromversorgung immer Gradientenverstärker eingesetzt, die eine vorgegebene zeitliche Wellenform in eine entsprechende zeitliche Stromstärke umsetzen. Aus verschiedenen Gründen (Kosten, Abstimmung auf die Offset-Spule, geringere Ansprüche als bei Gradienten) wurde für die Offset-Spule eine andere Art der Stromversorgung gewählt. Sie besteht aus einer Vollbrückenschaltung mit Vorladekondensator. Die Details der Schaltung sind in den folgenden Abschnitten beschrieben.

5.2.1 Anforderungen an die Stromversorgung

Die grundsätzliche Bedingung an die Stromversorgung ist, dass die Offset-Spule mit trapezförmigen Offset-Pulsen mit invertierbarer Stromrichtung betrieben werden kann. Hieraus ergeben sich die folgenden Anforderungen:

Invertierbare Stromrichtung

Die Offset-Spule soll ihr Feld parallel und anti-parallel zu dem B_0 -Feld erzeugen können. Es ist daher notwendig, den Strom in der Spule in positiver und negativer Richtung fließen zu lassen. Innerhalb eines Offset-Pulses ändert der Strom allerdings nicht sein Vorzeichen und fließt immer in gleicher Richtung. Das Umpolen der Stromrichtung wird nur zwischen den Pulsen vollzogen. Diese Art der Ansteuerung wird über eine Vollbrücke realisiert. Abbildung 5.2.1 (a) zeigt den entsprechenden Schaltplan. Die Vollbrücke ist durch die vier MOSFETs $M1 - M4$ und die Spule S aufgebaut. Der Strom kommt während eines Pulses von der Spannungsquelle U_{netz} , fließt über die Diode $D1$ und kann über $M1 \rightarrow S \rightarrow M4$ in positiver Richtung oder über $M2 \rightarrow S \rightarrow M3$ in negativer Richtung durch die Spule fließen. Der MOSFET $M5$, der Kondensator C und die Spannungsquelle U_{vor} sind für das schnelle An- und Abschalten der Spule verantwortlich und werden im folgenden Abschnitt behandelt. Abbildung 5.2.1 (a) zeigt nur den Schaltplan für den Starkstrom-Kreis. Alle anderen Ströme und Spannungen, wie z.B. die Versorgung der MOSFETs mit ihrer Gate-Spannung sind nicht aufgeführt. Die Schaltzeichen für die MOSFETs entsprechen nicht den Standard-Symbolen, sondern sind eine Kombination aus idealisiertem Schalter und Zenerdiode, um besser zeigen zu können, ob sie hoch- oder niederohmig geschaltet sind.

Rampenform und -zeiten

Das Magnetfeld in der Offset-Spule muss in einer möglichst kurzen Zeit auf sein Zielfeld gebracht werden. Dazu soll die Stromstärke in der Spule linear von Null auf den Maximalwert gefahren werden. Eine lineare Rampe der Stromstärke ist bei einer Spule aber nur durch eine gezielte Steuerung der Spannung zu erreichen, da die Induktivität der Spule ein „träges“ Verhalten bewirkt.

Bei einem stufenförmigen Ein- bzw. Ausschalten der Spannung folgt der Strom in der Spule einem exponentiellen Verlauf mit der Zeitkonstanten $\tau = L/R$. Dieses führt bei der gebauten Offset-Spule zu einer Schaltzeit von mindestens 34 ms (fünf Zeitkonstanten), was zu lange für ein dreMR-Experiment ist.

Für schnellere Anschaltzeiten muss die Spannung während der Rampe aktiv gesteuert werden. Dieses kann auf zwei Arten geschehen: Entweder wird für die Spannung ebenfalls eine Rampe verwendet oder es wird eine hohe, konstante Spannung angelegt, die größer als der Wert während des Plateaus ist. Die erste Variante führt zu einem perfekt linearen Verhalten des Stromes, die zweite Variante zu einem näherungsweise linearen Verlauf. Bei dem Abschalten muss eine negative Spannung an die Spule angelegt werden, damit die Induktionsspannung unterstützt wird. Für die gebaute Stromversorgung wurde aus Gründen der Einfachheit die Variante mit den konstanten Spannungen realisiert.

Abschnitt 11.3.2 im Anhang gibt die Gleichungen zum Berechnen der Spannungsverläufe für die An- und Abschaltprozesse an, vergleicht das Schaltverhalten bei Spannungsrampen und konstanten Spannungen und erklärt im Detail die Funktionsweise der Vollbrücke.

Starkstrom-Kreis

Die Stromversorgung lässt einen Strom von bis zu 40 A durch die Offset-Spule fließen. Alle Leitungen in diesem Starkstrom-Kreis (in Abbildung 5.2.1 gezeigt) müssen auf die benutzte Stromstärke ausgelegt werden. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass die Offset-Spule einen sehr kleinen ohmschen Widerstand von $0,6 \Omega$ hat. Der Starkstrom-Kreis muss dementsprechend einen deutlich kleineren Widerstand aufweisen, damit die elektrische Leistung nicht in den Kabeln abfällt. Ebenfalls müssen alle Dioden und MOSFETs so dimensioniert sein, dass sie die an ihr abfallende thermische Leistung aushalten und abtransportieren können.

Niederstrom-Kreis

Die im Stromkreis verbauten MOSFETs müssen durch eine geeignete Spannungsversorgung angesteuert werden. Das Ziel des Niederstrom-Kreises ist es, von einem PC Steuersignale entgegenzunehmen und in die entsprechenden Gate-Spannungen zu übersetzen. Eine besondere Herausforderung ist dabei, dass bei der Brückenschaltung einige Source-Potentiale der MOSFETs variabel sind und daher die Gate-Spannung immer in Relation zu dem Source-Potential erzeugt werden muss. Weiterhin ist eine galvanische Trennung zwischen den Potentialen des PCs und der Stromversorgung wichtig.

RF-Störungen

Die Hardware des dreMR-Setups stellt eine potentielle Quelle für Rauschen und RF-Störungen dar. Da dreMR-Messungen im Allgemeinen sehr stark von einem hohen SNR abhängen, ist es von großer Wichtigkeit, die zusätzlichen Störungen durch das Setup möglichst klein zu halten. Die größten Störquellen sind die Zuleitungen der Offset-Spule, denn sie stellen ein Leck in der RF-Abschirmungskabine dar. Die Kabel können außerhalb der Kabine Störsignale einfangen und diese nach innen leiten und dort wieder abstrahlen. Ein sehr effektives Mittel zur Minimierung dieser Störungen ist der Einbau von geeigneten RF-Filtern, die alle Signale bei der Larmorfrequenz unterdrücken. Für die Stromversorgung der Offset-Spule stellt dieses kein Problem dar, denn der Verlauf der Stromstärke kann annähernd als Gleichstromsignal angesehen werden und benötigt nur Frequenzen bis zu einigen kHz. Geeignete Filter können somit Frequenzen um 64 MHz sehr effektiv dämpfen.

Neben den Filtern müssen die Führung der Kabel und der Abschluss der Stromleitungen beachtet werden. Kabel, die dicht an der Verkleidung des Scanners in das Isozentrum geführt werden, können

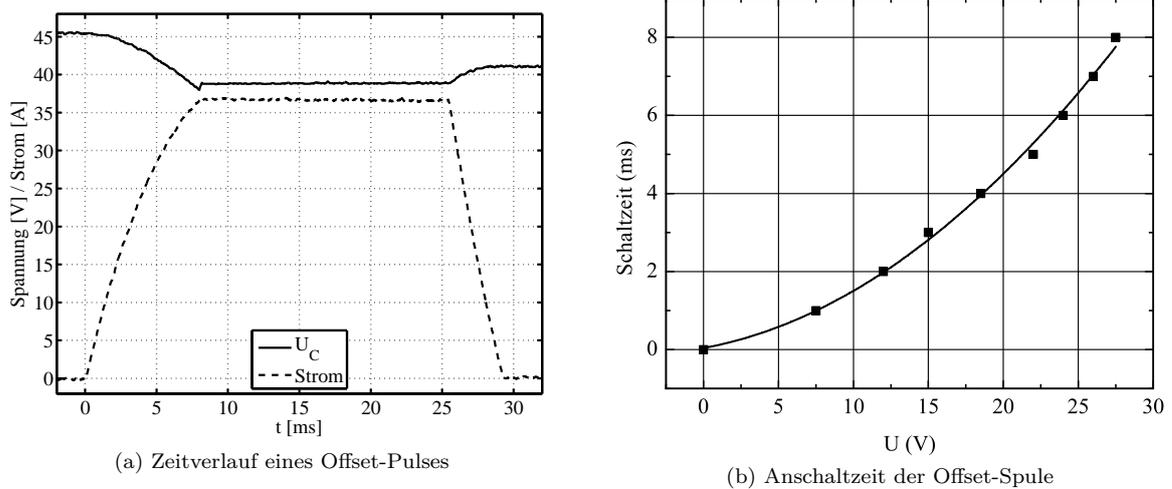


Abbildung 5.2.2: **Charakterisierung eines Offset-Pulses.** (a) Die Grafik zeigt einen typischen Zeitverlauf eines Offset-Pulses mit einer Dauer von 30 ms. Die durchgezogene Kurve gibt dabei die Spannung an dem Kondensator C an. Er ist vor dem Puls auf 45 V vorgeladen. Seine Spannung sinkt während der Anschaltrampe auf 39 V ab. Die Rampzeit beträgt 8 ms. Während des Abschaltens wird der Kondensator teilweise wieder aufgeladen. Die Rampzeit ist 4 ms. (b) Die Kurve gibt die Anschaltzeit der Offset-Spule als Funktion der Spannung während des Plateaus des Offset-Pulses wieder. Man erkennt eine gute Übereinstimmung zwischen gemessenen Werten und Gleichung 11.3.7.

besonders leicht Störungen erzeugen. Die beste Kabelführung wird durch ein mittiges Herausführen der Kabel auf der Patientenliege erreicht.

Der Abschluss der Kabel kann entweder durch ein Kurzschließen der Kabel oder durch hochohmige Enden geschehen. Es ist bei den beiden Möglichkeiten zwar keine Veränderung im Rauschlevel festzustellen, allerdings bewirkt ein kurzgeschlossenes Ende Fehler in der k -Raum-Trajektorie. Die Gradientenfelder induzieren Ströme in der Offset-Spule, die wiederum Felder erzeugen und dadurch die k -Raum-Trajektorie verfälschen. Aus diesem Grund ist immer ein hochohmiger Abschluss zu verwenden. Es ist ebenfalls darauf zu achten, dass ein zu groß dimensionierter RF-Filter wie ein kurzgeschlossenes Ende wirkt und daher denselben Effekt bewirkt.

5.2.2 Charakterisierung der gebauten Stromversorgung

Rampenform und -zeiten

Die gebaute Stromversorgung arbeitet mit konstanten Spannungen. Für das Plateau des Offset-Pulses wird eine Spannung von 27 V benutzt. Der Kondensator C ist auf 45 V vorgeladen, so dass diese Spannung für das An- und Abschalten zur Verfügung steht. Berechnet man mit diesen Werten, der Induktivität und dem Widerstand der Spule ($L = 5 \text{ mH}$, $R = 0,6 \Omega$) nach Gleichung 11.3.7 die Rampzeit für das Anschalten, so erhält man 7,6 ms. Beim Abschalten ergibt sich nach Gleichung 11.3.9 3,9 ms.

Abbildung 5.2.2 (a) zeigt den gemessenen zeitlichen Verlauf eines Offset-Pulses. Als durchgezogene Linie ist die Spannung am vorgeladenen Kondensator C eingezeichnet; die gestrichelte Linie gibt den Strom durch die Offset-Spule wieder. Der Puls hat insgesamt eine Dauer von 30 ms. Seine Schaltzeiten sind 8 ms und 4 ms für die An- und Abschalttrampen. Diese Werte stimmen gut mit den Vorhersagen überein, leichte Abweichungen ergeben sich dadurch, dass die Spannung des Kondensators nicht gänzlich konstant ist. Während des Anschaltens erkennt man, dass der Kondensator als Stromquelle dient und dadurch seine Spannung verringert. In der Zeit des Plateaus kann der Kondensator nicht merkbar aufgeladen werden, da die Vorladung über einen größeren Widerstand geschieht. Beim Abschalten wird der Kondensator teilweise wieder geladen. Es ist sehr gut zu erkennen, dass der Stromverlauf hierbei linear gegen Null geht und nicht exponentiell abfällt. Hierdurch ist die Rampe zu einem definierten Zeitpunkt — im Gegenteil zu dem asymptotischen Verhalten bei einer Exponentialfunktion — abgeschlossen.

Grafik (b) gibt die Anschlagzeit der Offset-Spule als Funktion der Spannung während des Plateaus des Offset-Pulses wieder. Die Linie zeigt die berechneten Rampzeiten nach Gleichung 11.3.7, welche gut mit den gemessenen Daten übereinstimmen. In den meisten dreMR-Messungen wird die Offset-Spule mit der maximalen Spannung (und daher mit der maximalen Stromstärke) betrieben, um die dreMR-Intensität zu maximieren.

Die Offset-Pulse können in ihrer Dauer beliebig skaliert werden, ohne dass die Form der Rampen sich ändert. Viel kürzere Pulse als in Abbildung 5.2.2 (a) sind nicht sinnvoll, denn ihre effektiven Offset-Felder (siehe Abschnitt 4.5.3) werden sehr klein. Bei längeren Pulsen wird das Verhältnis von Rampzeit und Pulsdauer immer besser, so dass die Pulse mehr einem instantanen An- und Ausschalten entsprechen.

Ein wichtiger Aspekt der Rampzeit ist die Patientensicherheit: Eine zu schnelle Änderung des Magnetfeldes kann eine Stimulation des peripheren Nervensystems bewirken. Der Grund für diese Stimulation ist, dass die Änderung des magnetischen Flusses zu einer Induktionsspannung führt, die Nerven erregen kann. In klinischen Scannern wird zur Vermeidung dieses Effektes die slew rate von Gradienten⁸ typischer Weise auf einen Wert von 200 T/m/s begrenzt. Bei einer Patientenöffnung von 70cm ergibt sich daher am Rand der Öffnung eine maximale Änderung des Magnetfeldes von 70 T/s. Die vorgestellte Offset-Spule schaltet ein Magnetfeld von 100 mT in 4 ms. Dieses entspricht einer Änderung des Magnetfeldes von 25 T/s. Der Wert für die Offset-Spule beträgt demnach ca. 1/3 des Wertes von den Gradienten und kann als ungefährlich betrachtet werden.

Starkstrom-Kreis

Der Starkstrom-Kreis ist zum größten Teil aus isoliertem Litzendraht mit einem Querschnitt von 25 mm² gefertigt. An einigen Stellen, bei denen der Draht auf engem Raum gebogen werden muss, ist auch Draht mit einem Querschnitt von 6 mm² benutzt worden. Der Widerstand der Stromversorgung (MOSFETs, Diode, Netzgerät und Kabel) beträgt ca. 130 mΩ, was 1/5 des Gesamtwiderstands ausmacht. Alle MOSFETs und die Diode sind mittels einer Lage Isolierfolie auf einen großen Kühlkörper montiert, so dass die Abwärme der Bauteile möglichst schnell dissipiert wird. Abbildung 5.2.3 (a) zeigt den Kühlkörper mit den Bauteilen.

Niederstrom-Kreis

Der Niederstrom-Kreis wird als eine Platine realisiert. Sie empfängt die Steuersignale vom PC über eine Parallel-Schnittstelle und wandelt diese in die Gate-Spannungen für die einzelnen MOSFETs um. Der PC ist dabei galvanisch mittels Optokopplern von der restlichen Schaltung getrennt. Abbildung 5.2.3 (b) zeigt die Platine mit dem Parallel-Port, LEDs zur Anzeige ob und wie Offset-Pulse ausgespielt werden und Anschlusskabeln zur Stromversorgung. Abbildung 5.2.4 zeigt ein Foto, auf dem alle Komponenten der Stromversorgung zusammen zu sehen sind.

RF-Störungen

Zur Vermeidung der RF-Störungen werden in die RF-Kabine Filter eingebaut. Siemens hat es nicht erlaubt, dass diese Filter auf der bereits bestehenden Filterplatte installiert werden, so dass neben der Siemens-Filterplatte eine eigene Platte in die RF-Kabine integriert wurde. Diese ist in Abbildung 5.2.5 (a) gezeigt. Auf der Platte sind Filter⁹ der Kategorie Durchführungsfilter installiert. Grafik (b) zeigt die Dämpfungscharakteristik des Filters (mit Ellipse markiert).

Alle Kabel sind von ihrer Länge so dimensioniert, dass sie bei herausgefahrenen Patientenliege über deren Ende geführt werden können und dabei einen möglichst großen Abstand zum Scanner haben.

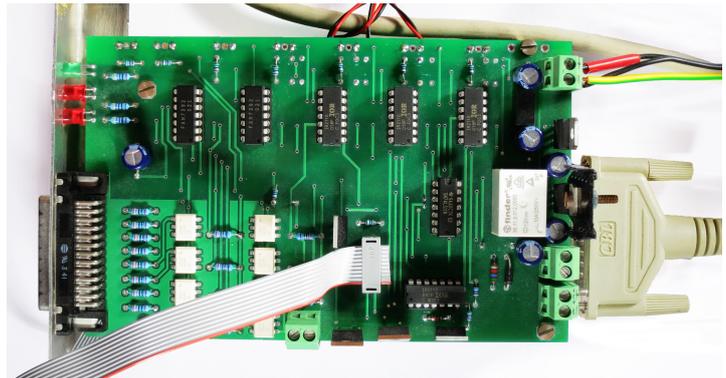
Zur Untersuchung des Ausmaßes der RF-Störungen, die durch die Kabel verursacht werden, wird eine Versuchsreihe zum Vergleich des SNRs durchgeführt. Zehn Mittlungen eines Bildes werden zur Bestimmung des SNRs aufgenommen. Die Standardabweichung der einzelnen komplexen Bilder gibt das

⁸die maximale Änderung der Gradienten pro Zeit

⁹A14x 27-2 von der Firma Tesch (# 020 00263), Dämpfung bei 64 MHz > 100 dB, Widerstand < 3 mΩ, π-Filter mit 2 × 18 nF



(a) Starkstrom-Kreis



(b) Niederstrom-Kreis

Abbildung 5.2.3: **Stark- und Niederstrom-Kreis.** (a) Auf dem Kühlkörper sind die MOSFETs und die Diode für den Starkstrom-Kreis montiert. (b) Die Platine für den Niederstrom-Kreis empfängt die Steuersignale vom PC und wandelt diese in entsprechende Gate-Spannungen für die MOSFETs um.

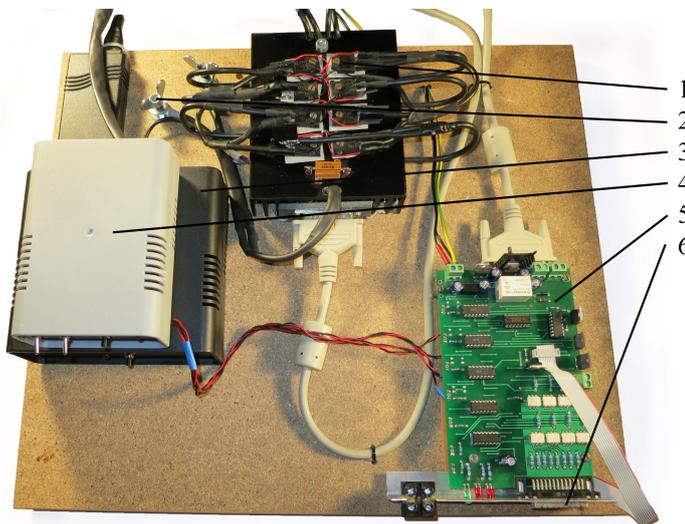
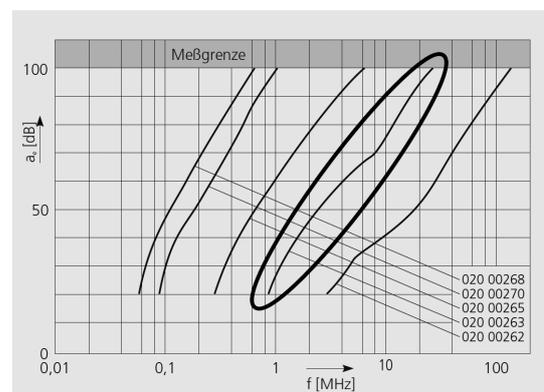


Abbildung 5.2.4: **Stromversorgung.** Alle Komponenten der Stromversorgung sind zusammen auf einem Brett montiert. Die wichtigsten Bestandteile sind im Folgenden genannt:

- (1) Starkstrom-Kreis
- (2) Anschlüsse zur RF-Kabine
- (3) Kondensator C
- (4) Spannungsversorgung
- (5) Niederstrom-Kreis
- (6) Parallel-Port zum PC



(a) Filterplatte



(b) Dämpfungcharakteristik der Filter (aus [78])

Abbildung 5.2.5: **Filterplatte.** (a) Die Filterplatte wurde in die HF Kabine des Avantos integriert und blockt alle Frequenzen bei der Larmorfrequenz. (b) Die Dämpfungcharakteristik des Filters (der benutzte Filter ist mit der Ellipse markiert) zeigt eine Dämpfung von mehr als 100 dB für 64 MHz und lässt die tiefen Frequenzen zum Betrieb des Offset-Feldes durch.

RF-Filter eingebaut	Abschluss Kabelende	Kabelführung	relatives SNR
— Referenz ohne Kabel —	—	—	1,00
ja	hochohmig	bis Ende Liege	0,96
ja	kurzgeschlossen	bis Ende Liege	0,21
nein	hochohmig	bis Ende Liege	0,28
nein	kurzgeschlossen	bis Ende Liege	0,15
nein	hochohmig	nah am Scanner	0,18
nein	kurzgeschlossen	nah am Scanner	0,09

Tabelle 5.1: **Relatives SNR bei verschiedenen Kabelführungen.** Die Benutzung eines RF-Filters, der Abschluss der Kabelenden und die Kabelführung haben einen großen Einfluss auf das relative SNR der dreMR-Messung. Alle Messungen beziehen sich auf eine Referenzmessung, bei der keine Kabel an die Offset-Spule angeschlossen sind. Im besten Fall (mit RF-Filtern, einem hochohmig abgeschlossenen Kabelende und optimaler Kabelführung) reduziert sich das SNR um 4 %, im schlechtesten Fall (ohne Filter, einem kurzgeschlossenen Kabelende und einer ungünstigen Kabelführung) um 91 %.

Rauschlevel wieder, eine ROI in der Mitte des Bildes definiert das Signallevel. Die Bestimmung des Rauschens als Standardabweichung umfasst nicht nur das weiße Rauschen, sondern beinhaltet auch Störungen wie z.B. RF-Linien und Störungen in der k -Raum-Trajektorie, falls diese von Messung zu Messung variieren.

Diese SNR-Messung wurde für verschiedene Konfigurationen der Kabelführung und des RF-Filters durchgeführt, so dass eine Liste von relativem SNR erstellt werden konnte. Tabelle 5.1 zeigt die Ergebnisse. Als Referenz gilt eine Messung ohne Kabel, die das maximal erreichbare SNR definiert.

Das beste Ergebnis ergibt sich mit eingebauten RF-Filtern, einem hochohmigen Abschluss der Kabelenden und einer Kabelführung über das Ende der Patientenliege. Im Vergleich zur Referenz reduziert sich das relative SNR um 4 %. Das schlechteste Ergebnis resultiert von einem Aufbau ohne Filter, kurzgeschlossenen Kabelenden und einer Kabelführung nah am Scanner. Hier reduziert sich das relative SNR um mehr als 90 %. Zusätzlich sind im Bild deutlich Artefakte durch die fehlerhafte k -Raum-Trajektorie zu sehen.

Sicherheitsmechanismen

Als Sicherheitsmechanismus ist in die Stromversorgung eine Sicherung eingebaut. Diese Sicherung sorgt dafür, dass im Falle eines Fehlversagens der Stromversorgung der Strom durch die Offset-Spule nach spätestens 2 s unterbrochen wird.

5.3 Software

Zur Ansteuerung des dreMR-Setups und zur Auswertung der Messdaten sind verschiedene Programme geschrieben worden. Ein Programm hat die Aufgabe, den Betrieb der Offset-Spule mit dem Betrieb des Scanners zu synchronisieren und alle Steuerbefehle für die Stromversorgung zu erzeugen. Dieses läuft auf einem externen PC und wird vom Scanner getriggert. Ein weiteres Programm hat die Aufgabe alle Schritte aus Kapitel 4 zur Berechnung der dreMR-Intensität durchzuführen. Diese Software läuft unter MatLab (The MathWorks) und berechnet aus den Rohdaten die fertigen dreMR-Bilder. Detaillierte Beschreibungen der Programme finden sich im Anhang in Abschnitt 11.3.3.

5.4 Zusammenfassung

Das vorgestellte dreMR-Setup besteht aus einer Offset-Spule und einer Stromversorgung. Die Spule erzeugt bei einem Strom von 37 A ein Offset-Feld von 94 mT und gibt dabei 820 W an Wärme ab. Sie ist aktiv geschirmt, so dass das Streufeld bei einem Radius größer als die Patientenbohrung unter $20 \mu\text{T}$ liegt. Eine Wasserkühlung sorgt für den Abtransport der thermischen Verluste in der Spule. Die Homogenität ist mit 1 % über das Probevolumen ausreichend für dreMR-Experimente. Die Stromversorgung

liefert den benötigten Strom für die Offset-Spule. Sie kann negative und positive Offset-Pulse mit linearen Rampen erzeugen. Die erreichbaren Rampzeiten sind kürzer als bzw. gleich 8 ms. Nach dem Abschalten ist kein residualer Strom mehr vorhanden, der sich negativ auf den Bildgebungsprozess auswirken könnte.

Kapitel 6

dreMR mit Kontrastmitteln

Dieses Kapitel stellt die wichtigsten Ergebnisse der Messungen mit Relaxations-dispersiven Kontrastmitteln vor. Hierbei ergeben sich vor allem drei Ziele: Zuerst müssen Kontrastmittel identifiziert werden, die für die dreMR-Methode geeignet sind. Anschließend kann untersucht werden, wie gut die Kontrastmittel mittels dreMR in MR Bildern lokalisiert werden können und wie sicher die Zuordnung zwischen Substanzen mit und ohne Kontrastmitteln gelingt. Für eine noch weitergehende Untersuchung kann die Konzentration der Kontrastmittel mit dreMR-Messungen bestimmt werden, so dass nicht nur deren Aufenthaltsort, sondern auch deren Menge bekannt ist. Das Kapitel ist darauf ausgelegt, die Potentiale von dreMR für die Kontrastmittel-Bildgebung auszuloten und deren Beschränkungen zu ergründen.

Das grundlegende Ziel der Kontrastmittel-Bildgebung in der MR ist die — am besten eindeutige — Lokalisierung des Kontrastmittels im aufgenommenen Bild. Dieses Ziel ist je besser erfüllt, desto größer der Kontrast zwischen Stellen mit und ohne Kontrastmittel ist. Im Allgemeinen besteht hier in der MR das Problem, dass Kontrastmittel kein endogenes Signal besitzen (d.h. kein eigenes Signal aussenden), sondern nur das Signal von umliegendem Gewebe oder Flüssigkeiten verändern. Dieser Umstand bedeutet, dass sie immer nur indirekt nachgewiesen werden. So können beispielsweise Stellen mit besonders hoher Signalintensität das Vorhandensein von Kontrastmitteln anzeigen, es ist aber ebenfalls möglich, dass es sich um ein Gewebe handelt, das intrinsisch ein starkes Signal liefert. Besonders bei Anwendungen, in denen nur kleine Mengen von Kontrastmitteln eingesetzt werden, ist diese Mehrdeutigkeit kritisch. So leidet z.B. die molekulare Bildgebung extrem unter diesem Problem [93, 87].

Dieses Dilemma ist grundsätzlich nur dadurch zu lösen, dass zur Lokalisierung des Kontrastmittels zwei Bilder aufgenommen werden: eines vor der Kontrastmittel-Gabe (pre-contrast) und eines danach (post-contrast). Der Vergleich der Bilder lässt eindeutig bestimmen, an welchen Stellen im Bild sich die Intensität aufgrund von Kontrastmitteln geändert hat und welche Stellen von vornherein ein hohes Signal besitzen.

In der Praxis ist dieses Verfahren aber nur bedingt einsetzbar, da es aufwendig ist, viel Zeit kostet und unter systematischen Fehlern leidet. So wird der Vergleich zweier Bilder, die zu unterschiedlichen Zeiten aufgenommen wurden, immer von Veränderungen wie Bewegung, Temperaturänderungen, etc. begleitet, die eine robuste Interpretation erschweren. Im klinischen Alltag wird daher der pre-contrast häufig durch das Wissen des Radiologen ersetzt und nur ein post-contrast Bild aufgenommen. Der Radiologe findet darin die Veränderungen gegenüber dem aus Erfahrung bekannten „Standard pre-contrast“. Dieses Vorgehen impliziert, dass die Veränderung der Bildintensität so groß sein muss, dass der Radiologe diese eindeutig dem Kontrastmittel zuschreiben kann und andere Gründe wie z.B. eine ungewöhnliche Anatomie oder Bildartefakte ausschließen kann.

Die dreMR-Messungen zur Lokalisierung von Kontrastmitteln widmen sich genau diesem Dilemma der fehlenden Eindeutigkeit und beseitigen es zu einem großen Maße. Wird ein geeignetes Kontrastmittel mit großer Relaxations-Dispersion benutzt, so kann der Kontrast zwischen Bildbereichen mit und ohne

Kontrastmittel deutlich gesteigert werden. Im Falle, dass die Regionen ohne Kontrastmittel eine geringe Relaxations-Dispersion aufweisen, kann sogar von einer eindeutigen Lokalisierung gesprochen werden, die so funktioniert, als würde das Kontrastmittel ein endogenes Signal besitzen. Hieraus leitet sich der große Gewinn der dreMR-Methode gegenüber den konventionellen Messungen ab: Es ist nur eine einzelne post-contrast Messung für eine eindeutige Lokalisierung nötig, so dass das aufwendige Verfahren des Vergleichs zwischen pre- und post-contrast entfällt.

Grundsätzlich ergibt sich daraus der Vorteil, dass dreMR zum einen eine große Spezifität gegenüber dem Kontrastmittel bietet, zum anderen aber auch immer konventionelle MR Bilder erzeugt, so dass die Lage des Kontrastmittels in Bezug auf die Morphologie bekannt ist. Diese Verbindung von Spezifität und anatomischer Bildgebung ist in der Medizin sehr gefragt, wie z.B. die Entwicklung von PET-MR¹ zeigt. Mit quantitativen dreMR-Messungen kann die Spezifität noch weiter erhöht werden, denn es wird nicht nur der Ort, sondern auch die Konzentration des Kontrastmittels bestimmt.

Um eine Wertschätzung dafür zu bekommen, wie sich die Qualität der dreMR-Bilder im Laufe der Arbeit verbessert hat, ist im Anhang in Abschnitt 11.4.1 eines der ersten aufgenommenen dreMR-Bilder gezeigt, das im Vergleich zu den folgenden Bildern in diesem Kapitel noch sehr viel schlechter aussieht.

6.1 Charakterisierung von Kontrastmitteln

Der erste Schritt auf dem Weg zu einem erfolgreichen dreMR-Experiment mit einem Kontrastmittel ist das Auffinden von Kontrastmitteln mit großer Relaxations-Dispersion. Eine Menge (kommerzieller) Kontrastmittel können aufgrund ihrer Molekülgeometrie von vornherein ausgeschlossen werden. Die meisten Kontrastmittel sind kleine Moleküle, die sich auch in Blut bzw. im Gewebe nicht zu größeren Systemen entwickeln. Diese Kontrastmittel haben viel zu kurze Korrelationszeiten, als dass sie eine merkbare Relaxations-Dispersion ausbilden könnten. Aus diesem Grund muss ein potentieller dreMR-Kandidat die Eigenschaften besitzen, im Körper als Makromolekül vorzuliegen.

In den Versuchen zu dieser Arbeit haben sich vor allem zwei Kontrastmittel als geeignete Kandidaten herausgestellt: Gadofosveset (auch MS-325, Vasovist[®], AngioMark[®] und Ablavar[®]) und Gadofluorine M[®] (auch Gadofluorine 8). Beide Kontrastmittel basieren auf Gadolinium-Ionen; MS-325 ist für den klinischen Gebrauch während Gadofluorine M nur für Tierversuche zugelassen.

MS-325 [64, 17, 52, 25, 1] ist ein Albumin bindendes Kontrastmittel, das von Schering und EPIX für die Angiographie entwickelt wurde. Nach einer Injektion bindet das Kontrastmittel reversibel an Albumin und erzeugt somit ein Kontrastmittel-Makromolekül. Die klinisch empfohlene Dosis liegt bei einer Konzentration von 0,12 mL/kg (0,03 mmol/kg) Körpergewicht.

Gadofluorine M [51, 71, 83, 86, 1] ist ein makrozyklisches Gadoliniumchelat mit einer perfluorierten Seitenkette, das ebenfalls von Schering entwickelt wurde. Durch seine Form bildet es in wässrigen Lösungen Mizellen aus. Gadofluorine M hat ein sehr großes Molekulargewicht und wirkt als Mizelle ähnlich wie ein Makromolekül. Es wird zur Bildgebung von arthero-sklerotischen Plaques und des Lymphsystems benutzt.

Beide Kontrastmittel sind zurzeit in Europa nicht käuflich erhältlich, da keine Pharmafirma die Substanzen vermarktet. In den USA und Kanada ist MS-325 unter dem Namen Ablavar[®] von der Firma Lantheus zu beziehen.

Im Folgenden sind die Bestimmungen der Relaxations-Dispersionen für die beiden vorgestellten Kontrastmittel gezeigt. Zum Anfang der Arbeit wurde hauptsächlich mit vorhandenen Restbeständen von MS-325 gemessen. Für dieses Kontrastmittel wurde die Relaxations-Dispersion mit der aufwendigeren, differentiellen Methode (siehe Abschnitt 4.6.1) bestimmt. Zu späteren Zeitpunkten wurde vermehrt auf Gadofluorine M gesetzt, da von diesem noch mehr vorhanden war, es von Haus aus dispersiv ist und nicht erst an ein Molekül binden muss. Seine Relaxations-Dispersion wurde mittels der dreMR-Karte (siehe Abschnitt 4.6.1) bestimmt.

¹Verbindung der Positronen-Emissions-Tomographie mit der MRT

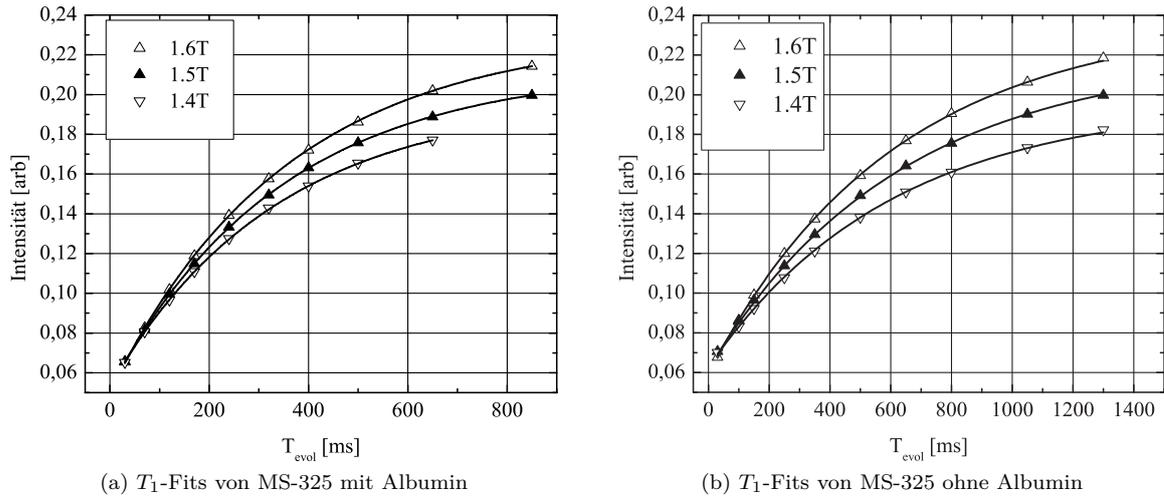


Abbildung 6.1.1: **Relaxationskurven von MS-325 mit und ohne Albumin.** Für die drei Feldstärken 1,4 T, 1,5 T und 1,6 T wird die T_1 -Relaxation für zwei MS-325 Proben mit (a) ($140 \mu\text{M}$) und ohne Albumin (b) ($125 \mu\text{M}$) gemessen. Die Proben ohne Albumin wurden bis zu längeren Evolutionszeiten gemessen, da ihre Relaxationskonstanten kleiner als bei den Proben mit Albumin sind.

6.1.1 MS-325

Zwei Proben des Kontrastmittels MS-325 wurden für Dispersions-Messungen vorbereitet, indem man sie mit phosphatgepufferter Salzlösung (PBS) auf ihre Zielkonzentrationen verdünnte. Eine der beiden Proben wurde mit Albuminserum vom Kaninchen (RSA) versetzt, das mit dem MS-325 bindet und somit das Kontrastmittel dispersiv macht. Die Probe mit RSA hatte eine Konzentration von $140 \mu\text{M}$, die Probe ohne RSA $125 \mu\text{M}$.

Spin Echo Bilder² wurden zu zehn verschiedenen Evolutionszeiten bei 1,4 T, 1,5 T und 1,6 T aufgenommen und aus den Daten die T_1 -Werte gefittet. Abbildung 6.1.1 (a) und (b) zeigen die Messwerte und die Fits für die Probe mit und ohne RSA. Die drei Kurven skalieren unterschiedlich, da sich M_0 mit der Feldstärke ändert.

Die Fits ergeben für die Probe ohne RSA $T_1 = 644 \pm 3 \text{ ms}$ und keine Relaxationsdispersion. Bei der Probe mit RSA ändern sich die T_1 -Zeiten für die verschiedenen Feldstärken. Ein linearer Fit der Relaxationsraten ergibt die Relaxivitäts-Dispersion von

$$\hat{r}_{d, \text{MS-325}} = -6,2 \pm 0,7 \text{ (s mMT)}^{-1} \quad (6.1.1)$$

Zusätzlich zu der Relaxivitäts-Dispersion wurde die Relaxivität zu

$$\hat{R}_{1, \text{MS-325}} = (14,7 \pm 0,3) \text{ (s mM)}^{-1} \quad (6.1.2)$$

bestimmt. Die gemessenen Werte sind um ca. 30 % kleiner als die Werte, die sich in Alford et al. [4] finden, was mehrere Gründe haben kann: Möglicherweise haben Alford et al. ein etwas anderes Albumin verwendet. Es ist bekannt, dass die Sorte des verwendeten Albumins (z.B. vom Kaninchen vs. von der Ratte) Unterschiede in dieser Größenordnung bewirkt. Weiterhin ist die benutzte Charge des Kontrastmittels zur Benutzung bis zum Jahr 2008 bestimmt. Es kann daher sein, dass das Kontrastmittel bei der Mitte 2010 durchgeführten Messung schon eine gewisse chemische Umwandlung erfahren hatte und etwas von seiner Relaxivität verloren hatte.

²keine Phasenkodierung (1D Aufnahmen), FOV 20 mm read, MT 64 read, SD 12 mm, TR 10000 ms, TE 8,7 ms, AV 4, T_{evol} variabel, BW 250 Hz/px

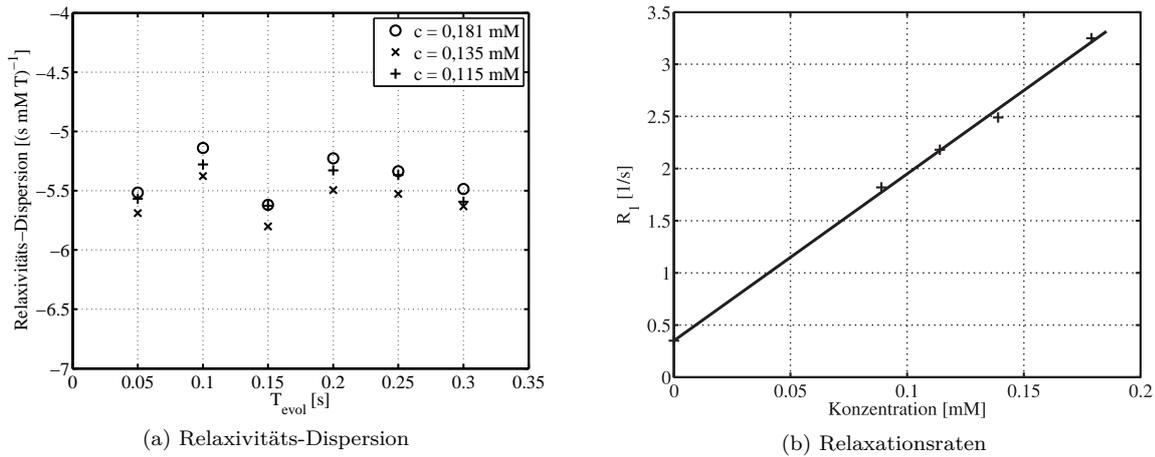


Abbildung 6.1.2: **Relaxivität und Relaxivitäts-Dispersion von Gadofluorine M.** (a) Die Relaxivitäts-Dispersion von Gadofluorine ist von der Konzentrationen und Evolutionszeit unabhängig. (b) Die Relaxationsraten sind eine lineare Funktion der Konzentration, aus der sich die Relaxivität berechnen lässt.

6.1.2 Gadofluorine M

Bei der Bestimmung der Relaxivitäts-Dispersion von Gadofluorine M wurde die später entwickelte Methode der dreMR-Karte eingesetzt. Auch hier wurde wieder eine Verdünnungsreihe benutzt, bei der fünf verschiedene Konzentrationen gemessen wurden. Es wurden dreMR-Bilder bei sechs verschiedenen Evolutionszeiten zwischen 50 ms und 300 ms und ein M_0 -Bild aufgenommen, aus denen die Relaxivitäts-Dispersion gefittet wurde. Abbildung 6.1.2 (a) zeigt die berechneten Werte als Funktion der Evolutionszeit. Sie sind — wie erwartet — unabhängig von der Konzentration und der Evolutionszeit und können zu einem Mittelwert zusammengefasst werden. Es ergibt sich

$$\hat{r}_{d,\text{GF}} = -5,4 \pm 0,3 \text{ (s mM T)}^{-1} \quad (6.1.3)$$

Zusätzlich wurde die Relaxivität bestimmt. Dazu wurde die Relaxationsrate als Funktion der Konzentration in Grafik (b) aufgetragen. Aus dem linearen Zusammenhang ergibt sich

$$\hat{R}_{1,\text{GF}} = (15,7 \pm 0,5) \text{ (s mM)}^{-1} \quad (6.1.4)$$

Vergleicht man die beiden Kontrastmittel, so erkennt man, dass sie in etwa die gleichen Eigenschaften besitzen. Grundsätzlich liegen die Relaxivitäten von MR Kontrastmitteln zwischen 5 (s mM)^{-1} und 20 (s mM)^{-1} [49].

6.2 Bildgebung

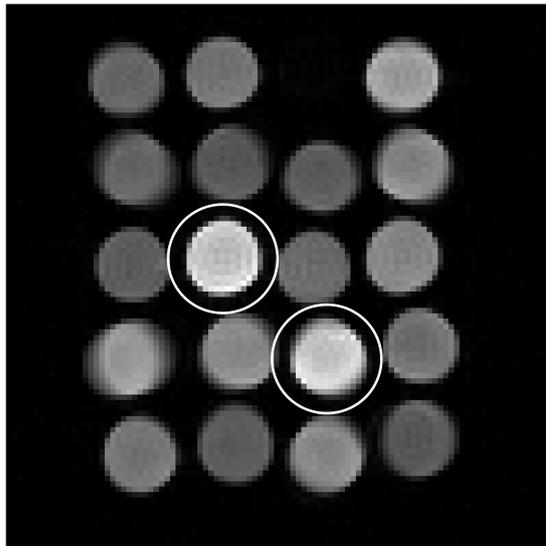
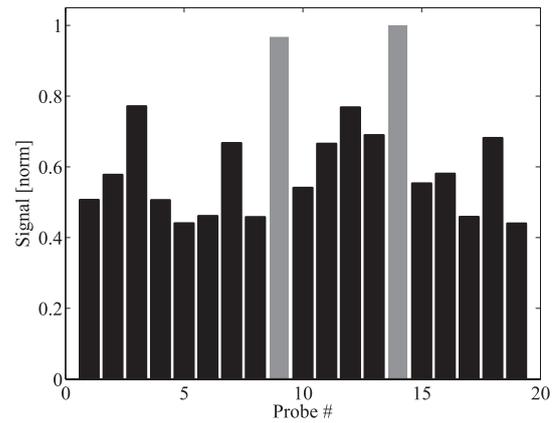
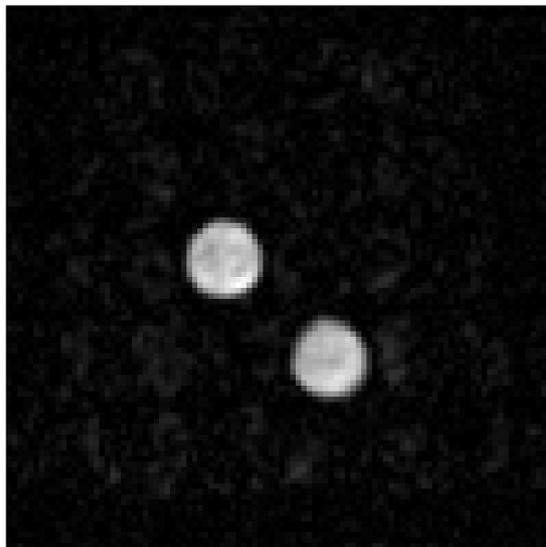
Die folgenden Beispiele an Phantomen und biologischen Proben zeigen, wie sich die Spezifität der dreMR-Bilder deutlich gegenüber der von konventionellen, T_1 -gewichteten Bildern verbessert.

6.2.1 Phantommessungen

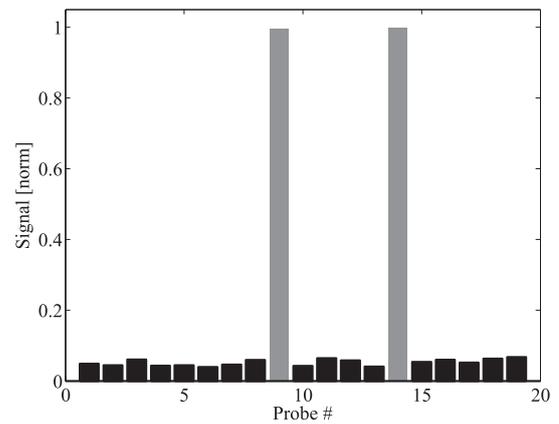
Strukturphantom

Es wurde ein Strukturphantom erstellt, das 19 verschiedene Röhren besitzt. Der Aufbau des Phantoms ist in Abbildung 11.2.10 (a) gezeigt ist. 17 der Röhren sind mit nicht dispersiven Substanzen³ mit Relaxationszeiten zwischen 500 ms und 1000 ms gefüllt und sollen die Diversität verschiedener Gewebetypen in

³MS-325 in PBS ohne RSA, Konzentrationen zwischen $80 \mu\text{M}$ und $210 \mu\text{M}$

(a) konventionelles, T_1 -gewichtetes Bild(b) Signalintensitäten der einzelnen Proben bei dem T_1 -gewichteten Bild

(c) dreMR-Bild



(d) Signalintensitäten der einzelnen Proben bei dem dreMR-Bild

Abbildung 6.2.1: **Strukturphantom mit Kontrastmittel.** (a) Das konventionelle, T_1 -gewichtete Bild zeigt das Strukturphantom. Die markierten Röhrrchen enthalten das dispersive Kontrastmittel. (b) Die Signalintensitäten der einzelnen Proben aus dem konventionellen Bild zeigen, dass es einen relativ geringen Kontrast gibt. (c) Das dreMR-Bild zeigt nur die Proben mit dispersiven Kontrastmittel. (d) Die Signalintensitäten der einzelnen Proben aus dem dreMR-Bild weisen einen sehr großen Kontrast auf.

einer typischen MR Messung simulieren; 2 Röhrrchen sind mit einem dispersiven Kontrastmittel⁴ gefüllt, das eine Relaxationszeit von 315 ms aufweist. Diese Röhrrchen simulieren ein Gewebe mit Kontrastmittel. Die Messung des Phantoms soll untersuchen, wie gut man in T_1 -gewichteten und in dreMR-Bildern das dispersive Kontrastmittel von den nicht dispersiven Substanzen unterscheiden kann.

Von dem Phantom wurde ein dreMR-Bild⁵ mit einer Evolutionszeit von 200 ms aufgenommen. Die Messdaten dienen dabei sowohl für die Berechnung des dreMR-Bildes als auch für die konventionelle, T_1 -gewichtete Aufnahme, da die Bilder mit dem positiven bzw. negativen Offset-Feld eine Evolutionszeit

⁴MS-325 in PBS mit RSA, Konzentration 140 μM

⁵FOV $38 \times 38 \text{ mm}^2$, MT 64×64 , SD global, TR 2700 ms, TE 10,7 ms, AV 2, T_{evol} 200 ms, ΔB_{eff} 90,0 mT, BW 270 Hz/px

viel kleiner als die T_1 -Zeiten der Proben besitzen. Sie sind daher so aufgenommen, wie man im Falle der konventionellen Methode ein T_1 -gewichtetes Bild aufnehmen würde.

Abbildung 6.2.1 (a) zeigt das Bild mit positivem Offset-Feld und markiert durch die Kreise die beiden Proben mit dem dispersiven Kontrastmittel. Die beiden Proben sind im Vergleich zu den anderen Proben heller, so dass man sie von den restlichen Proben unterscheiden kann. Grafik (b) zeigt die Intensität der 19 Proben als Balkendiagramm. Proben 9 und 14 (in grau) entsprechen dabei den Röhren mit Kontrastmittel. Hier ist ebenfalls zu erkennen, dass beiden Proben ein größeres Signal als alle anderen Proben haben.

Die Unterscheidung zwischen dem dispersiven Kontrastmittel und den nicht dispersiven Substanzen ist allerdings nicht eindeutig. Die gesuchten Proben sind nicht so viel heller, dass es sich nicht auch um „Ausreißer“ handeln könnte. Weiterhin wäre es möglich, dass einige der dunkleren Proben Kontrastmittel enthalten, falls dort die Spindichte kleiner ist. Grundsätzlich ist der Kontrast zu gering, um eine eindeutige Aussage zu treffen. Als Kennzahl wird das CNR zu

$$\text{CNR} = \frac{\text{mean}(\text{Signal}_{\text{disp}}) - \text{mean}(\text{Signal}_{\text{nicht disp}})}{\text{std}(\text{Signal}_{\text{nicht disp}})} \quad (6.2.1)$$

berechnet, wobei „mean“ für den Mittelwert und „std“ für die Standardabweichung steht. Bei dem T_1 -gewichteten Bild ist das $\text{CNR} = 3,6$. Dieser Wert bestätigt, dass zwar eine Abschätzung, aber keine eindeutige Differenzierung möglich ist. Laut dem häufig für die Bewertung von SNR und CNR herangezogenen Rose Kriterium [81] ist ein CNR von mindestens 3 nötig, damit eine Probe als möglicherweise von einer Gruppe verschieden erkannt wird. Erst bei einem CNR von mindestens 5 sind die meisten Menschen geneigt, sich bei ihrer Entscheidung festzulegen — was aber immer noch nicht als eindeutig gilt. Für eine eindeutige Entscheidung muss das CNR nochmals deutlich höher sein. Das SNR spielt bei dieser Bewertung des T_1 -gewichteten Bildes keine Rolle (so lange es hoch genug ist, z.B. größer als 20), da das Rauschen den Kontrast nicht verändert.

Abbildung 6.2.1 (c) zeigt das dreMR-Bild und (d) das korrespondierende Balkendiagramm. Es ist zu sehen, dass beide Darstellungen sehr deutlich die Röhren mit dem dispersiven Kontrastmittel herausstellen und das Signal der anderen Proben unterdrücken. In den Bereichen der nicht dispersiven Substanzen ist im dreMR-Bild nur noch Rauschen zu erkennen. Mögliche Subtraktionsartefakte sind so klein, dass sie vom Rauschen visuell nicht zu unterscheiden sind. Dieses zeigt sich im Balkendiagramm dadurch, dass die Intensität über alle nicht dispersiven Proben nahezu konstant ist. Sie stellt nur das Rauschlevel und kein echtes Signal dar. Berechnet man von der dreMR-Messung das CNR nach der oben vorgestellten Methode, so erhält man einen Wert von 103, was in etwa dem SNR des Bildes entspricht. Dieses CNR ist nach dem Rose Kriterium auf jeden Fall groß genug, um von einer eindeutigen Entscheidbarkeit zu sprechen.

Vergleicht man die beiden Werte, so ist das CNR der dreMR-Messung um einen Faktor von 28,5 größer als bei der T_1 -gewichteten Messung. Dieser große Unterschied verdeutlicht den vorher besprochenen Zugewinn an Spezifität durch die dreMR-Messung. Grundsätzlich könnte der Wert noch höher ausfallen, denn das CNR der dreMR-Messung wird hauptsächlich vom Rauschen bestimmt und kann durch Mittelungen weiter verbessert werden. Praktisch ist allerdings ein höheres CNR nicht nötig und häufig durch die Subtraktionsartefakte in den dreMR-Bildern beschränkt.

Angiographie-Phantom

Es wurde ein zweites Phantom untersucht, das einer Angiographie-Untersuchung nachempfunden ist. Es besteht aus einem Nunc-Röhrchen, in das mittels PVC Schläuchen in verschiedenen Größen eine Struktur modelliert ist, die Gefäße in einem Gewebe simulieren soll. Abbildung 6.2.2 zeigt dieses schematisch. Es gab, wie bei dem letzten Phantom, Substanzen mit und ohne Relaxations-Dispersion. Das dispersive Kontrastmittel⁶ wurde in die Schläuche (X) gefüllt, so dass sich, wie bei der Angiographie, ein Bild ergab, in dem nur sehr kleine Bereiche ein hohes Signal aufweisen. Der Innendurchmesser der kleinsten

⁶MS-325 in PBS mit RSA

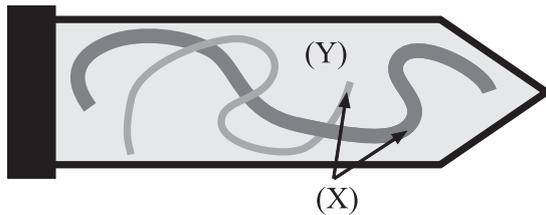


Abbildung 6.2.2: **Schema des Angiographie-Phantoms.** Das Phantom wurde aus einem Nunc-Röhrchen aufgebaut, in dem verschiedene Schläuche liegen. Die meisten Schläuche sind mit einem Relaxations-dispersiven Kontrastmittel gefüllt (X). Das restliche Volumen wurde mit einer nicht Relaxations-dispersiven Substanz aufgefüllt und simuliert das Gewebe (Y).

Schläuche ist in etwa so groß, wie die nominelle Auflösung der aufgenommenen Bilder, so dass auf jeden Fall damit zu rechnen war, dass der Partial Volume Effekt auftreten würden. Weiterhin wird ebenfalls die nicht perfekte Point-Spread-Funktion (durch Verbreiterung und Gibbs-Ringing) dazu führen, dass die Größe dieser Strukturen unter der effektiven Auflösung liegt. Der Raum um die Schläuche (Y) herum wurde mit einer nicht Relaxations-dispersiven Substanz (Wasser) gefüllt.

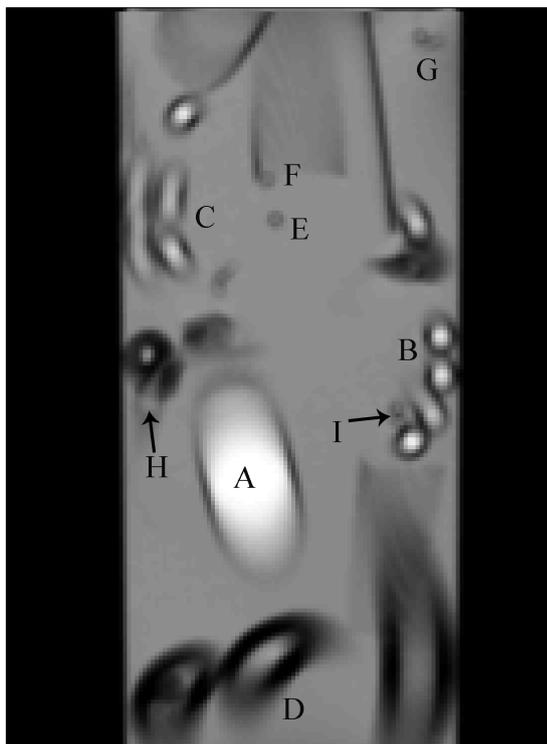
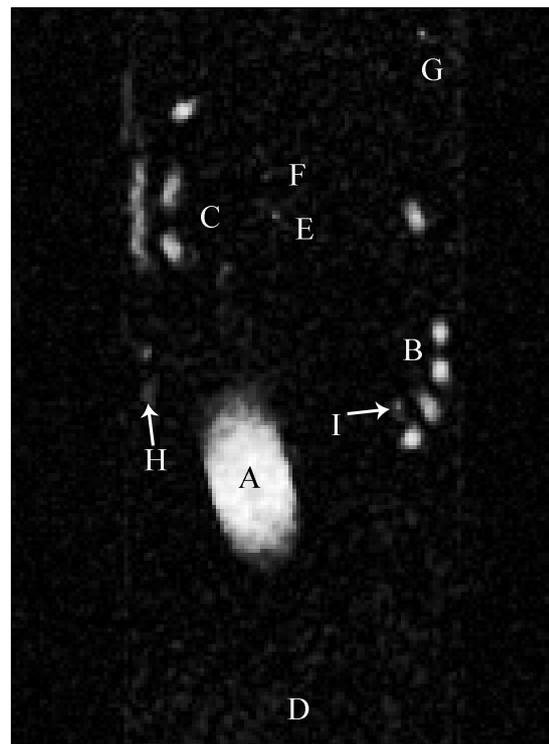
Die Fragestellung bei dieser dreMR-Messung ist wieder, wie gut man die Bereiche mit dem dispersiven Kontrastmittel erkennt. Abbildung 6.2.3 (a) zeigt das Bild mit positivem Offset-Feld als T_1 -gewichtete Aufnahme. Es ist eine große Struktur (A) zu erkennen, die eindeutig Kontrastmittel enthält. Bei einigen Strukturen mittleren Ausmaßes kann vermutet werden, dass sie mit Kontrastmittel gefüllt sind. Dieses gelingt gut, wenn die Schläuche die Bildgebungsschicht senkrecht durchstoßen (B). Wenn sich die Schläuche dagegen unter flachem Winkel durch die Schicht erstrecken (C, D), ist es sehr schwierig, eine verlässliche Aussage zu treffen. Hier kommt es vor, dass die Schläuche nur zum Teil in der Bildgebungsschicht verlaufen, so dass der Partial Volume Effekt zum Tragen kommt. Bei kleinen Strukturen (E, F, G) kann keine Aussage über ihren Inhalt gemacht werden, da die dunklen Bereiche des PVCs vom Schlauch mit den hellen Bereichen seiner Füllung vermischen und sich für den gesamten Schlauch nur eine mittlere Intensität ergibt. Zwei weitere Strukturen sind in dem Bild im Allgemeinen schwer als potentielle Orte mit Kontrastmitteln auszumachen. Bei (H) ist ein Schlauch zwischen zwei anderen dunklen Strukturen nur angeschnitten, so dass er kaum als selbstständige Struktur zu erkennen ist. Bei (I) existieren viele deutlich größere Strukturen (B) in der Umgebung, so dass die kleine Struktur (I) leicht zu übersehen ist.

Grundsätzlich ist es daher schwierig, eine verlässliche Aussage über die Orte mit dispersivem Kontrastmittel zu machen. Vor allem die kleinen Strukturen sind von der Interpretationsunsicherheit betroffen. Dieses ist ein typisches Phänomen, denn das menschliche Wahrnehmungsvermögen kann (bei gleichem Helligkeitsunterschied zwischen gesuchter Struktur und Hintergrund) viel besser große Strukturen erkennen. Die kleinen Strukturen entsprechen bei der Angiographie kleinen Gefäßen, die häufig von besonderem Interesse sind, so dass das hier gezeigte T_1 -gewichtete Bild nicht ausreichend Kontrast bietet, um die gewünschte Information zu erkennen.

Abbildung 6.2.3 (b) zeigt das entsprechende dreMR-Bild⁷. Es stellt sich heraus, dass die Interpretation bei der großen Struktur (A) richtig ist. Bei den mittleren Strukturen bestätigt sich, dass (B) dispersives Kontrastmittel enthält. Die schwerer zu interpretierenden Strukturen (C) und (D) sind im dreMR-Bild eindeutig zu bewerten: (C) enthält dispersives Kontrastmittel und (D) nicht. Bei den kleinen Strukturen ergibt sich für (E) und (G) ein positives Ergebnis, bei (F) ist die Interpretation nicht eindeutig, allerdings lässt das dreMR-Bild (richtiger Weise) ebenfalls ein positives Ergebnis vermuten. Bei den nur schwer auszumachenden Strukturen (H) und (I) zeigt das dreMR-Bild eindeutig, dass sich an diesen Stellen ein Schlauch mit dispersivem Kontrastmittel befindet.

Grafik (c) zeigt eine Überlagerung des dreMR-Bildes mit dem T_1 -gewichteten Bild. Das dreMR-Bild wurde eingefärbt und dunkle Bereiche mittels eines Schwellwertes transparent gestaltet. Die Überlagerung lässt sehr gut erkennen, welche Strukturen des Phantoms mit dem dispersiven Kontrastmittel gefüllt sind, da zum einen die Identifizierung des Kontrastmittels eindeutig ist und zum anderen die Position des Kontrastmittels in dem T_1 -gewichteten Bild gut zugeordnet werden kann. Durch diese Darstellung gelingt es, gleichzeitig Spezifität und Einordnung zur Morphologie zu ermöglichen. Besonders für die Strukturen (H) und (I) ist dieses sehr wertvoll, denn sie können hier eindeutig ausgemacht werden, wogegen sie im

⁷FOV $42,5 \times 85 \text{ mm}^2$, MT 136×272 , SD 4 mm, TR 2700 ms, TE 10,9 ms, AV 28, T_{evol} 330 ms, ΔB_{eff} 86,2 mT, BW 242 Hz/px

(a) T_1 -gewichtetes Bild

(b) dreMR-Bild

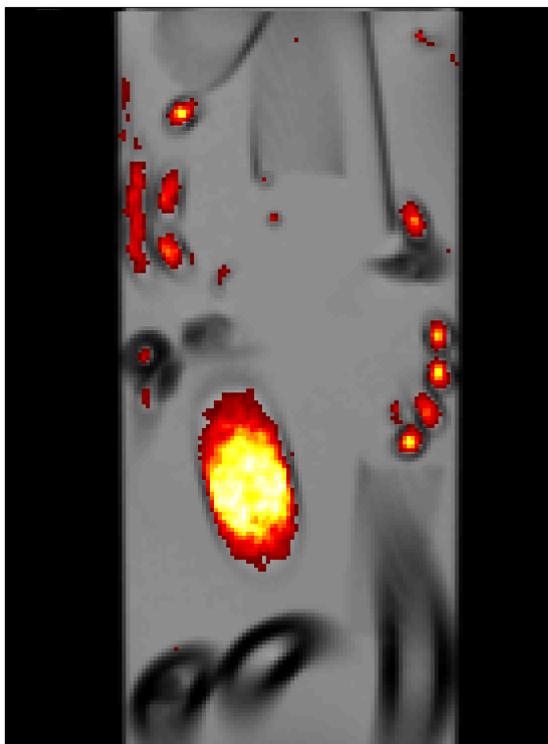
(c) T_1 -gewichtetes Bild mit überlagertem dreMR-Bild

Abbildung 6.2.3: **Angiographie-Phantom mit Kontrastmittel.** (a) Das T_1 -gewichtete Bild zeigt große bis kleine Strukturen mit Kontrastmittel, eine eindeutige Lokalisierung ist allerdings nicht möglich. (b) Das dreMR-Bild zeigt eindeutig die Orte mit Kontrastmittel. (c) Das T_1 -gewichtete Bild wird mit einer farbigen Darstellung des dreMR-Bildes überlagert. In dieser Darstellung wird klar, wie dreMR-Messungen gleichzeitig Spezifität und Einordnung zur Morphologie ermöglichen.

T_1 -gewichteten Bild sehr leicht zu übersehen sind.

Als Resultat lässt sich feststellen, dass das dreMR-Bild eine deutlich bessere Interpretation zulässt. Es vergrößert den Kontrast zwischen gesuchten Strukturen und Hintergrund sehr stark, so dass Bereiche mit unklarer Aussage im T_1 -gewichteten Bild nun eindeutig zugeordnet werden können. Besonders hilfreich ist dabei, dass sich durch die Spezifität des dreMR-Signals eine Art Verbesserung der Auflösung ergibt. Im T_1 -gewichteten Bild liegt die effektive Auflösung (wie bei den allermeisten MR Bildern) weit unter der nominellen Auflösung, da die Point-Spread-Funktion keine Delta-Funktion ist und der Partial Volume Effekt kleine Strukturen mit ihrer Umgebung mittelt. Bei den dreMR-Bildern ist zwar die Point-Spread-Funktion nicht schärfer, aber das Bild stellt das gesuchte Signal vor einem dunklen Hintergrund dar. Alle Auswirkungen der Point-Spread-Funktion wie z.B. Verschmierungen geschehen damit ohne ungewollte Intensität aus der Umgebung, so dass es keine signifikante Änderung der dreMR-Intensität gibt. Als Folge lassen sich die Orte der gesuchten Substanz ohne größere Beeinträchtigung identifizieren.

6.2.2 Biologische Beispiele

Himbeere

Die vorherigen Beispiele zeigen Phantommessungen, die zwar eine systematische Untersuchung des dreMR-Kontrastes erlauben, aber nicht alle Aspekte der Bildgebung an biologischen Systemen wiedergeben. Als Beispiel für ein biologisches System wurde eine Himbeere gewählt, in die das Kontrastmittel injiziert wurde. Die Anwendung an einer Frucht hatte den Vorteil, dass hierfür keine Genehmigung wie im Falle eines Tierversuches nötig war.

Es wurde eine Verdünnung von Gadofluorine M mit der Konzentration von $174 \mu\text{M}$ in einen kleinen Bereich einer Himbeere injiziert. Abbildung 6.2.4 (a) zeigt ein hoch aufgelöstes, konventionelles, T_1 -gewichtetes Bild⁸ der Himbeere bei 1,5 T. Das Oval markiert den Bereich der Injektion. Zwar ist eine kleine Veränderung der Intensität im Vergleich zum umliegenden Fruchtfleisch zu erkennen, allerdings ist eine verlässliche Aussage nicht möglich. Die Variation der Intensität im Fruchtfleisch auf Grund der Struktur der Himbeere ist deutlich größer als die Erhöhung des Signals an der Stelle mit Kontrastmittel.

Grafik (b) zeigt das Bild mit positivem Offset-Feld aus der dreMR-Messung. Es hat eine geringere Auflösung, da für die dreMR-Messung ein hohes SNR nötig ist und bei dieser Messung noch mit einem SE nicht dem MSE gemessen wurde. Die Evolutionszeit $T_{\text{evol}} = 340 \text{ ms}$ wurde auf die T_1 -Zeit der Kontrastmittel-Lösung gesetzt, um das dreMR-Signal zu maximieren.

Grafik (c) zeigt das resultierende dreMR-Bild⁹. Man erkennt, dass das Fruchtfleisch der Himbeere kein dreMR-Signal liefert und nur an Stellen mit Kontrastmittel Intensität vorhanden ist. Hierdurch ist eine eindeutige Lokalisierung des Kontrastmittels möglich. Es wird ebenfalls deutlich, dass die geringere Auflösung der dreMR-Messung im Vergleich zu dem hoch aufgelösten, T_1 -gewichteten Bild (a) keine großen Nachteile birgt, da die Spezifität der dreMR-Methode die fehlende Auflösung ausgleicht.

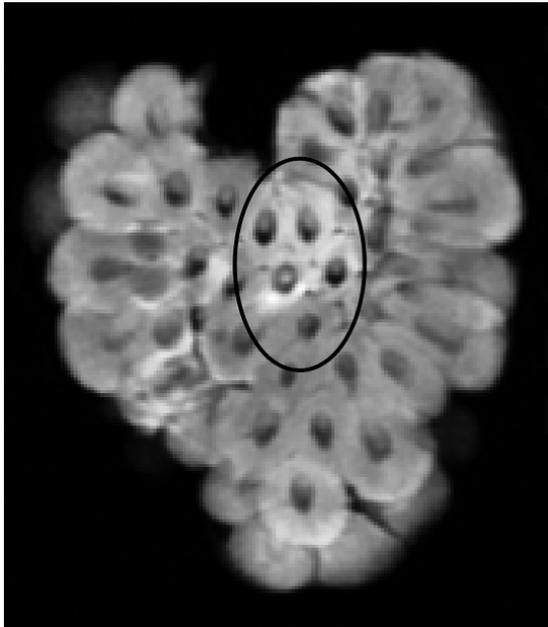
Grafik (d) zeigt das dreMR-Bild als farbige Überlagerung mit dem hoch aufgelösten, T_1 -gewichteten Bild. Das dreMR-Bild ist mittels zero-filling auf die entsprechende Matrixgröße erweitert worden. Die Grafik demonstriert wieder, wie ein dreMR-Bild gleichzeitig durch die farbige Darstellung eine sehr große Spezifität gegenüber dem Kontrastmittel und durch das hoch aufgelöste Bild eine gute Lokalisierung in Bezug auf die Morphologie aufweisen kann.

6.3 Quantitative Messungen

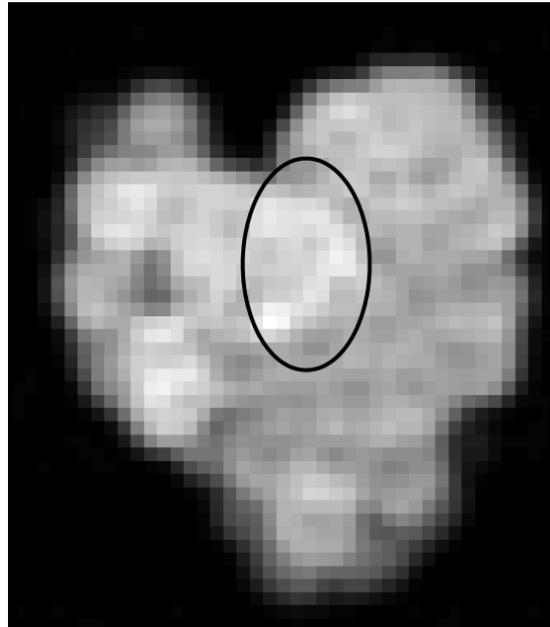
Die quantitativen Messungen dienen weniger der Lokalisierung eines Kontrastmittels als der Bestimmung seiner Konzentration. Das Wissen über die Konzentration des Kontrastmittels birgt viele wichtige Informationen: In der molekularen Bildgebung werden häufig Kontrastmittel benutzt, die spezielle Rezeptoren besitzen und selektiv nur an bestimmte Moleküle binden (targeted contrast agents). Über ihre

⁸FOV $25 \times 25 \text{ mm}^2$, MT 189×192 , SD 2 mm, TR 550 ms, TE 17 ms, AV 16, BW 240 Hz/px

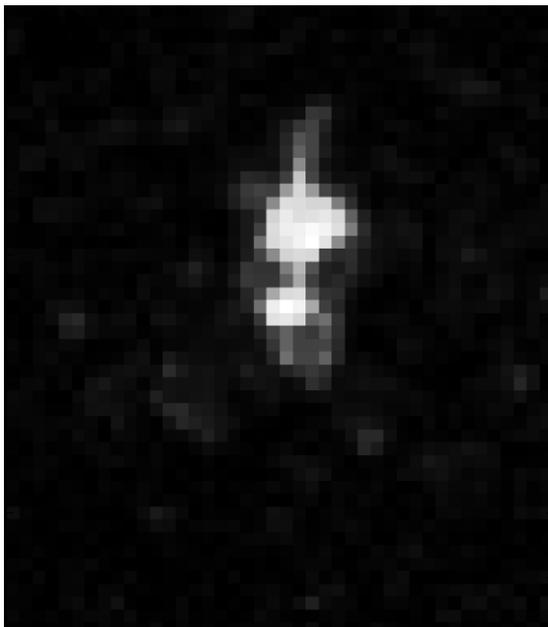
⁹FOV $21,9 \times 25 \text{ mm}^2$, MT 42×48 , SD 2 mm, TR 2700 ms, TE 9,9 ms, AV 24, T_{evol} 340 ms, ΔB_{eff} 90,0 mT, BW 270 Hz/px



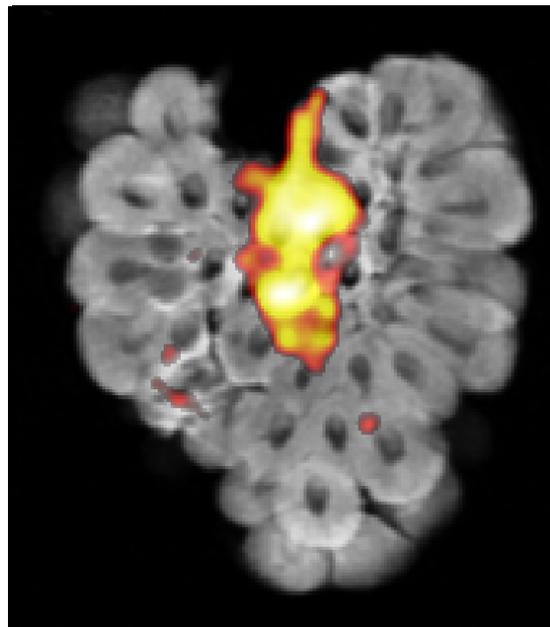
(a) konventionelles, T_1 -gewichtetes Bild, das Oval markiert das Kontrastmittel



(b) Bild mit positivem Offset-Feld



(c) dreMR-Bild



(d) hochaufgelöstes, T_1 -gewichtetes Bild mit dreMR-Overlay

Abbildung 6.2.4: **dreMR-Kontrastmittelmessung an einer Himbeere.** Eine dreMR-Messung mit Gadofluorine M wurde an einer Himbeere durchgeführt. Das Kontrastmittel wurde an einer bestimmten Stelle in die Frucht injiziert. (a) Eine konventionelle, hoch aufgelöste Aufnahme der Himbeere zeigt mit einem Oval den Bereich der Injektion, allerdings ist das Kontrastmittel nicht zu lokalisieren. (b) Das Bild mit positivem Offset-Feld hat eine kleinere Auflösung und erlaubt ebenfalls keine Lokalisierung. (c) Das dreMR-Bild zeigt sehr spezifisch nur den Bereich, in dem sich das Kontrastmittel befindet. (d) Eine Überlagerung des dreMR-Bildes mit dem hoch aufgelösten Bild zeigt eine gute Übereinstimmung mit dem Bereich der Injektion und erlaubt eine sehr gute Lokalisierung des Kontrastmittels. Alle Abbildungen wurden aus Hoelscher et al. [47] übernommen.

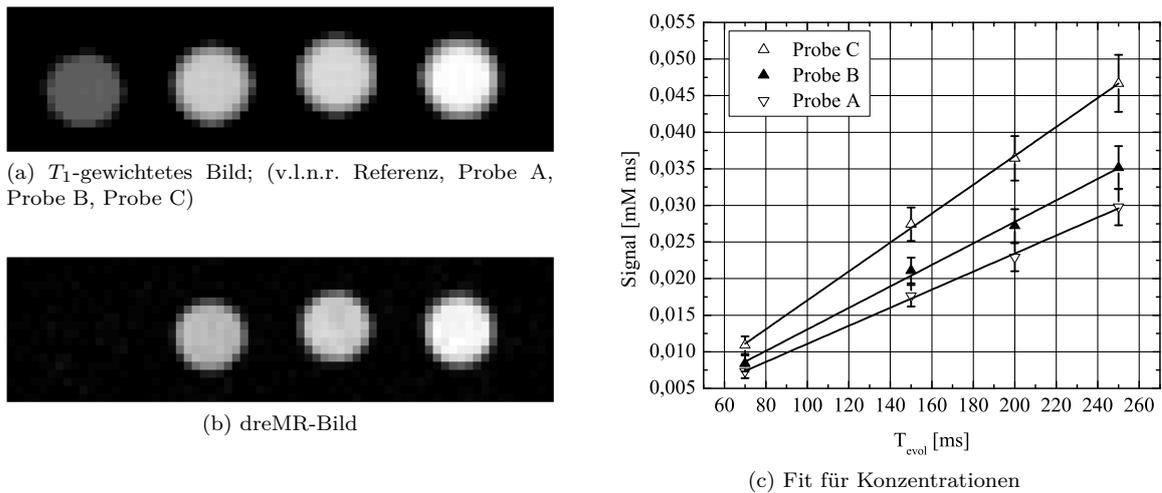


Abbildung 6.3.1: **Konzentrationsbestimmung.** (a) Das T_1 -gewichtete Bild zeigt v.l.n.r. die Referenz und drei dispersive Kontrastmittelproben A, B und C. (b) In dem dreMR-Bild sind nur noch die Proben mit dem dispersiven Kontrastmittel zu sehen. (c) Die gemessenen Daten wurden nach Gleichung 4.6.6 prozessiert und die Funktionen $C(t)$ an die Ergebnisse gefittet. Die Steigungen der Geraden sind direkt proportional zu den Konzentrationen. Alle Abbildungen wurden aus Hoelscher et al. [47] übernommen.

Konzentration kann direkt auf die Konzentration des Zielmoleküls geschlossen werden. Dieses erlaubt der molekularen Bildgebung Aussagen über Moleküle zu treffen, obwohl diese in MR Bildern selbst nicht dargestellt werden können. Weiterhin gibt es einige Kontrastmittel, die sich in bestimmten Geweben anreichern (z.B. Gadofluorine M in Plaques [86]). Hier kann die Konzentration eine Aussage über z.B. den Grad einer Erkrankung geben kann und ist eine deutlich robustere Kenngröße als der reine Kontrast eines MR Bildes.

6.3.1 Konzentrationsmessungen an Kontrastmitteln

Die Konzentrationen einer Verdünnungsreihe von Gadofluorine M (Schering, LOT N2044 A01) wurden im Folgenden nach der in Abschnitt 4.6.3 beschriebenen Methode bestimmt. Die Verdünnungsreihe enthält drei Proben des Kontrastmittels mit den Konzentrationen: Probe A $115 \mu\text{M}$, Probe B $135 \mu\text{M}$ und Probe C $181 \mu\text{M}$ in NaCl Lösung. Die vierte Probe enthält als Referenz kein Kontrastmittel. Zu Verifizierung der Konzentrationen wurden die Relaxationsraten der Proben bestimmt. Durch die bekannte Relaxivität des Kontrastmittels (siehe Abschnitt 6.1.2) konnte verifiziert werden, dass die präparierten Konzentrationen mit den Messdaten konsistent sind. Hieraus ergab sich, dass die Konzentrationen ihren Vorgaben entsprechen. Das Phantom mit den vier Proben ist in einer T_1 -gewichteten Aufnahme in Abbildung 6.3.1 (a) zu sehen.

Zur Bestimmung der Konzentrationen wurden dreMR-Bilder¹⁰ bei vier verschiedenen Evolutionszeiten von 70 ms, 150 ms, 200 ms und 250 ms aufgenommen. Zusätzlich wurde noch ein M_0 -Bild mit ausreichend langer TR bestimmt. Alle Messungen fanden bei einer Temperatur von 25°C statt. Abbildung 6.3.1 (b) zeigt eines der dreMR-Bilder des Phantoms. Wie zu erwarten verschwindet das Signal der Referenz.

Der erste Schritt zur Bestimmung der Konzentrationen ist es, die Funktion $C(t)$ nach Gleichung 4.6.6 zu bestimmen. Dazu werden die Intensitäten der einzelnen dreMR-Messungen und die M_0 -Werte für jede Probe bestimmt (Mittelwerte über ROIs) und in die Formel eingesetzt. In Grafik (c) sind die prozessierten Werte und die Funktion $C(t)$ als Ausgleichsgerade für alle drei Proben mit Kontrastmittel gezeigt. Für die Referenz ist in allen dreMR-Bildern die Intensitäten Null, so dass direkt eine Konzentration von Null angegeben werden kann. Aus den Steigungen der restlichen Geraden ergeben sich die Relaxations-Dispersionen r_d .

¹⁰FOV $23 \times 61 \text{ mm}^2$, MT 32×80 , SD 5 mm, TR 3000 ms, TE 9,9 ms, AV 8, BW 270 Hz/px

	Probe A	Probe B	Probe C
Konzentration präpariert [μM]	115 ± 5	135 ± 5	181 ± 5
Konzentration gemessen [μM]	123 ± 15	147 ± 15	197 ± 20

Tabelle 6.1: **Konzentrationsbestimmung von Gadofluorine M**

Der zweite Schritt ist es, die Relaxations-Dispersion mittels Gleichung 4.6.10 in Konzentrationen umzurechnen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6.1 zusammengefasst. Die Fehlerbereiche bei den Werten der Präparation ergeben sich durch die Pipettierungenauigkeit und die Genauigkeit der Verifizierung der Konzentrationen. Die Fehlerbereiche der gemessenen Konzentrationen ergeben sich aus den Fehlerbalken der Grafik (c). Alle drei Konzentrationen stimmen im Rahmen ihres Fehlers mit den präparierten Werten überein.

Die Messung hätte auch mit weniger als vier dreMR-Bildern durchgeführt werden können, allerdings sollte an diesem Beispiel gezeigt werden, dass die lineare Abhängigkeit der Funktion $C(t)$ auch in der Realität mit allen Fehlerquellen für dreMR-Messungen besteht. Weiterhin ist in der Grafik zu erkennen, dass die drei Geraden nicht perfekt auf den Ursprung zeigen, sondern sehr kleine Abweichungen im y -Achsen-Abschnitt aufweisen. Dieses ist das Resultat einer imperfekten Sättigung in der dreMR-Sequenz. Wären weniger als vier dreMR-Messungen durchgeführt worden, hätte sich dieser Fehler stärker bemerkbar gemacht und hätte zu einem etwas größeren Niveau in den Fehlern geführt.

Die Ergebnisse dieser Messung zeigen, dass es die dreMR-Methode erlaubt, die Konzentrationen von Kontrastmitteln zu bestimmen. Im Vergleich zu der herkömmlichen Methode müssen bei dreMR nur zu einem Zeitpunkt Bilder aufgenommen werden (post-contrast) und alle Aufnahmen des pre-contrast werden nicht benötigt. Hierdurch erleichtert sich die Bestimmung der Konzentrationen. Dieses gilt besonders für Fälle bei denen pre- und post-contrast eine längere Zeit auseinander liegen (wie z.B. bei Verlaufsstudien), da alle mit der Zeit verbundenen systematischen Fehlerquellen wie Bewegung, Temperaturänderung, etc. wegfallen.

6.4 Diskussion und Zusammenfassung

Kontrastmittel

Die benutzen Kontrastmittel MS-325 und Gadofluorine M eignen sich gut für die dreMR-Bildgebung. Sie weisen bei 1,5 T eine Relaxations-Dispersion auf, die mit einem Feldhub von ± 100 mT eine Änderung von ca. $\pm 4\%$ in der Relaxationsrate bewirkt. Diese Änderung ist bei ausreichend hohem SNR groß genug, um damit aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten. Für die Zukunft ist allerdings wünschenswert, dass die Relaxations-Dispersion der Kontrastmittel noch größer wird. Ein ideales Kontrastmittel würde eine Stufenfunktion mit einem großen Sprung bei 1,5 T aufweisen, allerdings gibt es keine begründeten Annahmen, dass dieses zu erreichen ist. Realistischer Weise wird aller Voraussicht nach nur das NMRD Profil des Kontrastmittels steiler werden können, so dass sich die Relaxations-Dispersion erhöht. Eine Verdopplung der Relaxations-Dispersion würde mit einer Verdopplung des SNRs im dreMR-Bild einhergehen. Möchte man den Gewinn des SNRs für eine Verkürzung der Messzeit benutzen, so könnte man dreMR-Bilder mit gleicher Qualität in einem Viertel der Zeit aufnehmen.

Weiterhin ist für die Zukunft zu wünschen, dass die für dreMR geeigneten Kontrastmittel noch selektiver an Moleküle binden und sich dadurch besser für die molekulare Bildgebung eignen. MS-325 geht mit seiner Affinität für Bindungen mit Albumin schon in die richtige Richtung und ist ein interessanter Kandidat für die Tumorbildgebung. In Tumoren tritt während des Wachstums vermehrt Albumin auf, so dass hier MS-325 besonders leicht binden kann [88, 29]. Allerdings tritt Albumin überall im Körper auf und ist kein eindeutiges Anzeichen für eine bestimmte Erkrankung. Aus diesem Grund wäre eine weitere Funktionalisierung der Kontrastmittel erstrebenswert.

Endogene Relaxations-Dispersion von Gewebe

Im Laufe der Messungen mit Kontrastmitteln an biologischen Systemen hat sich ein Problem ergeben, das die Einsatzgebiete von dreMR-Messungen mit Kontrastmitteln beschränkt. Grundsätzlich wird bei dreMR-Messungen angenommen, dass nur das Kontrastmittel eine Relaxations-Dispersion aufweist und alle anderen Substanzen (wie Gewebe, Flüssigkeiten, Muskeln, etc.) keine oder eine vernachlässigbar kleine Relaxations-Dispersion besitzen. Diese Annahme kann aber nicht in allen biologischen Systemen ohne Weiteres vorausgesetzt werden. In einigen Gewebetypen konnte ohne Gabe von Kontrastmittel eine endogene Relaxations-Dispersion gemessen werden, die im Vergleich zu den benutzten Kontrastmitteln nicht zu vernachlässigen ist. So ist z.B. die endogene Relaxations-Dispersion von Fett in dreMR-Bildern mit Kontrastmittel zu erkennen, so dass die Eindeutigkeit der Lokalisierung der Kontrastmittel nur noch eingeschränkt gilt. Hieraus folgt, dass vor allem kleine Konzentrationen von Kontrastmitteln nicht mehr ausreichend Kontrast bieten, um sie eindeutig zu erkennen. Dieses ist ein ernst zu nehmendes Problem, da der Trend in letzter Zeit zu immer kleineren Konzentrationen geht und vor allem in der molekularen Bildgebung die Lokalisierung von kleinen Mengen von Kontrastmittel gefordert wird. Mehrere Szenarien haben sich als mögliche Auswege für dieses Problem ergeben. Sie werden im Kapitel 8 im Ausblick thematisiert.

Compressed Sensing

Das in Abbildung 6.2.3 (b) gezeigte dreMR-Bild des Strukturphantoms ist sehr sparse (d.h. es sind nur weniger Voxel von Null bzw. dem Rauschen verschieden). Für MR Bilder mit dieser Eigenschaft hat sich in letzter Zeit die Aufnahmemethode Compressed Sensing [69] entwickelt, die es erlaubt, die Bilder ohne merkbar Qualitätsverlust in deutlich kürzerer Zeit aufzunehmen. Mit dem Angiographie-Phantom wurde eine Studie zur Anwendung von Compressed Sensing durchgeführt, allerdings hat sich gezeigt, dass eine Kombination von dreMR und Compressed Sensing so gut wie nicht möglich ist. Der Grund dafür ist, dass die Subtraktion der Bilder mit positivem und negativem Offset-Feld inkompatibel mit dem Compressed Sensing Algorithmus ist. Abschnitt 11.4.2 im Anhang erläutert das Problem und zeigt die Resultate der Rekonstruktion mittels Compressed Sensing.

Zusammenfassung

Die dreMR-Methode hat gezeigt, dass sie für Messungen mit Kontrastmitteln einen großen Zugewinn darstellt. Sie erhöht die Spezifität gegenüber dem Kontrastmittel deutlich, so dass in vielen Fällen die Unterscheidung zwischen Stellen mit und ohne Kontrastmittel eindeutig gefällt werden kann. Diese Aussage gilt allerdings nur mit der Einschränkung, dass die endogene Relaxations-Dispersion der sonstigen Substanzen wie z.B. Gewebe im Vergleich zu der Relaxations-Dispersion des Kontrastmittels zu vernachlässigen ist. Die dreMR-Intensität lässt sich sehr gut mit konventionellen Kontrasten überlagern, so dass die Stellen mit Kontrastmitteln klar in die Morphologie einzuordnen sind. Im Vergleich zu konventionellen Kontrasten verbessert sich das CNR deutlich — in den hier gezeigten Fällen um mehr als eine Größenordnung.

Durch die große Spezifität benötigen die dreMR-Bilder eine deutlich geringere Auflösung, um ihre Informationen darzustellen. Zum einen leidet ihre Aussagekraft weniger unter allen Unschärfe-Effekten wie imperfekten Point-Spread-Funktionen und Partial Volume Effekten. Zum wird die hohe Auflösung meist nur für die Darstellung der Morphologie benötigt. Die Information über das Vorhandensein von Kontrastmittel kann in einer geringeren Auflösung überlagert werden, ohne dass sich dadurch die Interpretation stark ändert.

Neben der Lokalisierung erlaubt dreMR auch eine Quantifizierung des Kontrastmittels. Dieses ist für alle Messungen von großem Interesse, bei denen die konventionellen Methoden mit pre- und post-contrast nicht oder nur schlecht funktionieren. Für alle Experimente, bei denen sich das Kontrastmittel anreichern soll bzw. der Verlauf der Kontrastmittelkonzentration über längere Zeiträume beobachtet wird, stellt damit die dreMR-Methode eine vielversprechende Alternative dar.

Kapitel 7

dreMR ohne Kontrastmittel

Dieses Kapitel stellt die wichtigsten Ergebnisse der Messungen mit der endogenen Relaxations-Dispersion von Gewebe vor. Es knüpft dabei an die Methodik aus den Messungen mit Kontrastmitteln an, hat aber eine andere Zielsetzung. Während bei den Kontrastmitteln der Fokus auf der Verbesserung der Lokalisation und Quantifizierung liegt, so zielt dreMR ohne Kontrastmittel darauf ab, einen neuen Gewebekontrast nutzbar zu machen. Die Relaxations-Dispersion ist eine physikalische Größe, die in der Vergangenheit nicht bei klinischen Feldstärken in der Bildgebung sichtbar gemacht werden konnte. Durch diese jetzt darstellbare Größe ergibt sich die Möglichkeit, einen MR Kontrast zu erzeugen, der bislang nicht messbare Information zugänglich macht. Das Kapitel wird für diese Methode die Potentiale ergründen sowie einen proof-of-principle liefern, dass dreMR-Messungen ohne Kontrastmittel in-vivo durchzuführen sind.

Die Durchführung von dreMR-Messungen ohne Kontrastmittel ist die neueste Entwicklung in der Relaxations-Dispersions-Bildgebung bei klinischen Feldstärken. Wie man aus den Veröffentlichungen zu dreMR und PINPOINT sehen kann, waren die beiden Methoden ursprünglich ausschließlich für die Bildgebung von Kontrastmitteln konzipiert, da diese eine deutlich höhere Relaxations-Dispersion als Gewebe aufweisen. Die Erkenntnis, dass die Unterschiede in der Relaxations-Dispersion zwischen Kontrastmitteln und Gewebe nicht so groß wie erhofft sind, führt zu einigen Schwierigkeiten und wurde schon im letzten Kapitel diskutiert.

Aus diesem Umstand entstand die Idee, dreMR-Messungen an Gewebe ohne Kontrastmittel durchzuführen und die endogene Relaxations-Dispersion des Gewebes zur Erzeugung eines neuartigen Kontrastes zu nutzen. Zwar wurden mit diesem Schritt die Ansprüche an die dreMR-Bilder in Hinsicht auf SNR, Artefakte und Messzeit noch größer, aber es ergab sich die große Chance, einen gänzlich neuen Kontrast nutzbar zu machen, der nicht mit den bisher bekannten T_1 -, T_2 - und Magnetisierungstransfer-Kontrasten (MTC) verwandt ist. Der Relaxations-Dispersions-Kontrast stellt eine neue physikalische Größe dar und birgt somit die Möglichkeit, dass er bislang nicht erkennbare Informationen sichtbar macht.

Die dreMR-Messungen ohne Kontrastmittel können, wie in den Fällen mit Kontrastmittel, wieder als Bildgebung oder als quantitative Messungen durchgeführt werden. Der erste Teil des Kapitels widmet sich den quantitativen Messungen, bei denen die Relaxations-Dispersion von Gewebe gemessen wurde; der zweite bespricht die Bildgebung.

7.1 Quantitative Messungen

Für Gewebe kann die endogene Relaxations-Dispersion quantitativ bestimmt werden. Diese Messungen werden zuerst vorgestellt, denn bei den quantitativen Messungen kann über ROIs gemittelt werden, so dass die Ansprüche an die Auflösung nicht so hoch wie bei der Bildgebung sind. Das Ziel der Messungen ist die Untersuchung der Frage, über welchen Bereich von Werten sich die Relaxations-Dispersion von

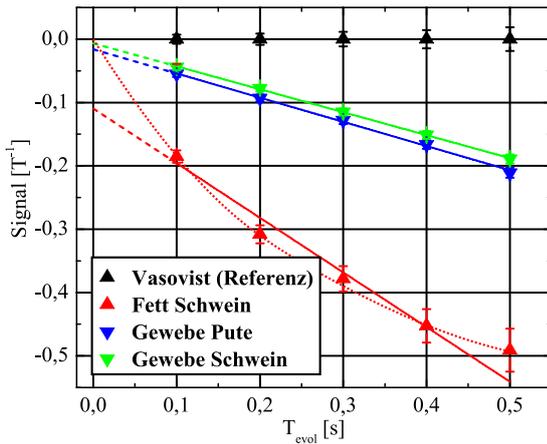


Abbildung 7.1.1: **Einfluss des Partial Volume Effektes.** Für drei verschiedenen Gewebe (Fett vom Schwein sowie Muskelgewebe von Pute und Schwein) und eine nicht dispersiven Referenz werden nach Gleichung 4.6.6 die Werte der Funktion $C(t)$ über die Evolutionszeit aufgetragen und gefittet. Je stärker die gefittet Funktion von einer Ursprungsgeraden abweicht, desto stärker ist der Einfluss des Partial Volume Effektes.

Gewebe erstreckt, wie reproduzierbar die quantitativen Messungen durchgeführt werden können und wie sich der Partial Volume Effekt dabei bemerkbar macht.

Die quantitativen Messungen wurden im Rahmen der Diplomarbeit von Arne Grünewald [34] durchgeführt.

7.1.1 Einfluss des Partial Volume Effektes

Bei den quantitativen Messungen der endogenen Relaxations-Dispersion von Gewebe macht sich der Einfluss des Partial Volume Effektes besonders stark bemerkbar. Die allerwenigsten Gewebe bestehen nur aus einer Substanz, die eine einzelne T_1 -Relaxationszeit und eine einzelne Relaxations-Dispersion besitzt. Viel häufiger kommt es vor, dass in einem Gewebe mehrere Substanzen auftreten. In einigen Geweben sind z.B. Einlagerungen von anderen Geweben zu finden, die deutlich kleiner als die Voxelgröße sind und daher nicht räumlich aufgelöst werden. Ein besonders inhomogenes Gewebe ist Fett. Hier ist es grundsätzlich schwierig eine einzelne Relaxations-Dispersion anzugeben, so dass meist nur ein mittlerer Wert bestimmt werden kann.

Eine Messung mit drei verschiedenen Geweben (Fett vom Schwein sowie Muskelgewebe von Pute und Schwein) und einer nicht dispersiven Referenz demonstriert den Einfluss des Partial Volume Effektes. Es wird die dreMR-Intensität aller Proben bei fünf verschiedenen Evolutionszeiten zwischen 100 ms und 500 ms bestimmt. Zusätzlich wird der M_0 -Wert aller Proben gemessen. Die Messwerte werden nach Gleichung 4.6.6 in die Funktion $C(t)$ umgerechnet und in Abbildung 7.1.1 aufgetragen.

Durch die fünf Datenpunkte der Proben wird jeweils eine lineare Funktion gefittet. Die Referenzprobe hat bei allen Evolutionszeiten den Wert Null und damit eine Steigung von Null. Dieses entspricht den Erwartungen, denn die Steigung entspricht der Relaxations-Dispersion.

Die beiden Proben des Muskelgewebes ergeben gute lineare Fits, bei denen man keine systematischen Abweichungen der Datenpunkte von einem linearen Zusammenhang erkennen kann. Allerdings ist die Gerade für den Muskel der Pute keine Ursprungsgerade. Dieses lässt darauf schließen, dass hier in einem kleinen Maße der Partial Volume Effekt auftritt. Dadurch, dass die Daten nicht als Ursprungsgerade, sondern mit freiem y -Achsen-Abschnitt gefittet werden, kann bei dem Muskelgewebe der Fehler durch den Partial Volume Effekt kompensiert werden.

Ein anderes Bild ergibt sich beim Fett. Die Daten stellen hier eindeutig keinen linearen Zusammenhang dar. Wenn die Gerade auf eine Evolutionszeit von Null extrapoliert wird, erhält man einen sehr großen y -Achsen-Abschnitt. Fett zeigt demnach einen ausgeprägten Partial Volume Effekt mit dem in Abschnitt 4.6.2 beschriebenen Verhalten. Die Datenpunkte der Funktion $C(t)$ liegen nicht mehr auf einer Geraden, sondern auf einer Kurve. Zur Verdeutlichung ist zusätzlich zu der gefitteten Gerade auch diese Kurve durch die gepunktete Linie angedeutet (die Kurve ist kein Fit, sondern zeigt nur den Trend der Daten). Sie passt deutlich besser zu dem Verlauf der Messpunkte, ermöglicht aber keine Bestimmung der Relaxations-

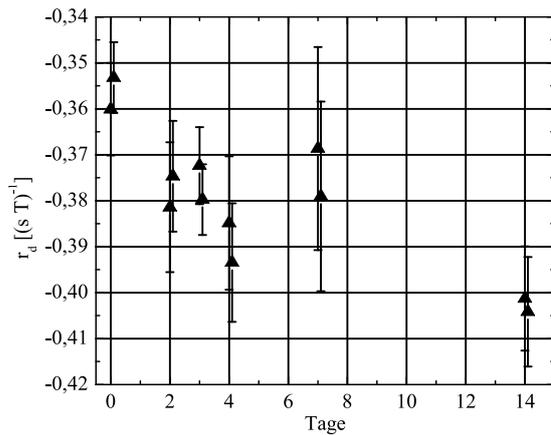


Abbildung 7.1.2: **Reproduzierbarkeit von quantitativen Messungen.** Die Relaxations-Dispersion von Muskelgewebe kann reproduzierbar gemessen werden und ändert sich über einen Zeitraum von 14 Tagen bei Lagerung im Kühlschrank nur gering. Die Paare von Messpunkten entsprechen zwei direkt nacheinander durchgeführten Messungen.

Dispersion.

Diese Messung belegt, dass bei Gewebe sehr häufig der Partial Volume Effekt eine Rolle spielt. Bei den meisten Geweben halten sich die Auswirkungen in Grenzen und die Relaxations-Dispersion kann dadurch korrekt bestimmt werden, dass dreMR-Messungen bei mehreren Evolutionszeiten vorgenommen werden. Bei Fett ist der Partial Volume Effekt so groß, dass die Relaxations-Dispersion nicht mehr eindeutig definiert ist und nur noch ein Mittelwert für sie angegeben werden kann.

7.1.2 Reproduzierbarkeit

Ein sehr wichtiger Punkt bei den quantitativen Messungen der endogenen Relaxations-Dispersion von Gewebe ist die Reproduzierbarkeit der Messwerte. Nur wenn die Bestimmung der Relaxations-Dispersion bei hintereinander durchgeführten Messungen die gleichen Werte liefert, ist das Verfahren zuverlässig. Um die Reproduzierbarkeit zu untersuchen, wurde eine Messreihe an einer Probe aus Muskelfleisch durchgeführt. Die Probe wurde zweimal hintereinander in unabhängigen Experimenten gemessen. Anschließend wurde die Probe im Kühlschrank gelagert (aber nicht behandelt oder fixiert) und nach 2, 3, 4, 7 und 14 Tagen erneut jeweils zweimal gemessen. Bei der Vorbereitung der Experimente wurde darauf geachtet, dass die Probe jeweils vor den Messungen auf Zimmertemperatur war.

Abbildung 7.1.2 zeigt die bestimmten Relaxations-Dispersionen der einzelnen Messungen über den Zeitpunkt der Messung aufgetragen. An Tag Null wurden die beiden Werte $r_d = -0,36 \pm 0,01 \text{ (s T)}^{-1}$ und $r_d = -0,35 \pm 0,01 \text{ (s T)}^{-1}$ bestimmt, die gut miteinander vereinbar sind. Bei allen folgenden Messungen sind die bestimmten Relaxations-Dispersionen ebenfalls innerhalb der Fehlerbalken miteinander vereinbar. Insgesamt lässt sich in den 14 Tagen eine leichte Tendenz zu einer stärkeren Relaxations-Dispersion beobachten.

Eine zweite Untersuchung vergleicht Proben des gleichen Gewebetypes von verschiedenen Tierarten. Es wurden Muskelgewebe vom Schwein, Rind, Kalb, Truthahn und Pute gekauft. Von allen Proben wurde die Relaxations-Dispersion bestimmt. Abbildung 7.1.3 (a) zeigt die Ergebnisse (als Betrag) für die fünf verschiedenen Proben. Die Dispersionen liegen im Bereich zwischen $r_d = -0,30 \text{ (s T)}^{-1}$ und $r_d = -0,36 \text{ (s T)}^{-1}$. Man kann daraus schließen, dass das Muskelgewebe verschiedener Tiere in etwa die gleiche Relaxations-Dispersion aufweist und nur kleinere Abweichungen zeigt.

Eine dritte Messung untersucht, in wie weit Proben des gleichen Gewebetypes (d.h. gleiches Gewebe, selbe Tierart) eine einheitliche Relaxations-Dispersion aufweisen. Dazu wurden diese Proben über den Zeitraum von mehreren Wochen immer wieder neu gekauft und vermessen (z.B. wurde viermal Muskelgewebe vom Schwein innerhalb von fünf Wochen gekauft). Abbildung 7.1.3 (b) zeigt die Ergebnisse für Fett, Muskel- und Lebergewebe. Man erkennt, dass bei Muskel und Leber die gemessenen Relaxations-Dispersionen nur wenige Variationen aufweisen. Bei Fett ergibt sich eine relativ große Schwankung, die durch den Partial Volume Effekt hervorgerufen wird.

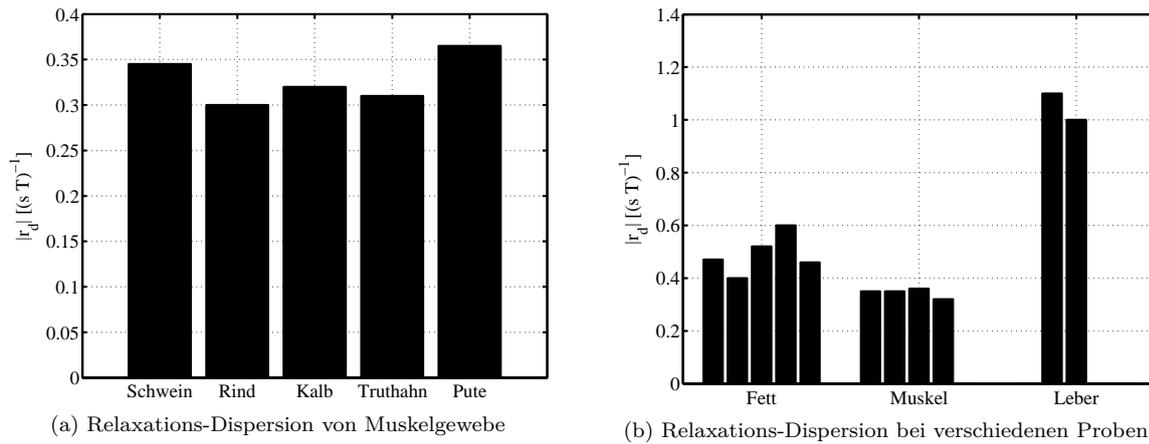


Abbildung 7.1.3: **Charakterisierung der Relaxations-Dispersion.** (a) Die Messung an Muskelgeweben von fünf verschiedenen Tieren zeigt, dass die Relaxations-Dispersion nicht stark von der Tierart abhängt. (b) Werden die Messungen mit verschiedenen Proben derselben Tierart mehrmals wiederholt, so zeigt sich für Muskel- und Lebergewebe eine gute Reproduzierbarkeit, bei Fett schwanken die Werte etwas stärker.

Gewebetyp	r_d (s T) ⁻¹
Muskel	$-0,35 \pm 0,02$
Leber	$-1,08 \pm 0,10$
Fett	$-0,51 \pm 0,10$
Knorpel	$-0,47$
Knochenmark	$-0,48$
Eiweiß fest (gekocht)	$-0,26$
Eiweiß flüssig	$-0,16$

Tabelle 7.1: **Relaxations-Dispersion von verschiedenen Gewebetypen**

Als Fazit lässt sich ziehen, dass die dreMR-Methode eine gute Reproduzierbarkeit aufweist und verlässliche Werte und Fehlergrenzen angibt. Die Relaxations-Dispersion desselben Gewebes lässt sich zuverlässig mehrmals mit gleichem Ergebnis messen und die Relaxations-Dispersion von gleichen Geweben variiert wenig. Zusätzlich liegt für Muskelgewebe die Relaxations-Dispersion über verschiedene Tierarten innerhalb eines Streubereiches von 15%.

7.1.3 Charakterisierung von verschiedenen Gewebetypen

Aus allen quantitativen Messungen wurden die Ergebnisse für die Relaxations-Dispersionen zusammengefasst. Die Werte sind in der Tabelle 7.1 aufgeführt. Wenn die Werte einen Fehler enthalten, dann handelt es sich dabei um die Standardabweichung der mehrmaligen Messungen des Gewebes; wenn die Werte keinen Fehler enthalten, dann wurde das entsprechende Gewebe nur einmal gemessen.

Die Werte in der Tabelle umspannen ungefähr eine halbe Größenordnung und zeigen damit, dass signifikante Unterschiede in der Relaxations-Dispersion verschiedener Gewebetypen und biologischer Substanzen bestehen. Die stärkste Relaxations-Dispersion wurde in Lebergewebe mit $r_d = -1,08 \pm 0,10$ (s T)⁻¹ gemessen. Muskelgewebe hat eine um den Faktor 3 kleinere Relaxations-Dispersion. Bei Fett streuen die Werte aufgrund des Partial Volume Effektes deutlich stärker als bei den anderen Geweben.

7.2 Bildgebung

Bei der dreMR-Bildgebung von Gewebe ist es das Ziel, aus den unterschiedlichen endogenen Relaxations-Dispersionen der Gewebe einen Kontrast zu erzeugen, der möglichst viel Information über die Feldabhängigkeit der Relaxationsraten enthält. Vor allem sollen Regionen mit hoher und Regionen mit geringer Relaxations-Dispersion gut voneinander zu unterscheiden sein.

7.2.1 Ex-vivo Messungen

Nachdem alle Verbesserungen der dreMR Sequenz (eDREAM, MSE, etc.) implementiert waren, konnten die ersten aussagekräftigen dreMR-Bilder einer Maus aufgenommen werden. Die dreMR-Messung geschah an einer in Formalin fixierten Maus. Zusätzlich wurde ein hoch auflösendes, T_1 -gewichtetes Bild mit der doppelten Auflösung aufgenommen, so dass das dreMR-Bild hiermit überlagert werden kann. Das hoch aufgelöste Bild ist in Abbildung 7.2.1 (a) zu sehen. Das dazugehörige dreMR-Bild¹ wird in Grafik (b) abgebildet. Es ist hier deutlich zu erkennen, dass der dreMR-Kontrast nicht mit dem T_1 -Kontrast verwandt ist, sondern ein neuer, eigener Kontrast ist. Mit Pfeilen sind Stellen markiert, an denen das dreMR-Bild besonders große Unterschiede zum T_1 -gewichteten Bild aufweist. So fällt z.B. an der Wirbelsäule im dreMR-Bild eine klare Kante in der Intensität auf, wogegen diese im T_1 -gewichteten Bild nicht vorhanden ist. Die Grafik (c) zeigt eine farbige Überlagerung des dreMR-Bildes mit dem hoch aufgelösten Bild. Man erkennt, dass das Formalin keine Relaxations-Dispersion aufweist.

Es kann noch keine Interpretation des dreMR-Kontrastes geben werden, denn dieses Bild ist eine der allerersten Aufnahmen, die eine Relaxations-Dispersions-Gewichtung bei 1,5 T zeigt und es fehlt an Erfahrung mit diesem Kontrast. Trotzdem ist dieses dreMR-Bild ein sehr wichtiger Schritt, denn es zeigt, dass der endogene Relaxations-Dispersions-Kontrast von Gewebe nicht nur eine modifizierte Version des T_1 -Kontrastes ist. Er stellt einen neuen Kontrast dar, der Informationen zeigt, die im T_1 -gewichteten Bild nicht vorhanden sind — auch wenn noch nicht klar ist, was diese Informationen genau bedeuten.

7.2.2 Einfluss von Formalin

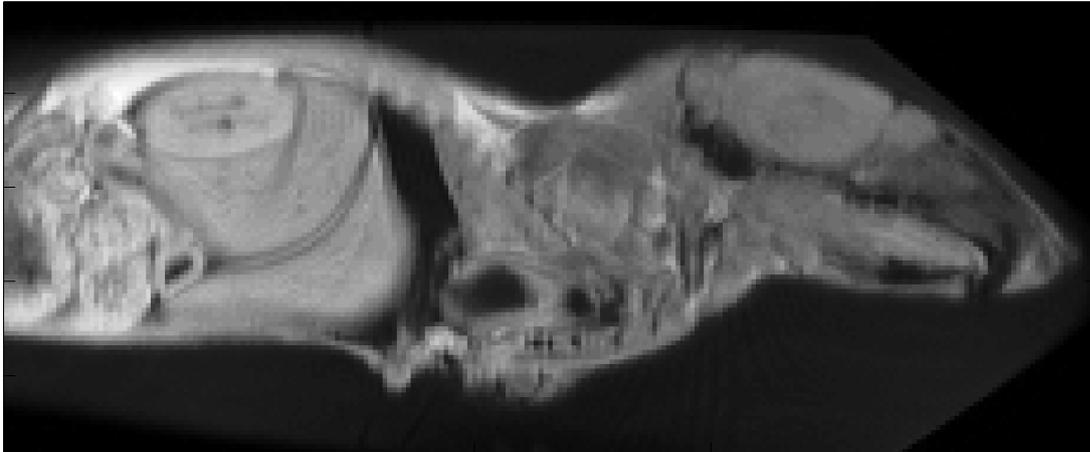
Das im letzten Abschnitt gezeigte dreMR-Bild wurde mit einer in Formalin (4%tige Formaldehydlösung) fixierten Maus aufgenommen. Diese Fixierung hat die Vorteile, dass die Maus nicht frisch für die Messung geopfert werden muss und dass während der Messung keine Bewegung auftritt. In der Literatur gibt es allerdings viele Untersuchungen, die zeigen, dass die Fixierung mit Formalin die Relaxationszeiten des Gewebes ändert [28, 79, 85]. Das Formalin geht eine chemische Verbindung mit den Proteinen des Gewebes ein und vernetzt diese. Es lässt sich daher vermuten, dass die Fixierung durch Formalin ebenfalls einen Einfluss auf die Relaxations-Dispersion besitzt.

Um dieses zu überprüfen, wurde eine Maus zweimal gemessen. Die erste Messung fand kurz nach der Opferrung statt. Da die Maus für eine andere Studie benutzt wurde, war in einem der Oberschenkel ein Tumor² vorhanden. Es wurde sichergestellt, dass die Maus in der vorherigen Studie kein Kontrastmittel bekommen hat, das die dreMR-Messung verfälschen könnte. Nach der ersten dreMR-Messung wurde die Maus mit Formalin fixiert und eine Woche später erneut mit einer möglichst ähnlichen Schicht und gleichen Sequenzparametern erneut gemessen. Die lange Zeit zwischen den zwei Messungen garantiert, dass das Formalin die Maus komplett durchdrungen hatte und die Vernetzung überall abgeschlossen war. Abbildung 7.2.2 zeigt in den Grafiken (a) - (d) die Messungen ohne Formalin direkt nach der Opferrung der Maus. In (a) ist ein konventioneller, T_1 -gewichteter Kontrast zu sehen. Als zusätzliche Information ist in (b) noch ein konventionelles, T_2 -gewichtetes Bild gezeigt, in dem der Tumor mit einem Kreis markiert worden ist. Grafik (c) zeigt das dreMR-Bild³ und (d) ein farbiges Overlay des dreMR-Bildes mit dem T_1 -Bild. Das dreMR-Bild zeigt einen interessanten Kontrast: Der Tumor ist deutlich dunkler als

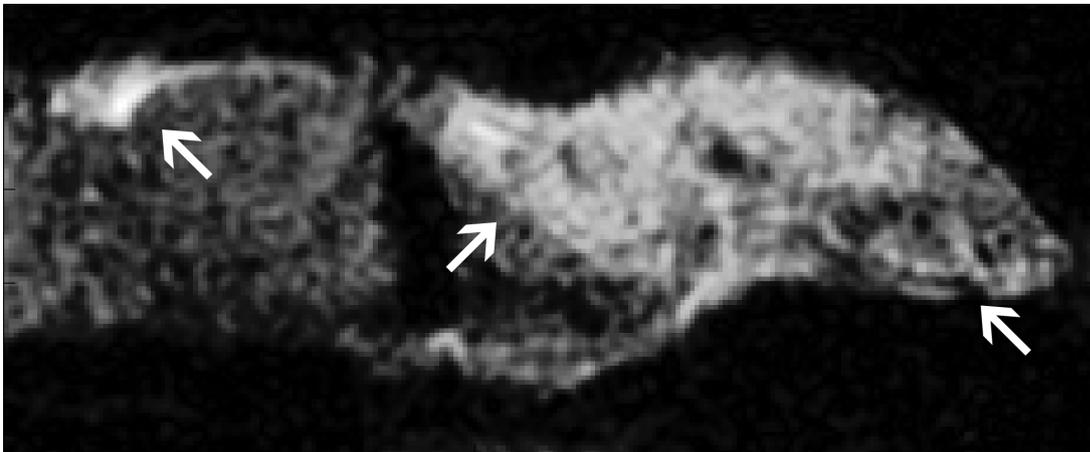
¹FOV $43 \times 85 \text{ mm}^2$, MT 80×160 , SD 3,0 mm, TR 2500 ms, TE 9,2 ms, AV 20, TF 4, T_{evol} 450 ms, ΔB_{eff} 91,3 mT, BW 250 Hz/px

²die Tumorzellen stammen aus menschlichem Lungenparenchym

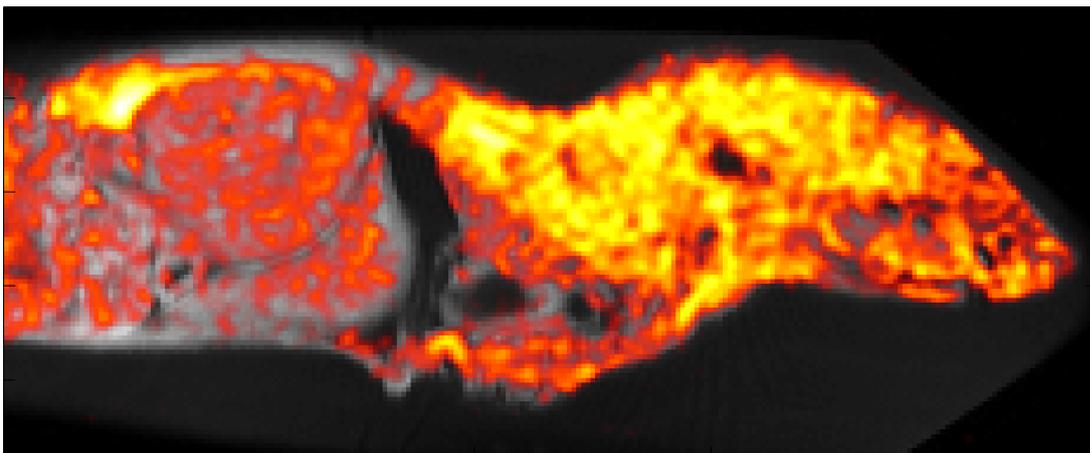
³FOV $45 \times 60 \text{ mm}^2$, MT 84×112 , SD 3,5 mm, TR 2600 ms, TE 9,2 ms, AV 32, T_{evol} 400 ms, ΔB_{eff} 87,0 mT, BW 250 Hz/px



(a) konventionelles, T_1 -gewichtetes Bild



(b) dreMR-Bild



(c) farbige Überlagerung

Abbildung 7.2.1: **Ex-vivo Messung einer Maus.** (a) Das hoch aufgelöste, T_1 -gewichtete Bild zeigt die Anatomie der Maus. (b) Das dreMR-Bild ist sichtbar vom T_1 -Kontrast verschieden. Pfeile markieren die Stellen mit besonders großen Unterschieden. (c) Die farbige Überlagerung zeigt, an welchen Stellen die Relaxations-Dispersion besonders groß ist.

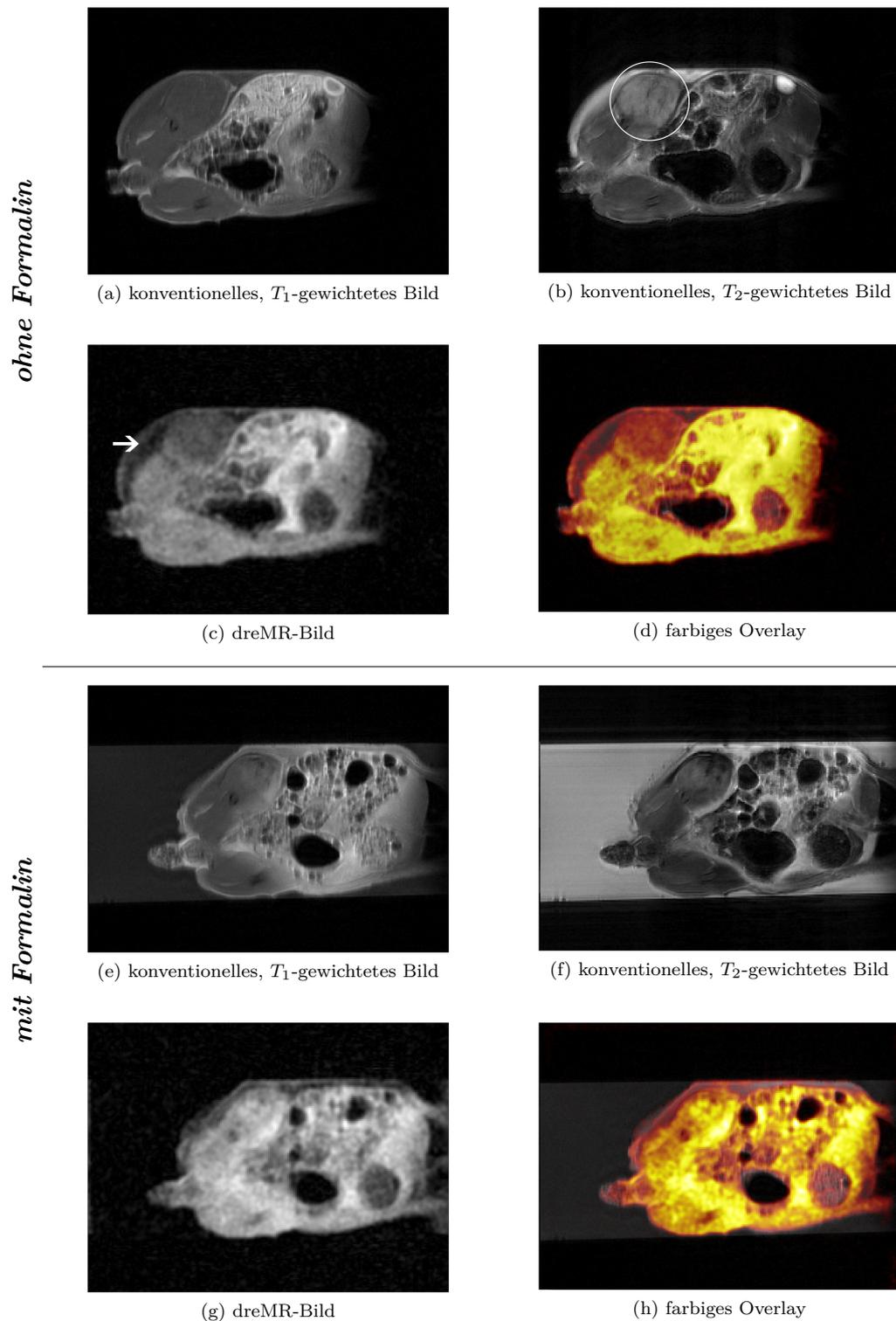


Abbildung 7.2.2: **Vergleich von verschiedenen Kontrasten mit und ohne Formalin.** Die obere Hälfte der Abbildung zeigt die Kontraste (a) T_1 -Wichtung, (b) T_2 -Wichtung, (c) dreMR und (d) farbiges Overlay von dreMR mit dem T_1 -gewichteten Bild an einer frisch geopfertem Maus. Die untere Hälfte zeigt die gleichen Kontraste in den Grafiken (e) bis (h) nach einer Woche Fixierung in Formalin. Man erkennt eine deutliche Veränderung in den Kontrasten, vor allem in dem mit dem Kreis markierten Tumor.

das Muskelgewebe des Oberschenkels und zeigt genau die gleiche Form wie in dem T_2 -gewichteten Bild. Zusätzlich ist zu sehen, dass zwischen Tumor und Haut ein sehr dunkler Bereich existiert, der im dreMR-Bild mit einem Pfeil markiert ist. Dieses ist ein Ödem, das sich in Folge des Tumors ausgebildet hat. Durch den hohen Anteil von freiem Wasser in dem Ödem (siehe Abschnitt 3.5) ist die Relaxations-Dispersion gering und folglich das dreMR-Bild sehr dunkel.

Im restlichen Bild lassen sich im dreMR-Kontrast einige Strukturen erkennen, die mit der Anatomie laut (a) und (b) übereinstimmen. Der Kontrast dieser Strukturen ist allerdings zu beiden konventionellen Kontrasten verschieden und unterstreicht die Aussage, dass es sich bei dreMR um einen neuartigen Kontrast handelt.

In den Grafiken (e) bis (h) sind die Bilder von der Maus mit einer möglichst gleichen Schichtführung und denselben Sequenzparametern nach einer Woche in Fixierung gezeigt. Man kann sehr deutlich erkennen, dass sich alle drei Kontraste stark geändert haben. Vor allem macht sich bemerkbar, dass der Tumor schlechter zu erkennen ist. Er zeigt im T_2 -gewichteten Bild kaum und im dreMR-Bild keinen sichtbaren Kontrast mehr.

Diese Vergleichsmessung belegt, dass alle dreMR-Bilder (aber auch die konventionellen Bilder), die an fixierten Mäusen durchgeführt worden sind, keinen medizinisch zuverlässigen Kontrast liefern. Für die bisher gezeigten Bilder ist diese Erkenntnis kein Problem, da es bei ihnen hauptsächlich um die Untersuchung der Machbarkeit von dreMR ohne Kontrastmittel ging. Alle weiteren dreMR-Bilder, die tiefer gehende Aussagen über den medizinisch verwertbaren Kontrast liefern sollen, müssen daher an frisch geopferten Tieren oder in-vivo aufgenommen werden.

7.2.3 Vergleich des dreMR-Kontrastes mit konventionellen Kontrasten

Der erste Schritt bei der Fragestellung, ob der endogene Relaxations-Dispersions-Kontrast von klinischem Interesse sein könnte, ist zu überprüfen, dass dieser sich wirklich von allen bisher messbaren Kontrasten unterscheidet. Sollte dieses nicht der Fall sein, so wäre es schwierig, den Aufwand von dreMR zu rechtfertigen. Ist der Kontrast allerdings von allen anderen Kontrasten verschieden, so zeigt dieses, dass dreMR-Messungen neue Informationen zu Tage fördern können.

Für die Beantwortung dieser Frage wurde erneut eine frisch geopferte Maus mit einem Tumor im Oberschenkel untersucht. An ihr wurden direkt nacheinander die Kontraste T_1 , T_2 , MTC und dreMR gemessen. Vor allem der MTC Kontrast wurde als interessanter Vergleich in die Liste mit aufgenommen. Der Grund dafür ist folgender: Durch die Kontrastmittel ist bekannt, dass sich die Relaxations-Dispersion dadurch ausbildet, dass Makromoleküle die Rotations- und Translationsbewegungen des Kontrastmittels verlangsamen. Es stellt sich daher die Frage, ob und wie stark die Makromoleküle auch die endogene Relaxations-Dispersion von Gewebe prägen. Grundsätzlich sind im Gewebe sehr viele große Moleküle zu finden, so dass es gut möglich ist, dass sie eine wichtige Rolle spielen.

Ein konventioneller Kontrast, der den Anteil von Makromolekülen im Gewebe darstellen kann, ist der Magnetisierungstransfer-Kontrast (MTC) [5, 39]. Bei ihm unterscheidet man einen Pool von offresonanten Makromolekülen und einen resonanten Pool von Spins, die bei der Bildgebung das Signal liefern. Zwischen den Pools existiert ein Austausch von Magnetisierung, so dass sich ihre Relaxationsraten gegenseitig beeinflussen. Es wird ein Bild mit offresonanten Sättigungspulsen und ein Bild ohne Sättigungspulse aufgenommen und die relative Änderung der Intensität bestimmt. Das Ergebnis zeigt an, ob ein Pool von Makromolekülen besteht und wie stark dieser mit den resonanten Spins wechselwirkt.

Für die Vergleichsmessung zwischen den verschiedenen Kontrasten wurde die Maus zusammen mit einer nicht dispersiven Kontrastmittelprobe in der Offset-Spule positioniert. Die Maus hatte kein Kontrastmittel erhalten, so dass der endogene Gewebekontrast zu sehen ist. Alle Bilder wurden mit der gleichen Sequenz aufgenommen. Die dreMR-Sequenz ist so programmiert, dass sie neben den dreMR spezifischen Optionen auch die Möglichkeit hat, als normales MSE, TSE oder MTC Sequenz zu laufen. Bei der MTC Variante spielt die Sequenz eine vorgegebene Anzahl von Sättigungspulsen aus.

Abbildung 7.2.3 zeigt die einzelnen Kontraste: (a) konventionelles, T_1 -gewichtetes Bild⁴, (b) konven-

⁴TSE, FOV $45 \times 60 \text{ mm}^2$, MT 245×320 , SD 1,5 mm, TR 400 ms, TE 15,0 ms, AV 25, TF 7, BW 130 Hz/px

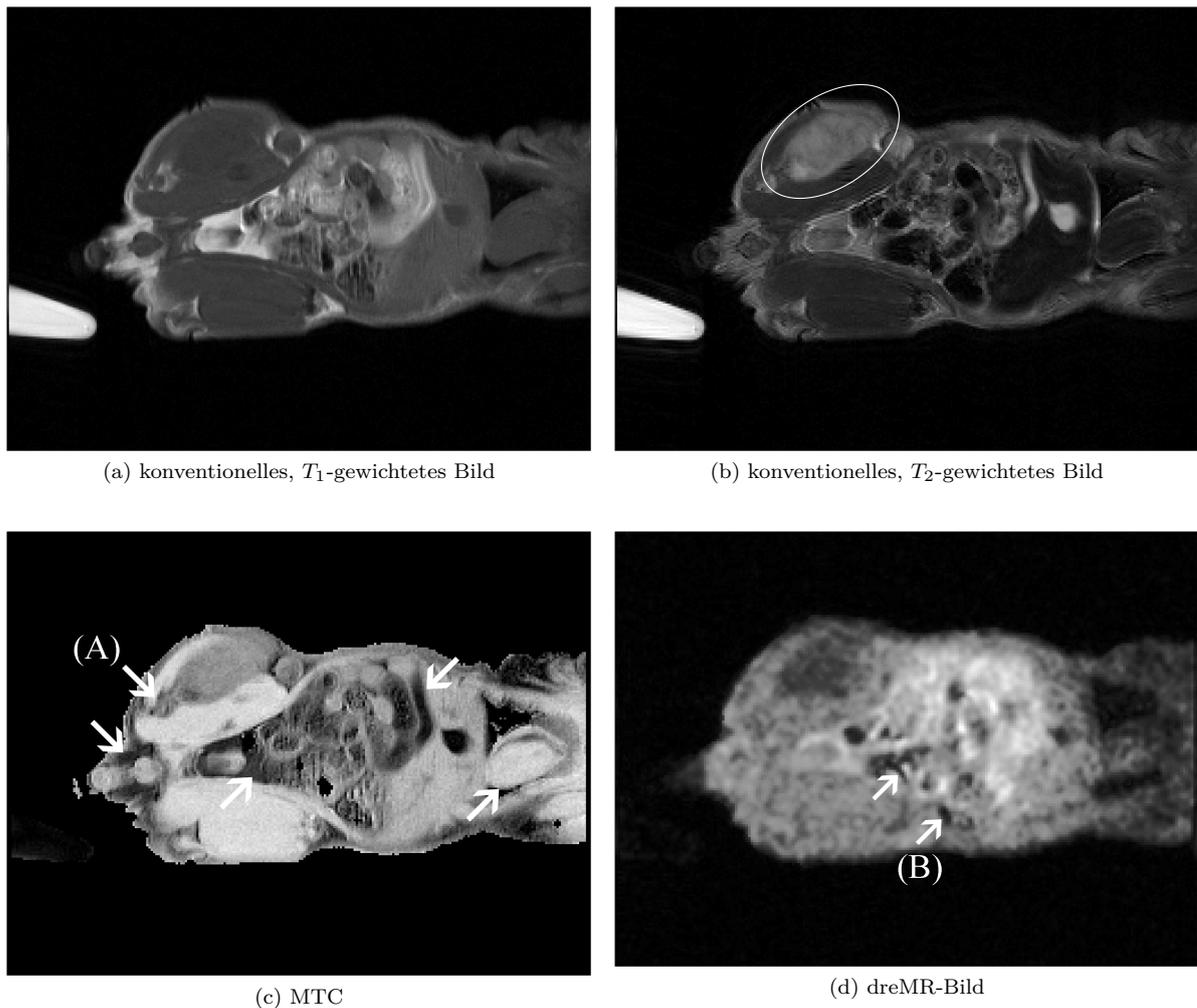


Abbildung 7.2.3: **Vergleich der Kontraste.** Die Abbildung vergleicht vier verschiedene Kontraste an einer frisch geopferten Maus mit Tumor (mit Kreis markiert): (a) konventionelles, T_1 -gewichtetes Bild, (b) konventionelles, T_2 -gewichtetes Bild, (c) Magnetisierungstransfer-Kontrast und (d) dreMR-Bild. Es ist zu erkennen, dass der dreMR-Kontrast nicht mit den anderen Kontrasten verwandt ist. Die Stellen mit Pfeilen zeigen besonders große Unterschiede. Bei (A) ist die Intensität im T_2 - und MTC Bild wie im Tumor, im dreMR-Bild aber unterschiedlich zum Tumor. Die mit (B) markierte Stelle zeigt eine Struktur, die nur im dreMR-Bild zu sehen ist.

tionelles, T_2 -gewichtetes Bild⁵, der Tumor ist mit einer Ellipse markiert, (c) MT-Kontrast, berechnet aus der relativen Änderung der Bildintensität mit und ohne offresonanten Sättigungspulsen⁶ und (d) dreMR-Bild⁷. Das dreMR-Bild wurde als SE aufgenommen, damit eine möglichst geringe T_2 -Wichtung in dem Bild vorhanden ist.

Die Probe ohne Relaxations-Dispersion erscheint hell in dem T_1 - und T_2 -gewichteten Bild und verschwindet in dem MTC und dem dreMR-Bild. Dieses Ergebnis stimmt mit den Erwartungen überein. Durch seine kurze T_1 -Zeit, die vergleichsweise lange T_2 -Zeit und die große Spindichte ergibt sich ein starkes Signal in den konventionellen T_1 - und T_2 -Kontrasten. Da keine Makromoleküle vorhanden sind gibt es keinen MT-Kontrast.

Beim Vergleich des Tumorkontrasts ergeben sich folgende Ergebnisse: Im T_1 -gewichteten Bild besteht

⁵TSE, FOV $45 \times 60 \text{ mm}^2$, MT 196×256 , SD 1,5 mm, TR 2000 ms, TE 100,0 ms, AV 16, TF 7, BW 130 Hz/px

⁶TSE, FOV $45 \times 60 \text{ mm}^2$, MT 196×256 , SD 1,5 mm, TR 1300 ms, TE 12,6 ms, AV 10, TF 7, BW 200 Hz/px, 140 Sättigungspulse

⁷SE, FOV $45 \times 60 \text{ mm}^2$, MT 84×112 , SD 3,0 mm, TR 2500 ms, TE 9,2 ms, AV 12, T_{evol} 200 ms, ΔB_{eff} 91,3 mT, BW 250 Hz/px

kein visuell erkennbarer Kontrast, da der Tumor nahezu gleich hell wie das umgebende Muskelgewebe ist. Das T_2 -gewichtete Bild zeigt den gewohnten positiven Kontrast. Der Tumor ist deutlich heller als seine Umgebung und hebt sich gut von ihr ab. Das MTC Bild liefert einen negativen Kontrast für den Tumor, was bedeutet, dass der Unterschied zwischen Bildern mit und ohne MTC-Sättigungspulsen im Tumor kleiner als im Muskel ist. Generell ist das Muskelgewebe sehr hell, da sich hier besonders viele Makromoleküle befinden, die in starkem Austausch mit den resonanten Spins sind. Die dreMR-Intensität liefert ebenfalls einen negativen Kontrast, bei dem der Tumor deutlich dunkler als der Muskel ist.

Im restlichen Bild bestätigt sich die schon mehrmals beobachtete Feststellung, dass der dreMR-Kontrast sehr unterschiedlich im Vergleich zu den T_1 - und T_2 -gewichteten Bildern ist. Bei dem MT-Kontrast ist das Verhalten von Tumor und Muskelgewebe sehr ähnlich zu dreMR, allerdings zeigen sich an einigen anderen Stellen große Unterschiede. Mit Pfeilen sind diese Stellen markiert. So ist z.B. das Herz in der dreMR-Messung deutlich dunkler als im MT-Kontrast, hingegen sind beim dreMR-Bild im Abdomen viele Strukturen deutlich heller als im MT-Kontrast. Weiterhin gibt es eine markierte Stelle (A), die im MTC und T_2 -gewichteten Bild die gleiche Helligkeit wie die als Tumor markierte Region hat. Sie erscheint allerdings im dreMR-Bild nicht mit der gleichen Helligkeit wie der Tumor und im T_1 -gewichteten Bild ist sie deutlich heller als die Umgebung. Hier muss es sich daher um zwei verschiedene Gewebe handeln, die im T_2 -gewichteten Bild und im MT-Kontrast nicht zu unterscheiden sind, aber im dreMR-Bild verschieden hell erscheinen.

Ein Beispiel für Informationen, die nur im dreMR-Bild zu sehen sind, zeigt Stelle (B). Hier ist eine dunkle Struktur zu sehen, die in keinem der anderen drei Kontrasten zu erkennen ist.

Als Fazit kann gezogen werden, dass die dreMR-Sequenz einen MR Kontrast erzeugt, der mit den bisher möglichen Kontrasten T_1 , T_2 und MTC nicht verwandt ist. Er stellt einen komplett neuen Kontrast dar und hat damit das Potential die MR-Bildgebung noch aussagekräftiger zu machen. In dem gezeigten Beispiel erlaubt das dreMR-Bild eine Unterscheidung von Geweben, die mit den anderen Kontrasten nicht durchzuführen ist und zeigt Informationen, die in den anderen Kontrasten nicht zu erkennen sind.

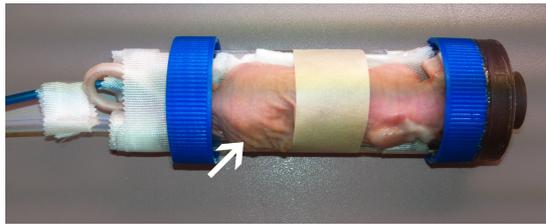
Auch hier muss wieder gesagt werden, dass bislang die medizinische Aussagekraft des neuen Kontrasts nicht eingeschätzt werden kann. Dennoch stellt dieser Vergleich einen großen Schritt für dreMR dar, denn er rechtfertigt den Aufwand der neuen Methodik und liefert die Basis für weitere Untersuchungen.

7.2.4 In-vivo Messungen

Die größten Ansprüche an die dreMR-Bildgebung stellen in-vivo Anwendungen. Bei der Messung eines lebenden Tiers ist zum einen die Messzeit limitiert und zum anderen muss die Sequenz mit Störfaktoren wie Bewegung durch Atmung und Herzschlag, Blutfluss und Metabolismus zurecht kommen. Die hier gezeigte Messung stellt einen proof-of-principle dar, dass in-vivo Messungen mit dem in dieser Arbeit präsentierten dreMR-Setup möglich sind. Alle Tierversuche zu dieser Arbeit wurden mit einer Genehmigung der Bayerischen Behörden durchgeführt und entsprechen den Richtlinien zu Tierversuchen der Universität.

Eine athyische Nacktmaus (athymic nude Foxn1 nu-) mit humanem PC14PE6 Lungenadenokarzinom (lung adenocarcinoma) wurde in einem dreMR-Experiment gemessen. Die Maus hatte ein Gewicht von 23 g; das Volumen des Tumors war ca. 100 mm². Abbildung 7.2.4 (a) zeigt die Maus auf einer Schiene, die in die RF Spule des Setups eingeführt werden kann. Sie wurde mit einem Narkosegas (1,3% Isofluran in reinem Sauerstoff, Fluss 2l/m) versorgt, das an ihrer Schnauze freigegeben wurde. Die Fixierung verhinderte Verletzungen der Maus durch Bewegungen und reduzierte den Einfluss der Respiration auf die Messregion. Der Pfeil markiert den Tumor im Oberschenkel. Während der Messung wurde die Umgebung der Maus auf einer Temperatur von ca. 35°C gehalten, damit sie nicht auskühlte. Zur Überwachung der Vitalfunktionen war unter dem Bauch der Maus ein Druckballon-Sensor platziert, der den Herzschlag und die Respiration über die Veränderung des Drucks im Ballon maß. Abbildung 7.2.4 (b) zeigt die Trigger-Unit, die die Informationen des Sensors auswertet und den Herzschlag und die Respiration grafisch darstellt.

Es wurde eine transversale Schicht durch die beiden Oberschenkel der Maus gewählt. Hoch aufgelöste,



(a) Maus auf der Messhalterung



(b) Trigger-Unit zur Überwachung der Vitalfunktionen

Abbildung 7.2.4: **In-vivo Setup.** (a) Die Maus lag zur Messung auf einer Schiene. Sie wurde mit einem Narkosegas versorgt. Die Fixierung verhinderte, dass sich die Maus während der Messung bewegte. Der Pfeil markiert den Tumor im Oberschenkel. (b) Eine Trigger-Unit wurde zur Überwachung der Vitalfunktionen der Maus benutzt. Sie maß den Herzschlag und die Respiration über einen Druckballon und stellte die Werte auf einem Display dar.

T_1 - und T_2 -gewichtete Bilder und ein dreMR-Bild⁸ wurden aufgenommen. Die Messdauer für die dreMR-Messung betrug 77 Minuten, so dass alle Messungen in ca. 90 Minuten durchgeführt werden konnten. Die Wahl der Evolutionszeit von $T_{evol} = 270$ ms war nicht eindeutig. Zum einen sprechen die T_1 -Zeiten von Gewebe im Sinne der Maximierung der dreMR-Intensität für eine längere Evolutionszeit, zum anderen erfordern geringe T_1 -Wichtung der dreMR-Intensität und der limitierte duty cycle der Offset-Spule eine möglichst kurze Evolutionszeit. Mit der gewählten Evolutionszeit wurde ein Kompromiss gefunden, der sich in mehreren in-vivo Messungen herauskristallisierte.

Abbildung 7.2.5 (a) und (b) zeigen die T_1 - und das T_2 -gewichteten Bilder. Der Tumor ist mit einem Kreis markiert. Grafik (c) stellt das entsprechende dreMR-Bild und (d) eine aus dem Echozug des dreMR-Datensatzes gefittete T_2 -Karte (Skala in ms) dar. Sie wurde benutzt, um die T_2 -Wichtung des dreMR-Bildes möglichst gering zu halten.

Das dreMR-Bild zeigt einen starken negativen Kontrast zwischen dem Tumor und den restlichen Geweben. Er kann klar abgegrenzt werden und stimmt mit der Morphologie des T_2 -gewichteten Bild überein. Der in-vivo Kontrast entspricht in etwa dem ex-vivo Kontrast aus den vorherigen Messungen an frisch geopfertten Mäusen. Im Vergleich zu den T_1 - und T_2 -gewichteten Bildern stellt das dreMR-Bild in guter Näherung nur zwei Regionen dar: den Tumor und das gesunde Gewebe. Interessanter Weise ist in dem gesunden Gewebe so gut wie keine Struktur zu erkennen, so dass die Unterscheidung zum Tumor gänzlich ohne anatomisches Wissen getroffen werden kann. Im T_2 -gewichteten Bild besitzt der Tumor einen starken positiven Kontrast, allerdings ist ein gewisses Vorwissen über die Anatomie nötig, um ihn von anderen hellen Stellen zu unterscheiden.

An dieser Stelle kann wieder keine fundierte Erklärung zum negativen dreMR-Kontrast abgegeben werden. Eine mögliche Erklärung ist, dass in frisch wachsenden Tumoren häufig Flüssigkeiten aus den Gefäßen in den extravaskulären Raum austreten und sich dort ansammeln [88]. Diese würden dafür sorgen, dass in Tumorgewebe der Anteil von freiem Wasser größer als in gesundem Gewebe ist. Die Theorie der Relaxation besagt, dass die Korrelationszeiten von freiem Wasser zu kurz sind, um eine Relaxations-Dispersion zu bewirken. Dieser Umstand könnte eine Erklärung dafür sein, warum das Tumorgewebe einen negativen Kontrast aufweist.

Die in-vivo Messung ist ein großer Schritt für die Entwicklung des dreMR-Setups, denn sie beweist, dass Messungen an lebenden Tieren in realistischen Messzeiten möglich sind. Hiermit ist gezeigt, dass dreMR-Messungen das Potential besitzen, in Richtung von klinischen Anwendungen entwickelt werden zu können. Zwar stößt das in dieser Arbeit vorgestellte Setup hier an seine absoluten Grenzen, allerdings sind Experimente mit leistungsfähigeren Offset-Spulen in der Zukunft gut möglich.

⁸MSE, FOV 29×38 mm², MT 48×64 , SD 3,5 mm, TR 2000 ms, AV 24, T_{evol} 270 ms, ΔB_{eff} 90,0 mT, BW 250 Hz/px

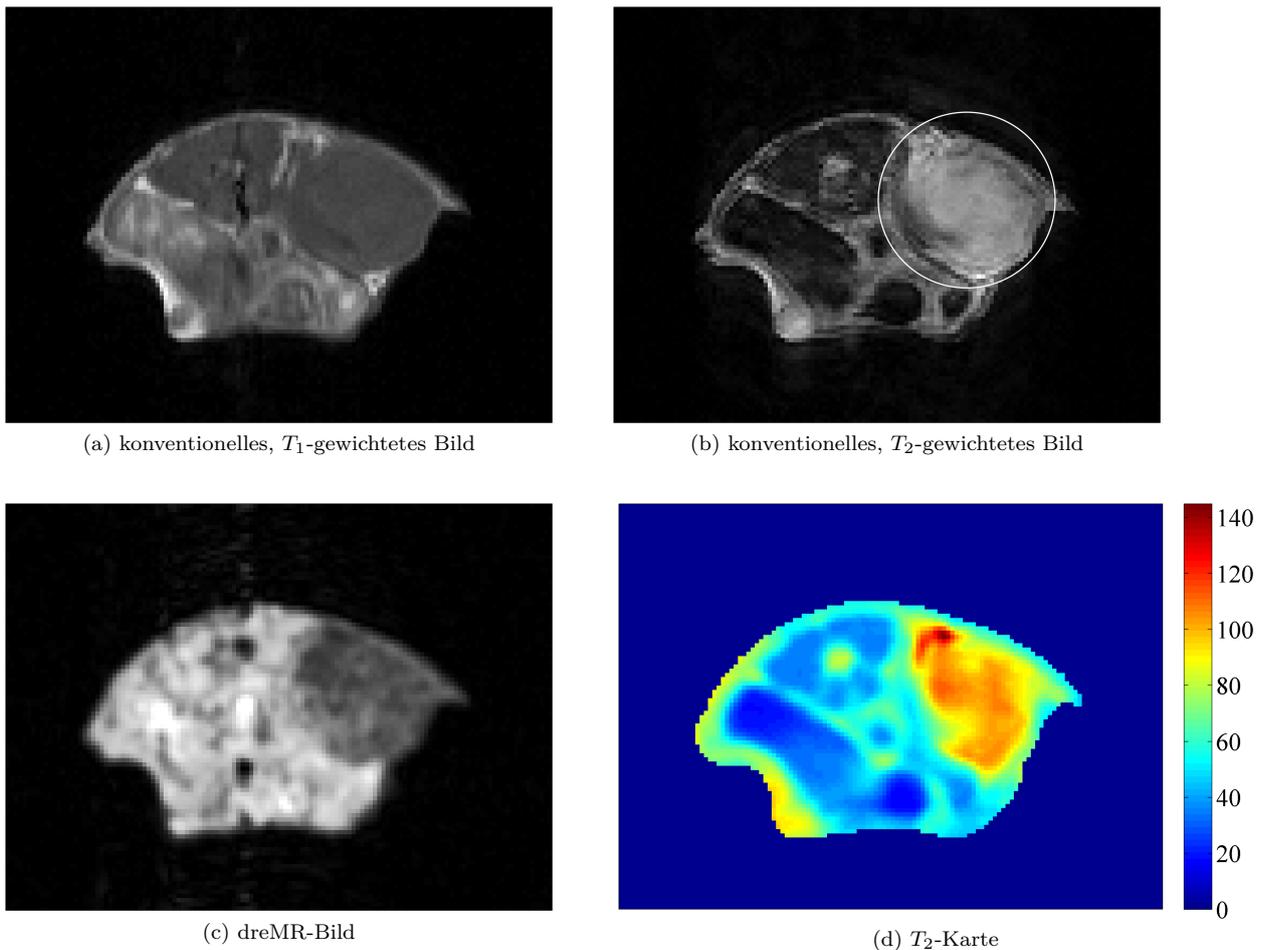


Abbildung 7.2.5: **In-vivo Messung.** (a) Das konventionelle, T_1 -gewichtete Bild zeigt keinen Tumorkontrast. (b) Das konventionelle, T_2 -gewichtete Bild zeigt einen positiven Tumorkontrast; der Tumor ist durch einen Kreis markiert. (c) Das dreMR-Bild zeigt einen negativen Tumorkontrast; in der Mitte des Bildes ist ein vertikales RF Artefakt zu sehen. (d) Aus den MSE Daten der dreMR-Messung wurde eine T_2 -Karte bestimmt, die zur Korrektur der Echos im Echozug benutzt wurde (Skala in ms).

7.3 Diskussion und Zusammenfassung

Interpretierbarkeit des dreMR-Kontrastes

Es kann noch keine biologische oder medizinische Interpretation des dreMR-Kontrastes für die gezeigten dreMR-Bilder gegeben werden. Grundsätzlich ist die Interpretation schwierig, denn — wie bereits in Kapitel 3 beschrieben — ist noch keine fundamentale Erklärung für die Relaxations-Dispersion gefunden worden, die im Kontext der Biologie bzw. Medizin wertvolle Informationen liefert. Zwar kann die Aussage gemacht werden, dass in Regionen mit geringer Relaxations-Dispersion die Korrelationszeiten der Protonenspins deutlich kürzer sind als in Regionen mit hoher Relaxations-Dispersion, allerdings birgt diese Information wenig Nutzen für medizinische Diagnosen oder bio-chemische Untersuchungen. Es fehlt bislang in einem großen Maße die empirische Erfahrung und die theoretischen Grundlagen, um den dreMR-Kontrast mit der klinischen Diagnostik bzw. den in der Biologie gesuchten Informationen zu verknüpfen.

Zusammenfassung

Die dreMR-Methode hat bewiesen, dass sie neben den Messungen mit Kontrastmitteln das neue Feld der Bildgebung der endogenen Relaxations-Dispersion im Gewebe erschließen kann. Hierbei generiert sie einen völlig neuen MR Kontrast, der bislang nicht erkennbare Information zugänglich macht und daher mit keinem konventionellen Kontrast verwandt ist. Zwar kann der dreMR-Kontrast bislang noch nicht klinisch interpretiert werden, allerdings haben die präsentierten Messungen eine gute Unterscheidbarkeit zwischen pathologischem und gesundem Gewebe gezeigt, so dass er von klinischem Interesse sein könnte.

dreMR-Messungen ohne Kontrastmittel ermöglichen ebenfalls die Quantifizierung der endogenen Relaxations-Dispersion von Gewebe. Sie liegt in einem Bereich von $r_d = -0,2 (\text{sT})^{-1}$ und $r_d = -1,0 (\text{sT})^{-1}$. Für verschiedene Typen von Gewebe hat sich sowohl über einen längeren Zeitraum als auch über verschiedene Tiergattungen eine gute Reproduzierbarkeit der Messungen ergeben. Ein Problem tritt bei der Messung von Fett auf, denn es weist einen starken Partial Volume Effekt auf.

In-vivo Messungen haben demonstriert, dass die dreMR-Methode im Allgemeinen für die Bildgebung an lebenden Tieren und Menschen geeignet ist. Sie kann mit den speziell bei in-vivo auftretenden Problemen umgehen und erlaubt die Aufnahme von Bildern mit vernünftigen Auflösungen im Rahmen der möglichen Messdauern. Dieses ist von großer Wichtigkeit für die weitere dreMR-Forschung, denn ex-vivo Messungen an fixierten Proben weisen einen verfälschten Kontrast auf. Weiterhin ist hiermit der erste Schritt in Richtung klinischer Anwendungen getan.

Kapitel 8

Ausblick: Das Potential von dreMR

Die dreMR-Messungen stecken als sehr neue Methode noch in den Kinderschuhen und haben durch die Arbeit in den letzten Jahren viele neue Anwendungen erhalten. In den ersten Konzeptionen von dreMR und PINPOINT waren die Ideen zur Konzentrationsmessung von Kontrastmitteln oder zur Bildgebung der endogenen Relaxations-Dispersion von Gewebe noch nicht vorhanden. Sie sind erst im Laufe der Zeit durch die Optimierung der Methodik aufgekommen. Aus diesem Grunde ist zu vermuten, dass auch in Zukunft noch neue Anwendungsfelder zu dreMR hinzukommen werden.

Dieses Kapitel zeigt Möglichkeiten auf, die dreMR-Methode noch effektiver zu machen. Viele dieser Möglichkeiten bieten gleichzeitig die Option dreMR weiter zu entwickeln und dadurch neue Anwendungen zu finden. Die vorgestellten Ideen sind vermutlich nicht alle zu realisieren und es ist auch nicht auszuschließen, dass mit ihnen Probleme aufkommen, die hier noch nicht bedacht sind. Dennoch stellen sie interessante Wege dar, in welche Richtungen dreMR in Zukunft wachsen kann.

8.1 dreMR bei anderen B_0 -Feldstärken

Eindeutigkeit der Lokalisierung von Kontrastmitteln

dreMR-Experimente wurden bislang nur bei der klinischen Feldstärke von 1,5 T durchgeführt. Bei dieser Feldstärke weisen sowohl alle bislang untersuchten Kontrastmittel als auch alle Gewebe eine negative Relaxations-Dispersion auf, so dass sie nach Gleichung 4.4.11 das gleiche Vorzeichen in der dreMR-Intensität aufweisen. Bei Gewebe ist bekannt, dass die Relaxations-Dispersion über alle klinischen Feldstärken ihr Vorzeichen nicht ändert [13], wogegen Kontrastmittel häufig ein Maximum ihrer Relaxivität zwischen 0,5 T und 1,5 T besitzen. Es besteht daher die Möglichkeit bei niedrigeren Feldstärken (auf der „anderen Seite“ des Maximums) mit einer positiven Relaxations-Dispersion zu messen. Hat bei einer bestimmten Feldstärke das Kontrastmittel eine positive und alle anderen Substanzen eine negative Relaxations-Dispersion, so kann man die Eindeutigkeit der Lokalisierung wieder herstellen.

Abbildung 8.1.1 zeigt ein Beispiel dafür, wie man ein positiv dispersives Kontrastmittel im Vergleich zu den bisherigen, negativ dispersiven Kontrastmitteln eindeutig in einem dispersiven Gewebe lokalisieren kann. Die Grafik (a) zeigt schematisch drei kreisförmige Gewebe-Proben. Sie haben alle die gleiche endogene Relaxations-Dispersion und sollen durch die Zugabe von Kontrastmitteln unterscheidbar werden. In der Grafik (b) ist die dreMR-Intensität aller drei Proben als Schnitt entlang der gestrichelten Linie aus (a) aufgetragen. Da noch keine Kontrastmittel zugegeben worden sind (pre-contrast), ist die dreMR-Intensität für alle drei Proben gleich. Das Gewebe besitzt eine negative Relaxations-Dispersion, so dass die Werte negativ sind.

Für die Aufnahme des post-contrasts erhält die linke Probe kein Kontrastmittel, die mittlere ein negativ dispersives Kontrastmittel ($r_d < 0$) und die rechte Probe ein positiv dispersives Kontrastmittel

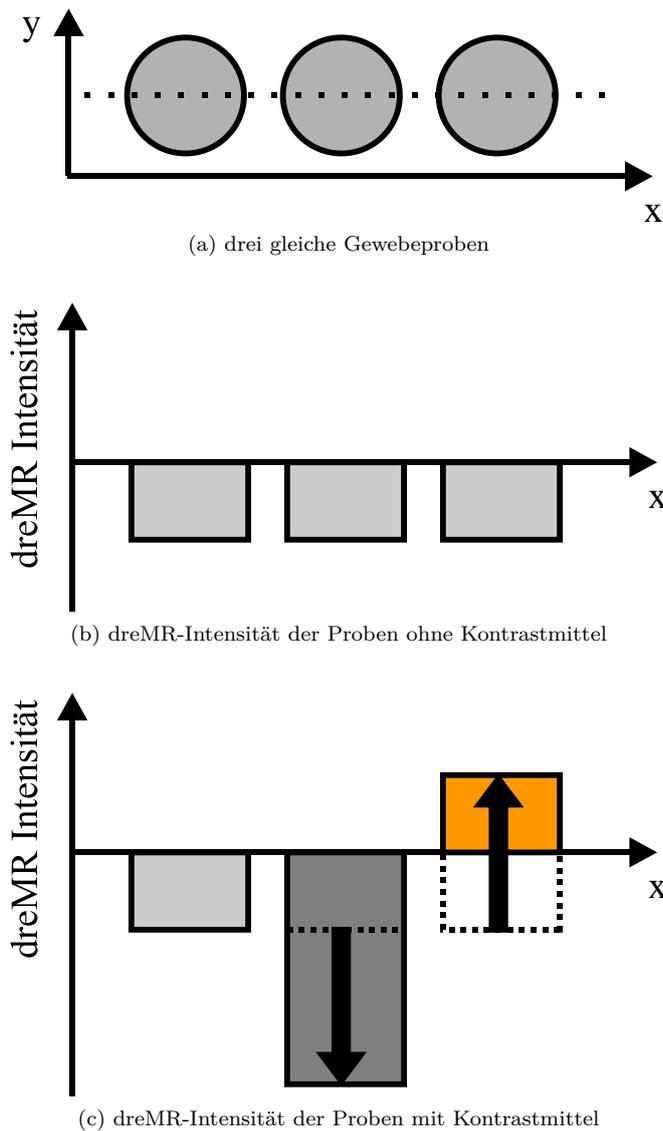


Abbildung 8.1.1: **Positiv und negativ dispersive Kontrastmittel.** (a) Die Grafik zeigt schematisch drei kreisförmige Proben mit gleichem Gewebe. Zwei von ihnen sollen später durch die Zugabe von Kontrastmitteln eindeutig identifiziert werden. (b) Die dreMR-Intensität (Schnitt durch alle drei Proben entlang der gestrichelten Linie aus (a)) ist vor der Gabe des Kontrastmittels (pre-contrast) für alle drei Proben gleich groß. Das Gewebe weist eine negative Relaxations-Dispersion auf, so dass die dreMR-Intensität ebenfalls negativ ist. (c) Die linke Probe hat kein Kontrastmittel erhalten, die mittlere ein negativ dispersives ($r_d < 0$) und die rechte Probe ein positiv dispersives ($r_d > 0$) Kontrastmittel. Bei der linken Probe ändert sich die dreMR-Intensität nicht, bei der mittleren Probe wird sie stärker negativ (siehe Pfeil) und bei der rechten positiv (siehe Pfeil). Das Bild stellt den post-contrast dar. Kennt man nur diesen post-contrast, so ist für die mittlere Probe nicht eindeutig, ob sie durch ein Kontrastmittel so stark negativ dispersiv ist oder ein Gewebe mit starker Relaxations-Dispersion enthält. Bei der rechten Probe mit positiver Relaxations-Dispersion ist eindeutig ein Kontrastmittel vorhanden, da keine Gewebe mit positiver Relaxations-Dispersion existieren.

($r_d > 0$). Bei der linken Probe ändert sich die dreMR-Intensität nicht; bei der mittleren Probe wird sie durch das Kontrastmittel stärker negativ (siehe Pfeil). Bei der rechten Probe addieren sich die schwache, negative endogene Relaxations-Dispersion des Gewebes und die starke, positive Relaxations-Dispersion des Kontrastmittels (siehe Pfeil) zu einem positiven Wert.

Kennt man nur diesen post-contrast, so ist für die mittlere Probe nicht eindeutig, ob sie durch Kontrastmittel so stark negativ dispersiv ist oder ob sie ein Gewebe mit starker endogener Relaxations-Dispersion enthält. Bei der rechten Probe mit positiver Relaxations-Dispersion (in orange markiert) ist eindeutig ein Kontrastmittel vorhanden, denn es existieren keine Gewebe mit positiver endogener Relaxations-Dispersion. Für Kontrastmittel, deren positive Relaxations-Dispersion die negative Relaxations-Dispersion des Gewebes überwiegt, kann damit die Lokalisierung eindeutig geschehen.

Betrachtet man die Entwicklung der Kontrastmittel für 3 T und 7 T, so ist zu vermuten, dass sich das Maximum der Relaxivität zu höheren Feldstärken verschieben wird. Es ist daher möglich, dass schon bei den nächsten Generationen von Kontrastmitteln eine positive Relaxations-Dispersion bei 1,5 T besteht.

Signalstärke

Für die Bildgebung der endogenen Relaxations-Dispersion von Gewebe kann es sinnvoll sein, zu höheren Feldstärken wie z.B. 3 T zu gehen, um das höhere SNR bei diesem Feld auszunutzen. Gerade in Hinblick auf in-vivo Anwendungen muss in Zukunft die Messzeit noch deutlich reduziert werden. Hierbei kann ein Schritt zu höheren Feldstärken einen Beitrag liefern.

Grundsätzlich sollten die Implementierung bei tieferen oder höheren Feldstärken relativ einfach zu realisieren sein, denn die Theorie von dreMR gilt für alle Feldstärken. Die Hauptarbeit bei einer Portierung wird daher sein, die Sequenzen für den neuen Scanner anzupassen (Triggerung, eDREAM, MSE, etc.) und die Infrastruktur vorzubereiten (Kabel, RF Filter, Kühlung, etc.).

8.2 Neue Kontrastmittel

Alle bislang für dreMR benutzten Kontrastmittel sind nicht speziell für den Gebrauch mit dreMR entwickelt worden. Sie wurden für die konventionelle Bildgebung bei 1,5 T optimiert, was einen Fokus auf die Steigerung der Relaxivität mit sich bringt. dreMR benötigt allerdings vor allem eine große Relaxations-Dispersion, so dass die bisherigen Kontrastmittel eher durch Zufall für dreMR geeignet sind.

Es ist daher gut möglich, dass in Zukunft spezielle dreMR-Kontrastmittel entwickelt werden, bei denen der Fokus auf der Relaxations-Dispersion und nicht auf der Relaxivität liegt. Dass dieses bislang noch nicht geschehen ist, liegt daran, dass dreMR eine sehr neue und so gut wie nicht verbreitete Methode ist. Die Entwicklung von Kontrastmitteln für die konventionelle Bildgebung ist bis heute deutlich attraktiver gewesen, doch sind die dreMR-Ergebnisse der letzten Jahre auf großes Interesse im Lager der Kontrastmittel-Chemie gestoßen (z.B. bei Peter Caravan, Harvard Medical School und Massachusetts General Hospital, USA und Silvio Aime, Molecular Imaging Center of the University of Torino, Italien). Es ist daher nicht unwahrscheinlich, dass in näherer Zukunft Kontrastmittel mit einer Relaxations-Dispersion vorgestellt werden, die viel größer als bisher ist.

Da die Relaxations-Dispersion linear in die dreMR-Intensität eingeht, würde schon eine Verdopplung der Relaxations-Dispersion große Auswirkungen haben. So würde das SNR ebenfalls um einen Faktor zwei steigen und damit die Messzeit — bei gleichen Sequenzparametern — auf ein Viertel verkürzen. Weiterhin würde auch der Unterschied zwischen der Relaxations-Dispersion des Kontrastmittel und der endogenen Relaxations-Dispersion des Gewebes größer werden, so dass die Unterscheidbarkeit zwischen ihnen besser wird.

8.3 Größerer Feldhub

Ein größerer Feldhub hat vor allem den Zweck die SNR-Effizienz zu erhöhen. Das Offset-Feld geht — wie die Relaxations-Dispersion — linear in die dreMR-Intensität ein, so dass auch hier eine Verdopplung des Offset-Feldes die Messzeit auf ein Viertel verkürzen könnte. In Hinsicht auf in vivo Messungen wäre diese Erhöhung sehr wünschenswert, denn die bisherigen Messungen an Mäusen haben lange gedauert und besitzen eine noch relativ niedrige Auflösung. Der höhere Feldhub könnte sehr gut in eine Verkürzung der Messzeit und/oder eine Steigerung der Auflösung investiert werden. Es ist aber zu beachten, dass eine Verdopplung des Offset-Feldes ebenfalls eine Vervierfachung der thermischen Verlustleistung in der Offset-Spule bewirkt. Aus diesem Grund wird ein höherer Feldhub mit der vorgestellten Spule nicht möglich sein. Bei zukünftigen Spulen kann aber durchaus ein höheres Offset-Feld geplant werden, wenn gleichzeitig die Kühlung stark verbessert wird. Eine Offset-Spule für die Maus bildgebung mit Feldhüben bis zu 360 mT wurde kürzlich von Lee et al. vorgestellt [65].

8.4 T_2 -dreMR

Einen sehr interessanten Gedanken, der bislang noch sehr wenig diskutiert worden ist, stellt die Anwendung von dreMR auf die transversale Relaxation dar. Die aktuelle Forschung auf dem Gebiet der endogenen Relaxations-Dispersion von Gewebe hat gezeigt, dass diese R_2 -Dispersion besteht [75]. Allerdings gibt es weltweit kein einziges Gerät, das diese messen kann. Weder FFC Spektrometer noch die bisherigen dreMR-Setups sind in der Lage, diesen Parameter zu bestimmen. Alle bisherigen Untersuchungen vergleichen Werte von verschiedenen Scannern bzw. Spektrometern.

Das größte Problem ist, dass die Spins für T_2 -dreMR während der Evolutionsphase in der Transversalebene liegen müssen. Hierdurch ergeben sich viel größere Ansprüche an die Homogenität und die Reproduzierbarkeit des Offset-Feldes. Reicht für T_1 -dreMR eine Homogenität von wenigen Prozenten aus, so darf bei T_2 -dreMR das Offset-Feld die Homogenität des B_0 -Feldes nicht signifikant verschlechtern, damit die Spins nicht dephasieren. Hierfür muss das Offset-Feld im Vergleich zur in dieser Arbeit vorgestellten Spule um mindestens vier Größenordnungen homogener werden. Weiterhin muss die Reproduzierbarkeit des Offset-Pulses so groß sein, dass es keine Artefakte in den sequenziell aufgenommen Bildern auf Grund von Phasenfehlern gibt. Dieses kann aber sehr leicht passieren, wenn die Offset-Felder die Spins für viele Millisekunden um einige Megahertz gegenüber der Systemfrequenz verschieben. Vermutlich sind hier robuste Kompensationsmethoden (wie z.B. ein Refokussierungspuls zur Mitte des Offset-Feldes) und Korrekturen (wie z.B. Phasenkorrektur-Scans) notwendig.

Trotz der technischen Probleme scheint die Erweiterung von dreMR auf die R_2 -Dispersion machbar und verspricht viel Raum für neue Entdeckungen.

8.5 Magnetisierungstransfer-dreMR

Die Theorie zur Relaxation hat gezeigt, dass die Interaktion von Protonen mit Makromolekülen ausschlaggebend für die Relaxations-Dispersion ist. Es stellt sich daher die Frage, ob eine Kombination von dreMR mit Magnetisierungstransfer-Messungen einen Mehrwert schaffen kann. Erste Versuche zu MTC Messungen mit einem variablen Magnetfeld wurden von Choi et al. [18, 19] erfolgreich durchgeführt. Eine Abhängigkeit des MTCs von der Feldstärke zwischen 50 mT und 60 mT wurde an einem Agarose-Phantom gezeigt. Eine weitere Untersuchung von Martirosian et al. [70] vergleicht den MTC von verschiedenen Geweben bei 1,5 T und 3 T und stellt eine Veränderung in der Größenordnung von 10 % bis 30 % zwischen den beiden Feldstärken fest. Wie bei der Relaxations-Dispersion ist allerdings noch nicht bekannt, welche medizinisch und biologisch relevanten Informationen sich hinter der Feldabhängigkeit des MTCs verbergen.

Das große Problem des MTC-dreMRs ist, dass die Sättigungspulse während des Offset-Feldes eingestrahlt werden müssen. Dieses bedarf wieder eines sehr homogenen Offset-Feldes und einer Modifikation der RF Sendekette. Vor allem werden multi-resonante Sendespulen benötigt. Mit dem bisherigen Setup ist dieses nicht zu bewerkstelligen, aber zukünftige Generationen des dreMR-Setups könnten darauf ausgelegt werden.

8.6 Effizientere Kühlung

Das bisherige dreMR-Setup ist durch seinen duty cycle in der Wiederholrate der Offset-Pulse begrenzt. Die benutzte Sättigungsmethode würde viel kürzere TRs erlauben, wenn die Kühlung der Offset-Spule für einen Dauerbetrieb ausgelegt wäre. Eine nachträgliche Modifikation der Kühlung ist nicht möglich, da dieses schon beim Design der Spule hätte berücksichtigt werden müssen. Folgende Generationen von Offset-Spulen können jedoch eine deutlich bessere Kühlung aufweisen. Wird damit der duty cycle von 1:8 auf 1:2 erhöht, dann reduziert sich die Messzeit ebenfalls um einen Faktor vier, ohne dass es Einbußen in der Qualität gibt.

8.7 Fluor-Messungen bei der Protonenfrequenz

Für die MR Bildgebung von Fluor sind bei einem klinischen Scanner Modifikationen an der RF Kette nötig. Der Grund dafür ist, dass das gyromagnetische Verhältnis von Fluor um 5,9% kleiner als das von Protonen ist. Bei einem 1,5 T Scanner liegt dadurch die Larmorfrequenz von Fluor bei 60,1 MHz und ist 3,7 MHz kleiner als die Protonen-Larmorfrequenz. Bisher begegnet man dieser kleineren Larmorfrequenz dadurch, dass alle Komponenten der RF Kette zusätzlich für diese Frequenz optimiert werden. Bei Verstärkern und Kabeln ist dieses meist ohne einen Wechsel von Hardware möglich; bei den RF Spulen müssen im Normalfall separate Spulen für Protonen und Fluor gebaut werden.

Eine zweite Möglichkeit ist es, Fluor bei der Protonen-Larmorfrequenz von 63,8 MHz messen, indem die B_0 -Feldstärke des Scanners erhöht wird. Die Erhöhung des B_0 -Feldes muss dabei genau der Differenz von 3,7 MHz zwischen der Protonen- und Fluor-Larmorfrequenz entsprechen. Rechnet man die Differenz in eine Feldstärke um, so erhält man ein Offset-Feld von 93,3 mT. Dieses ist in der Größenordnung, dass es mit einem dreMR-Setup erzeugt werden kann. Die größte Herausforderung bei diesem Verfahren ist wieder, dass für das Gelingen des Experimentes eine entsprechend große Homogenität und zeitliche Stabilität benötigt wird.

Der beschriebene Versuch wurde mit dem bestehenden dreMR-Setup durchgeführt, allerdings ist von dem Fluor kein Signal zu empfangen. Vor allem ist die zeitliche Stabilität des Stromes in der Offset-Spule zu gering. Bei einem Offset-Feld von 93,3 mT kann die Spule nur gepulst betrieben werden, da ansonsten die thermische Verlustleistung zu groß wird. In dem gepulsten Betrieb ändert sich aber andauernd der ohmsche Widerstand der Spule durch Erwärmung und Abkühlung, so dass eine spannungsgesteuerte Stromversorgung keine ausreichende Stabilität liefert. Bei den nächsten Generationen von dreMR-Setups wird mit großer Wahrscheinlichkeit ein Gradientenverstärker für die Stromversorgung eingesetzt. Dieser kann die benötigte zeitliche Stabilität des Feldes realisieren.

Kapitel 9

Zusammenfassung

Das Ziel dieser Promotion ist der Aufbau eines dreMR Setups für einen klinischen 1,5 T Scanner, das die Relaxations-Dispersions-Bildgebung ermöglicht, und die anschließende Ergründung von möglichst vielen Anwendungsfeldern von dreMR. Zu der Aufgabe gehört die Bereitstellung der zugrunde liegenden Theorie, der Bau des experimentellen Setups (Offset-Spule und Stromversorgung) sowie die Programmierung der nötigen Software. Mit dem gebauten Setup konnten zwei große Anwendungsfelder — dreMR Messungen mit und ohne Kontrastmitteln — untersucht werden.

9.1 Theorie von dreMR

Die bisherige Theorie von dreMR stützte sich ausschließlich auf eine Veröffentlichung von Alford et al [4]. In dieser Promotion wurde die Theorie in vielen Bereichen weiterentwickelt und ergänzt. Die wichtigsten Veränderungen sind folgende: Die bisherige Theorie erlaubte nur eine Sättigung als Magnetisierungspräparationen, so dass alle anderen Präparationen nicht möglich waren. Diese Beschränkung wurde aufgehoben und eine Theorie für beliebige Präparationen — und damit vor allem auch für die Inversion — eingeführt. Um mit dieser Erweiterung ein dreMR Bild berechnen zu können, musste der wichtige Schritt der Normierung ebenfalls angepasst werden. Hierdurch ist die dreMR Bildgebung flexibler geworden.

Zu der bestehenden Theorie wurden viele Erweiterungen eingeführt, die den Imperfektionen einer realen Bildgebung gerecht werden. Hierzu zählt die Wirbelstromkompensation eDREAM und das effektive Offset-Feld. eDREAM beseitigt alle Einflüsse von den Wirbelströmen, die durch das schnelle Schalten des Offset-Feldes entstehen. Das effektive Offset-Feld berücksichtigt die endlichen Schaltzeiten dieses Feldes und führt eine entsprechende Korrektur für die Berechnung des dreMR Bildes ein. Beide Verfahren haben einen großen Einfluss auf die Qualität der dreMR Bilder und werden standardmäßig bei allen Experimenten eingesetzt. Zusätzlich wurde der Einfluss des Partial Volume Effektes beschrieben, da dieser Effekt bei der Bildgebung fast immer auftritt. Zwar kann er nicht verhindert werden, allerdings ist es wichtig, seine Auswirkungen zu kennen, damit die dreMR Bilder richtig interpretiert werden.

Eine zusätzliche Erweiterung der dreMR Theorie sind die quantitativen Messungen. Durch sie kann die Relaxations-Dispersion nicht nur als gewichteter Kontrast, sondern als Messwert dargestellt werden. Dieses ist für Kontrastmittel-Messungen von großem Interesse, da sich hierdurch die Konzentration des Kontrastmittels bestimmen lässt. Für Messungen ohne Kontrastmittel stellen die quantitativen Messungen ebenfalls einen Zugewinn dar, denn sie erlauben die systematische Charakterisierung des Gewebes.

9.2 Bau des dreMR Setups

Bei Design und Bau des dreMR Setups wurden viele technische Besonderheiten berücksichtigt, damit der Betrieb der Offset-Spule ohne Wechselwirkung mit dem Scanner geschieht. Es ist sehr wichtig, dass die Bildgebung des Scanners durch das field-cycling nicht gestört wird, da ansonsten Bildartefakte auftreten,

die die Qualität der dreMR Bilder stark negativ beeinflussen. Zusätzlich wurde gewährleistet, dass der Betrieb der Offset-Spule keine Gefahrenquellen birgt, wie beispielsweise einen Quench des Scanners, unkontrollierte Kräfte auf die Spule oder eine zu große Erwärmung des Setups.

Das vorgestellte Setup besteht aus einer aktiv geschirmten Offset-Spule, die einen Feldhub von bis zu 100 mT erreichen kann. Die Schirmung verhindert, dass das Magnetfeld der Offset-Spule in den Scanner eindringt und dort Wirbelströme induziert oder Komponenten beschädigt. In einem Probenvolumen, das für Mausmessungen dimensioniert worden ist, weist die Spule eine ausreichend hohe Homogenität auf. Dieses bedeutet, dass weder die Bildgebung noch die Berechnung der dreMR Bilder von Inhomogenitäten im Offset-Feld negativ beeinflusst werden. Die Erwärmung der Spule wird durch einen Wasser-Kühlkreislauf auf einem akzeptablen Maß gehalten. Zur Unterdrückung von RF-Störungen durch das dreMR Setup wurden verschiedene Maßnahmen wie eine RF-Schirmung, RF-Filter in den Stromleitungen und eine optimierte Kabelführung durchgeführt.

Für den Betrieb der Spule wurde eine Stromversorgung gebaut, die einen gepulsten Modus mit invertierbarer Stromrichtung erlaubt. Sie versorgt die Spule mit einem Spannungsverlauf, so dass trapezförmige Pulse in der Stromstärke realisiert werden können. Die Schaltzeiten für das maximale Feld liegen bei kleiner gleich 8 ms. Durch die linearen Rampen in der Feldstärke können die in der Theorie gemachten Annahmen über das Offset-Feld gut erfüllt werden. Besonders wichtig ist, dass nach der Abschalttrampe kein residueller Strom in der Spule fließt, der die Bildgebung stören könnte.

Zusätzlich zu der Hardware wurde verschiedene Software programmiert. Die Messsequenz des Scanners musste auf die Gegebenheiten von dreMR angepasst werden. Dieses umfasst vor allem eine Möglichkeit zur Triggerung, die Implementierung von eDREAM und eine Minimierung der Bilgebungsartefakte bei gleichzeitig effizienter Datenakquise. Die Synchronisierung des Betriebs des Scanner und der Offset-Spule wird durch ein zweites Programm erledigt, das gleichzeitig dem Benutzer die volle Kontrolle über die Art und Weise der Ansteuerung der Offset-Spule erlaubt. Für die Prozessierung der aufgenommenen Rohdaten zu einem dreMR Bild ist eine weitere Software erstellt worden, die dem Benutzer möglichst viele Arbeitsschritte abnimmt bzw. vereinfacht.

9.3 Kontrastmittel-Messungen

Die dreMR Messungen mit Kontrastmitteln haben einige Anwendungen gezeigt, die deutliche Vorteile gegenüber den konventionellen Methoden bieten. Hierbei ist vor allem die große Spezifität gegenüber für dreMR geeigneten Kontrastmitteln zu nennen. Bei den gezeigten Messungen ist das CNR — und damit die Fähigkeit zur Unterscheidung zwischen Regionen mit und ohne Kontrastmittel — um mehr als eine Größenordnung höher als bei den konventionellen Kontrasten. Häufig macht dieser Sprung den Unterschied zwischen einer unsicheren Vermutung und einer sicheren Einschätzung bei der Suche nach dem Kontrastmittel aus. Hierdurch ergibt sich für dreMR die Möglichkeit, Kontrastmittel eindeutig zu identifizieren.

Neben der großen Spezifität erlaubt dreMR eine sehr gute Lokalisierung, denn bei der Messung entstehen immer T_1 -gewichtete Bilder, die die Morphologie des Gewebes darstellen. Ebenfalls können die dreMR Bilder problemlos mit zusätzlich aufgenommenen, hoch aufgelösten Bildern überlagert werden. Hierdurch ergeben sich — wie beispielsweise bei PET-MR — Bilder mit gleichzeitiger anatomischer Bildgebung und großer Funktionalisierung.

Ein weiterer positiver Nebeneffekt der großen Spezifität ist, dass dreMR Bilder weit weniger als konventionelle Aufnahmen unter Unschärfe-Effekten leiden. Sie zeigen die wichtigen Informationen vor einem Hintergrund ohne Signal und können daher besser mit Blurring durch beispielsweise eine verbreiterte Point-Spread-Funktion umgehen. Hierdurch stellen sich an die dreMR Bilder deutlich kleinere Ansprüche in Bezug auf die Auflösung und Schichtdicke.

Die dreMR Messungen können, falls gewünscht, quantitativ durchgeführt werden. Mit dieser Methode lassen sich die Konzentrationen von Kontrastmitteln bestimmen. Das Verfahren hat einen entscheidenden Vorteil gegenüber allen konventionellen Methoden: Es benötigt nur eine Messung nach der Kontrastmittelgabe, wobei die anderen Methoden jeweils eine Messung vor und eine nach der Kontrastmittelgabe

beinhalten. Hierdurch reduziert sich der Aufwand für die Messung sowie die Anfälligkeit gegenüber Fehlern, die durch die Zeitspanne zwischen den Messungen entstehen.

9.4 Endogene Relaxations-Dispersion von Gewebe

Die dreMR Messungen ohne Kontrastmittel zeigen die endogene Relaxations-Dispersion von Gewebe, d.h. sie stellen direkt die Feldabhängigkeit der Relaxationsraten des Gewebes dar. Dieser Kontrast konnte bislang noch nicht bei klinischen Feldstärken gemessen werden, so dass die in dieser Arbeit vorgestellten Bilder die ersten Relaxations-Dispersions-gewichteten Bilder von Gewebe bei 1,5 T sind. Ex-vivo und in-vivo Untersuchungen haben ergeben, dass der dreMR Kontrast nicht mit den konventionellen Kontrasten aus T_1 -gewichteten, T_2 -gewichteten oder MT-Bildern verwandt ist. Hieraus ergibt sich, dass der dreMR Kontrast als neuer, eigenständiger Kontrast anzusehen ist. Er ermöglicht die Unterscheidung von Geweben bzw. Regionen, die in den konventionellen Kontrasten schwer zu differenzieren sind. In mehreren Fällen wurden ebenfalls Strukturen in den dreMR Bildern entdeckt, die in den anderen Kontrasten nicht auszumachen waren.

Eine klinische Interpretation des dreMR Kontrastes ist bislang noch nicht möglich, da in großem Maße die allgemeine, empirische Erfahrung mit dem Kontrast sowie die Verbindung zwischen Grundlagenphysik, Medizin und Biologie fehlt. Für eine fundierte Aussagekraft müssen in Zukunft Studien durchgeführt werden, die zeigen werden, wie und welche Pathologien bzw. medizinisch relevanten Informationen aus dem Kontrast zu lesen sind. Zusätzlich wäre eine kausale Verbindung zwischen der auf mikroskopischer Ebene ablaufenden Relaxations-Dispersion mit den auf makroskopischer Ebene ablaufenden biologischen Vorgängen für ein tieferes Verständnis wünschenswert. Hierdurch könnte man darauf schließen, welche Pathologien sich besonders gut mittels dreMR untersuchen lassen. Allerdings muss erwähnt werden, dass diese Verbindung vermutlich sehr schwierig aufzudecken ist, denn bislang ist auch von dem Zusammenhang zwischen der viel länger untersuchten Relaxation und Pathologien wie beispielsweise Tumoren oder Läsionen nur sehr wenig bekannt.

Bei allen biologischen Messungen ist die Messzeit des hier vorgestellten Setups ein limitierender Faktor, allerdings wurden in dieser Arbeit viele Möglichkeiten aufgezeigt, bei zukünftigen Setups die Messzeit deutlich zu verkürzen. Aus diesem Grund sollte die Messzeit nicht als grundsätzliches Problem angesehen werden, obwohl sich dreMR sicherlich in Zukunft auf diesem Gebiet noch beweisen muss — vor allem, wenn der Weg zu klinischen Anwendungen eingeschlagen wird.

Zusätzlich zu den Relaxations-Dispersions-gewichteten Bildern konnten ebenfalls Relaxations-Dispersions-Karten aufgenommen werden, die für jeden Voxel einen quantitativen Wert bestimmen. Dieses erlaubt eine systematische Charakterisierung des Gewebes. Für unterschiedliche Gewebetypen haben sich deutlich verschiedene Werte ergeben, die sich über einen längeren Zeitraum und über verschiedene Proben des gleichen Gewebetyps reproduzierbar messen ließen.

Die dreMR Messungen wurden als proof of concept bei einigen ex- und in-vivo Mäusen mit Ober-schenkeltumoren durchgeführt. Hierbei hat sich gezeigt, dass die Tumore einen gut sichtbaren, negativen Kontrast gegenüber gesundem Muskelgewebe aufweisen, der sich zur Lokalisierung der Tumore eignet. Hierdurch hat sich gezeigt, dass dreMR Messungen im Allgemeinen in-vivo an Kleintieren durchgeführt werden können, so dass sich ein erstes biologisches und klinisches Einsatzgebiet ergibt.

Chapter 10

Summary

The goal of this dissertation is the design of a dreMR setup for a clinical 1.5 T whole body scanner and the subsequent exploration of possible application fields for the dreMR method. This task includes the investigation of the underlying theory, the design and construction of the dreMR setup (offset-coil and current driver) and the preparation of required software. Two major application fields have been demonstrated: dreMR with and without contrast agents.

10.1 Theory of dreMR

The previous dreMR theory was exclusively based on one publication by Alford et al [4]. In this dissertation the theory has been extended and developed further in many aspects. The most important ones are as follows: The previous theory was only applicable to experiments with a saturation as magnetization preparation so that all other preparations were not covered. This limitation has been overcome by an extension to the theory including arbitrary preparations (which enables the inversion). Accompanying this extension the normalization process during the calculation of the dreMR image had to be adapted to the arbitrary preparations. With this step dreMR gained in flexibility.

Many further extensions have been made to cope with imperfections of real imaging situations. This includes the eddy current compensation eDREAM and the effective offset-field. eDREAM prevents all eddy current artifacts related to the fast field-cycling and the effective offset-field corrects for finite ramp times of the offset-field. Both methods have a huge impact on image quality and are used on a regular basis for dreMR measurements. Furthermore the consequences of the partial volume effect have been investigated. Though it cannot be avoided, it is of importance to know its effect on the dreMR images.

One further extension are quantitative measurements. They provide a quantitative figure for the relaxation-dispersion. This feature is of great importance for contrast agent applications as it gives access to the concentrations of the contrast agents. Experiments without contrast agents also benefit from quantitative measurements as they allow for a systematic characterization of tissue types.

10.2 Design of the dreMR Setup

While the design and construction of the dreMR setup many technical aspects were taken into account to guarantee the offset-coil to operate without influence on the scanner. It is very important that the imaging is not disturbed by the field-cycling, otherwise image artifacts will occur which decrease the quality of the dreMR images. In addition, it was ensured that the operation of the offset-coil poses no hazards, such as a quench of the scanner, uncontrolled forces on the coil or an excessive temperature rise of the setup.

The presented setup consists of an actively shielded offset-coil, which can reach a field of up to 100 mT. The shielding prevents the magnetic field of the offset-coil from interacting with the scanner.

This minimizes the induced eddy currents or the risk of damaging components. In a sample volume, which has been dimensioned for mice measurements, the coil features a sufficiently high homogeneity. This means that neither the imaging nor the calculation of dreMR images will be negatively affected by inhomogeneities in the offset-field. The heating of the coil is reduced to an acceptable level by a water-cooling. For the suppression of RF interference by the dreMR setup various measures were taken, such as an RF shielding, RF filter in the power lines and an optimized cable routing.

For the operation of the coil a power supply was built which allows a pulsed mode with invertible current directions. It supplies the coil with a voltage curve, so that trapezoidal current pulses can be realized. The ramp times for the maximum field are less than 8 ms. By the use of linear ramps in the field strength, the theory assumptions about the offset-field are well fulfilled. It is particularly important that after the falling ramp no residual current is flowing in the coil, which could interfere with the imaging.

In addition to the hardware, software was programmed. The measurement sequence of the scanner had to be adapted to the requirements of dreMR. This includes a way to play out a trigger signal, the implementation of eDREAM and the minimization of imaging artifacts while providing efficient data acquisition. The synchronization of the scanner and the offset-coil is realized by a second program which allows the user full control over the current pulses for the offset coil. For the processing of the collected dreMR raw data another software has been created to simplify the image reconstruction.

10.3 Contrast Agent Applications

dreMR measurements with contrast agents have established some applications which offer significant advantages over conventional methods. Here, especially the great specificity to dreMR suitable contrast agents is mentioned. In the demonstrated cases, the CNR — and thus the ability to distinguish between regions with and without contrast agents — was increased by more than one order of magnitude in comparison to the conventional contrast. Often this leap in CNR draws the distinction between an uncertain assumption and a certain hit in the search for the contrast agent. Therefore dreMR offers the possibility of unambiguously identifying contrast.

Besides the high specificity dreMR provides a very profound localization as the acquisition of dreMR data always yields T_1 -weighted images, which show the morphology of the tissue. Additionally, the images can easily be overlaid to high-resolution images. This feature results in — similar to PET-MR images — anatomical imaging with a high functionalization.

Another positive side effect of the high specificity is that dreMR images suffer far less than conventional images from blurring. They display the important information without a background signal and hence can better deal with blurring by e.g. a broadened point spread function. Therefore dreMR images put much smaller demands on resolution and slice thickness.

The dreMR measurements can, if desired, be carried out quantitatively. This method allows to determine the concentrations of contrast agents. The method has one major advantage over the conventional methods: It requires only a measurement after the administration of contrast agent, whereas the conventional methods require one measurement before and one after administration. This reduces the effort for the measurement as well as the susceptibility to systematic errors caused by the time interval between the measurements.

10.4 Endogenous Relaxation-dispersion of Tissue

dreMR measurements without contrast agents are showing the endogenous relaxation-dispersion of tissue, hence they directly display the field dependence of the relaxation rates of the tissue. This contrast has not been accessible at clinical field strengths as before, so that the images presented in this work are the first relaxation-dispersion-weighted images of tissue at 1.5 T. Ex-vivo and in-vivo studies have shown that the dreMR contrast is not related to conventional contrasts like in T_1 -, T_2 - or MT-weighted images. Therefore the dreMR contrast can be regarded as a new, independent contrast. It allows the differentiation of tissues

or regions that are difficult to distinguish from in the conventional contrasts. In several cases structures were found in the dreMR images which were not visible in the other contrasts.

A clinical interpretation of the dreMR contrast is not yet possible, because there is to a large extent a general lack of empirical experience with the contrast and the connection between fundamental physics, medicine and biology. For a sound validity future studies need to be conducted, which will show how and which pathologies or medically relevant information can be read from the contrast. In addition, a connection between the relaxation-dispersion processes on the microscopic level and biological processes on the macroscopic level would be desirable for a deeper understanding. In this way, one could suggest which pathologies are particularly interesting to look at with dreMR. However, it must be mentioned that this is probably extremely difficult, because the link between relaxation (which has been in focus for much longer time) and pathologies such as tumors or lesions also is still very little understood.

In all biological experiments, the measurement time of the presented setup is a limiting factor. Nevertheless this work has pointed out several means to shorten future measurement time significantly. For this reason, the measurement time should not be regarded as a fundamental problem, although dreMR certainly has to prove itself in the future — especially if the approach to clinical applications is taken.

In addition to dispersion-relaxation-weighted images relaxation-dispersion-maps have been determined which show for each voxel a quantitative value. This allows a systematic characterization of the tissue. For different types of tissue significantly different values have been measured, which could be reproduced over a longer period and over different samples of the same tissue type.

As a proof of concept ex-vivo and in-vivo dreMR measurements were performed with mice with thigh tumors. It has been shown that the tumors have a well visible, negative contrast in comparison to healthy muscle tissue. This contrast is suitable for the localization of the tumors. Thus it has been shown that in general in-vivo dreMR measurements can be performed in small animals, which can be a first biological and clinical application.

Index

- Übergangswahrscheinlichkeiten, 13
- Ablavar, 70
- Abschirmung, 52, 58
- Albumin, 70
- Albuminserum, 71, 144
- Anregung, 8
- Artefakt
 - Ghosting, 150
 - Subtraktion, 38
- Auflösung
 - effektiv, 75
 - nominell, 75
- Autokorrelation, 14
- backbones, 19
- balanced SSFP, 41
- Bestimmung
 - quantitativ, 44
- Bewegung, 34
- Bezugssystem
 - rotierend, 8
- Blochgleichungen, 7, 27
- Brown'sche Molekülbewegung, 12
- Bulk, 19
- CEST, 22
- Chelatkomplex, 20
- CNR, 42
- Compressed Sensing, 81, 167
- CPMG, 148, 149, 152
- Dichte
 - spektrale, 14
- Diode, 61
 - Zener, 160
- dreMR, 4, 24, 33, 69, 83, 97
- dreMR-Karte, 44
- DTPA, 20
- duty cycle, 59, 131
- Echo
 - stimuliert, 148, 152
- Echozeit, 10
- Echozug, 148, 149, 152
- eDREAM, 36
- EDTA, 20
- Eigendrehimpuls, 5
- Elektronen
 - ungepaart, 20
- EPI, 41
- Fast Field-Cycling, 24
- Feld
 - Dipol, 155
 - Offset, 25, 50, 99
 - Quadrupol, 155
- Feldhub, 51, 99
- Fettsättigung, 43
- FID, 24
- Finite-Elemente, 54
- Fixierung, 87
- FLASH, 41
- flip-flip, 124
- flip-flop, 123
- Flipwinkel, 8, 132
- Fluor, 101
- Fluss
 - magnetisch, 36
- Formaldehyd, 87
- Formalin, 87
- Fourier Leakage, 41
- Fourier-Shift Theorem, 41
- Gadofluorine M, 70
- Gadofosveset, 70
- Gadolinium, 20, 70
- Gibbs-Ringing, 162
- Gitter, 12
- Gleichgewichtszustand, 11
- Gradient, 9
- Gradientenecho, 10
- Gradientenverstärker, 61
- Hallsonde, 58
- HASTE, 41
- Hochfrequenz-Feld, 8
- Homogenität, 50, 57

- Hydrathülle, 19
- IDEA, 132
- Induktion, 36
- Inversion, 29, 129
- k-Raum
 Trajektorie, 52
- Kernspin, 5
- Kleinwinkelnäherung, 45
- Kohärenz, 11
- Kondensator
 Vorlade, 160
- Kontrastmittel, 1, 20, 69, 99, 144
- Larmorfrequenz, 5, 7, 38
- Lokalisierung, 69
- Lungenadenokarzinom, 147
- Magnetisierung, 6
 Dynamik, 7, 16, 125
- Magnetisierungspräparation, 25, 129
- Magnetisierungstransfer, 10, 19, 90, 100
- Makromoleküle, 16, 19
- Mizelle, 21, 70
- Molekülkette, 21
- MOSFET, 61
- MTC, 90, 100
- Nacktmaus, 147
- NMRD-Profil, 23, 24
- Normierung, 27
- Offset-Feld
 effektiv, 34, 64
- Partial Volume, 31, 75
- Partial Volume Effekt, 46
- Patent, 24
- PBS, 71, 144
- PET-MR, 70
- Phosphatgepufferte Salzlösung, 144
- PINPOINT, 24
- Point-Spread-Funktion, 41, 75, 148
- post-contrast, 69
- Präzession, 7
- pre-contrast, 69
- Probevolumen, 51
- Puls
 adibatisch, 129, 132
 Inversion, 8, 129
 Offset, 61
 Rephasierung, 8
- Quadrupol-Dips, 19
- Quantenmechanik, 7
- Radiofrequenz-Feld, 8
- Random-Walk, 14
- Relaxation, 7, 9, 11, 26
 Rate, 9
 Zeit, 9
- Relaxations-Dispersion, 25, 99
 endogen, 2
- Relaxations-Dispersions, 1
- Relaxations-Dispersions-Bildgebung, 1
- Relaxivität, 20
- Relaxivitäts-Dispersion, 71
- reordering, 150
- Repetitionszeit, 10
- Reziprozität, 9
- RSA, 71, 144
- Sättigung, 29, 45, 129
- SAR, 129
- SEEPAGE, 34, 137
- Sequenz, 10
- Solenoid, 50
- sparse, 167
- spin down, 5
- Spin Echo, 10
 Multi, 10, 148
 Turbo, 10, 149
- spin up, 5
- spontane Emission, 12
- Spule
 Geometrie, 50
 Halbach, 50
 Helmholtz, 50
 Offset, 49, 50
 Schirm, 52
- Steady State, 142
- T1 -Filter, 135
- TR, 34
- TrueFISP, 41
- Turbo Faktor, 148, 151
- Vasovist, 70
- Verhältnis
 gyromagnetisch, 20
- Voxel, 10
- Wasser
 frei, 19
 gebunden, 19
-

-
- waveform pre-emphasis, 37
 - Wechselwirkung
 - Dipol-Dipol, 12
 - intermolekulare, 16
 - intramolekulare, 16
 - Quadrupol, 18, 19, 24
 - skalare, 18
 - Spin-Gitter, 11
 - Spin-Spin, 11
 - Wichtung, 10
 - Wirbelströme, 36, 52, 155
 - Wirbelstromkompensation, 36
-

Literaturverzeichnis

- [1] Magnetic resonance - technology information portal. www.mr-tip.com. 70
- [2] A. Abragam. *Principles of Nuclear Magnetism*. Oxford University Press, 1961. 5, 11, 14, 17, 123
- [3] J. K. Alford, B. K. Rutt, T. J. Scholl, and W. B. H. and B. A. Chronik. Delta relaxivity enhanced mr (dremr): Theory of t1-slope weighted contrast. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 16:1443, 2008. 24
- [4] J. K. Alford, B. K. Rutt, T. J. Scholl, W. B. Handler, and B. A. Chronik. Delta relaxation enhanced mr: Improving activation-specificity of molecular probes through r1 dispersion imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 61(4):796–802, 2009. 21, 23, 24, 25, 27, 30, 31, 71, 103, 107
- [5] R. Balaban and T. Ceckler. Magnetization transfer contrast in magnetic resonance imaging. *Magn Reson Q*, 8(2):116–137–, June 1992. 90
- [6] K. Bartusek, R. Kubasek, and P. Fiala. Determination of pre-emphasis constants for eddy current reduction. *Measurement Science and Technology*, 21(10):105601, 2010. 37
- [7] K. Bartusek and V. Puczok. An nmr multifid method for measurement of magnetic field gradient. *Measurement Science and Technology*, 4(3):357, 1993. 39
- [8] R. A. Bernheim, T. H. Brown, H. S. Gutowsky, and D. E. Woessner. Temperature dependence of proton relaxation times in aqueous solutions of paramagnetic ions. *The Journal of Chemical Physics*, 30(4):950–956, 1959. 56
- [9] M. Bernstein, K. King, and X. Zhou. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier Academic Press, 2004. 5, 9, 10, 132, 148
- [10] A. M. Blamire and P. Styles. Spin echo entrapped perfusion image (seepage). a nonsubtraction method for direct imaging of perfusion. *Magnetic Resonance in Medicine*, 43(5):701–704, 2000. 34, 137
- [11] F. Bloch. Nuclear induction. *Phys. Rev.*, 70:460–474, 1946. 7
- [12] N. Bloembergen, E. M. Purcell, and R. V. Pound. Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption. *Phys. Rev.*, 73:679–712, 1948. 11, 14, 17, 123
- [13] P. A. Bottomley, T. H. Foster, R. E. Argersinger, and L. M. Pfeifer. A review of normal tissue hydrogen nmr relaxation times and relaxation mechanisms from 1–100 mhz: Dependence on tissue type, nmr frequency, temperature, species, excision, and age. *Medical Physics*, 11(4):425–448, 1984. 97
- [14] L. M. Broche, G. P. Ashcroft, and D. J. Lurie. Detection of osteoarthritis in knee and hip joints by fast field-cycling nmr. *Magnetic Resonance in Medicine*, 68:358–362, 2011. 24
- [15] L. M. Broche, S. R. Ismail, N. A. Booth, and D. J. Lurie. Measurement of fibrin concentration by fast field-cycling nmr. *Magnetic Resonance in Medicine*, 67(5):1453–1457, 2012. 24

-
- [16] P. T. Callaghan. *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*. Clarendon Press Oxford, 1991. 5
- [17] P. Caravan, N. J. Cloutier, M. T. Greenfield, S. A. McDermid, S. U. Dunham, J. W. M. Bulte, J. C. Amedio, R. J. Looby, R. M. Supkowski, W. D. Horrocks, T. J. McMurry, and R. B. Lauffer. The interaction of ms-325 with human serum albumin and its effect on proton relaxation rates. *Journal of the American Chemical Society*, 124(12):3152–3162, 2002. 70
- [18] C. Choi, G. Davies, and D. Lurie. Off-resonance magnetisation transfer contrast mri using fast field-cycling technique. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 17:2747, 2009. 100
- [19] C. Choi and D. Lurie. Magnetic field-dependent magnetisation transfer contrast mri with fast field-cycling. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:4499, 2011. 100
- [20] S. Crozier, F. Beckey, C. Eccles, J. Field, and D. Doddrell. Correction for the effect of induced b0 shifts in localized spectroscopy and imaging by direct frequency modulation. *J Magn Reson, Ser B*, 103(2):115 – 119, 1994. 37
- [21] S. Crozier, C. D. Eccles, F. A. Beckey, J. Field, and D. M. Doddrell. Correction of eddy-current-induced b0 shifts by receiver reference-phase modulation. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 97(3):661 – 665, 1992. 37
- [22] G. Diakova, J.-P. Korb, and R. G. Bryant. The magnetic field dependence of water t1 in tissues. *Magn Reson Med*, 68(1):272–277, 2012. 22
- [23] W. T. Dixon. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology*, 153(1):189–194, 1984. 43
- [24] D. Donoho. Compressed sensing. *Information Theory, IEEE Transactions on*, 52(4):1289 –1306, 2006. 167
- [25] H. B. Eldredge, M. Spiller, J. M. Chasse, M. T. Greenwood, and P. Caravan. Species dependence on plasma protein binding and relaxivity of the gadolinium-based mri contrast agent ms-325. *Investigative Radiology*, 41(3):229–243, 2006. 23, 70
- [26] N. Fatin-Rouge, E. Tóth, R. Meuli, and J.-C. G. Bünzli. Enhanced imaging properties of a gdiii complex with unusually large relaxivity. *Journal of Alloys and Compounds*, 374(1-2):298–302, 2004. 23, 46
- [27] G. Ferrante and S. Sykora. Technical aspects of fast field cycling. *Advances in Inorganic Chemistry*, 57:405–470, 2004. 23, 50
- [28] C. H. Fox, F. B. Johnson, J. Whiting, and P. P. Roller. Formaldehyde fixation. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 33(8):845–53, 1985. 87
- [29] E. Frei. Albumin binding ligands and albumin conjugate uptake by cancer cells. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 3(1):11, 2011. 80
- [30] M. E. Fry, S. Pittard, I. R. Summers, W. Vennart, and F. T. D. Goldie. A programmable eddy-current compensation system for mri and localized spectroscopy. *Magn Reson Imaging*, 7(2):455–458, 1997. 37
- [31] H. M. Gach, I. J. Lowe, D. P. Madio, A. Caprihan, S. A. Altobelli, D. O. Kuethe, and E. Fukushima. A programmable pre-emphasis system. *Magn. Reson. Med.*, 40(3):427–431, 1998. 37
- [32] K. M. Gilbert, W. B. Handler, T. J. Scholl, J. W. Odegaard, and B. A. Chronik. Design of field-cycled magnetic resonance systems for small animal imaging. *Physics in Medicine and Biology*, 51(11):2825–2841, 2006. 50
-

-
- [33] D. J. Goodyear, M. Shea, S. D. Beyea, N. J. Shah, and B. J. Balcom. Single point measurements of magnetic field gradient waveform. *Journal of Magnetic Resonance*, 163(1):1 – 7, 2003. 39
- [34] A. Grünewald. Relaxationsdispersion von gewebe bei 1,5 t. Master's thesis, Bayrische Julius-Maximilians-Universität Würzburg, 2012. 84
- [35] H. Gudbjartsson and S. Patz. The rician distribution of noisy mri data. *Magn Reson Med*, 36(6):910–914, 1995. 126
- [36] E. M. Haacke, R. W. Brown, M. R. Thompson, and R. Venkatesan. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. Wiley-Liss, 1999. 5, 9
- [37] L. G. Hanson. Is quantum mechanics necessary for understanding magnetic resonance? *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 32A(5):329–340, 2008. 7
- [38] C. T. Harris, W. B. Handler, and B. A. Chronik. A practical insert design for dremr imaging in the human torso. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 20:2576, 2012. 54
- [39] R. M. Henkelman, G. J. Stanisz, and S. J. Graham. Magnetization transfer in mri: a review. *NMR in Biomedicine*, 14(2):57–64, 2001. 90
- [40] J. Hennig. Multiecho imaging sequences with low refocusing flip angles. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 78(3):397 – 407, 1988. 150
- [41] J. Hennig, A. Nauerth, and H. Friedburg. Rare imaging: A fast imaging method for clinical mr. *Magnetic Resonance in Medicine*, 3(6):823–833, 1986. 149
- [42] A. Herrmann, S. Kariyo, A. Abou Elfadl, R. Meier, J. Gmeiner, V. N. Novikov, and E. A. Röessler. Universal polymer dynamics revealed by field cycling 1h nmr. *Macromolecules*, 42(14):5236–5243, 2009. 23
- [43] R. S. Hinks, J. Kohli, and S. Washburn. Fast spin echo prescan for artifact reduction. *Soc. Magn. Reson. Abstracts*, 3:634, 1995. 150
- [44] U. C. Hoelscher, A. Gruenewald, M. Blaimer, and P. M. Jakob. Relaxation dispersion contrast of tissue at 1.5t. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 20:3466, 2012. 23
- [45] U. C. Hoelscher and P. Jakob. Eddy current compensation for delta relaxation enhanced mr by dynamic reference phase modulation. *Magn Reson Mater Phy*, online first:1–11, 2012. 23, 37
- [46] U. C. Hoelscher, S. Lothar, F. Fidler, M. Blaimer, and P. Jakob. Unambiguous localization of contrast agents via b0-field-cycling. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 18:4939, 2010. 23
- [47] U. C. Hoelscher, S. Lothar, F. Fidler, M. Blaimer, and P. Jakob. Quantification and localization of contrast agents using delta relaxation enhanced magnetic resonance at 1.5 t. *Magn Reson Mater Phy*, 25:223–231, 2012. 33, 34, 44, 46, 78, 79
- [48] U. C. Hoelscher, S. Lothar, F. Fidler, and P. Jakob. Reference free localization and quantification of contrast agents using relaxivity dispersion at 1.5t. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:2734, 2011. 23
- [49] V. Hombach, O. Grebe, and R. Botnar. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie*. Schattauer GmbH, 2005. 72
- [50] D. I. Hoult. The principle of reciprocity in signal strength calculation - a mathematical guide. *Concepts in Magnetic Resonance*, 12(4):173–187, 2000. 9
-

-
- [51] C. Jahntz. *Atherosklerotische Plaquedarstellung beim Watanabe-Kaninchen im Magnetresonanztomographen bei 3 Tesla unter Verwendung verschiedener Kontrastmittel*. PhD thesis, Freie Universität Berlin, 2006. 70
- [52] M. Jerosch-Herold, X. Hu, N. S. Murthy, C. Rickers, and A. E. Stillman. Magnetic resonance imaging of myocardial contrast enhancement with ms-325 and its relation to myocardial blood flow and the perfusion reserve. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 18(5):544–554, 2003. 70
- [53] O. T. Karlsen, R. Verhagen, and W. M. Bovée. Parameter estimation from rician-distributed data sets using a maximum likelihood estimator: Application to t1 and perfusion measurements. *Mag Reson Med*, 41(3):614–623, 1999. 126
- [54] D. Kim, A. Cernicanu, and L. Axel. B0- and b1-insensitive saturation pulse for accurate t1 estimation for first-pass perfusion mri. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 13:520, 2005. 132
- [55] D. Kim, N. Oesingmann, and K. McGorty. Hybrid adiabatic-rectangular pulse train for effective saturation of magnetization within the whole heart at 3 t. *Magnetic Resonance in Medicine*, 62(6):1368–1378, 2009. 132
- [56] R. Kimmich. *Molecular Motions: T1 Frequency Dispersion in Biological Systems*. John Wiley & Sons, Ltd, 2007. 11
- [57] R. Kimmich, W. Nusser, and F. Winter. In vivo nmr field-cycling relaxation spectroscopy reveals 14 n 1 h relaxation sinks in the backbones of proteins. *Physics in Medicine and Biology*, 29(5):593, 1984. 11, 19
- [58] R. Kimmich, F. Winter, W. Nusser, and K.-H. Spohn. Interactions and fluctuations deduced from proton field-cycling relaxation spectroscopy of polypeptides, dna, muscles, and algae. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 68(2):263 – 282, 1986. 11, 19
- [59] J.-P. Korb and R. G. Bryant. Magnetic field dependence of proton spin-lattice relaxation times. *Magnetic Resonance in Medicine*, 48(1):21–26, 2002. 11, 22
- [60] J.-P. Korb and R. G. Bryant. The physical basis for the magnetic field dependence of proton spin-lattice relaxation rates in proteins. *Vir. J. Bio. Phys. Res.*, 3:10964–10974, 2002. 11, 22
- [61] D. Kruk, R. Meier, and E. A. Röessler. Translational and rotational diffusion of glycerol by means of field cycling 1h nmr relaxometry. *The Journal of Physical Chemistry B*, 115(5):951–957, 2011. 23
- [62] R. B. Lauffer. Paramagnetic metal complexes as water proton relaxation agents for nmr imaging: theory and design. *Chemical Reviews*, 87(5):901–927, 1987. 20, 21
- [63] R. B. Lauffer, T. J. Brady, R. D. Brown, C. Baglin, and S. H. Koenig. 1/t1 nmrd profiles of solutions of mn2+ and gd3+ protein-chelate conjugates. *Magn. Reson. Med.*, 3(4):541–548, 1986. 23
- [64] R. B. Lauffer, D. J. Parmelee, S. U. Dunham, H. S. Ouellet, R. P. Dolan, S. Witte, T. J. McMurry, and R. C. Walovitch. Ms-325: albumin-targeted contrast agent for mr angiography. *Radiology*, 207(2):529–538, 1998. 70
- [65] E. S. Lee, L. de Rochefort, G. Ferrante, and B. K. Rutt. Next generation delta relaxation enhanced mri with $\pm 0.36t$ db. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 20:2577, 2012. 99
- [66] M. H. Levitt. *Spin Dynamics - Basics of Nuclear Magnetic Resonance*. John Wiley & Sons Ltd, 2008. 5, 11
- [67] O. Lips, A. F. Privalov, S. V. Dvinskikh, and F. Fujara. Magnet design with high b0 homogeneity for fast-field-cycling nmr applications. *Journal of Magnetic Resonance*, 149(1):22–28, Mar. 2001. 50
-

-
- [68] D. J. Lurie, S. Aime, S. Baroni, N. A. Booth, L. M. Broche, C.-H. Choi, G. R. Davies, S. Ismail, D. O. Hogain, and K. J. Pine. Fast field-cycling magnetic resonance imaging. *Comptes Rendus Physique*, 11(2):136–148, Mar. 2010. 24
- [69] M. Lustig, D. Donoho, and J. M. Pauly. Sparse mri: The application of compressed sensing for rapid mr imaging. *Magn. Reson. Med.*, 58(6):1182–1195, 2007. 81, 167
- [70] P. Martirosian, A. Boss, M. Deimling, B. Kiefer, C. Schraml, N. Schwenzer, C. Claussen, and F. Schick. Systematic variation of off-resonance prepulses for clinical magnetization transfer contrast imaging at 0.2, 1.5, and 3.0 tesla. *Invest Radiol*, 43(1):16–26, Jan. 2008. 100
- [71] J. Meding, M. Urich, K. Licha, M. Reinhardt, B. Misselwitz, Z. A. Fayad, and H.-J. Weinmann. Magnetic resonance imaging of atherosclerosis by targeting extracellular matrix deposition with gadofluorine m. *Contrast Media Mol Imaging*, 2(3):120–129, 2007. 70
- [72] S. Meiboom and D. Gill. Modified spin echo method for measuring nuclear relaxation times. *Review of Scientific Instruments*, 29(8):688–691, 1958. 148
- [73] M. Meyer. *Signalverarbeitung: analoge und digitale Signale, Systeme und Filter*. Vieweg + Teubner, 5 edition, 2009. 41
- [74] A. J. Miller and P. M. Joseph. The use of power images to perform quantitative analysis on low snr mr images. *Magnetic Resonance Imaging*, 11(7):1051–1056, 1993. 126
- [75] F. Mitsumori, H. Watanabe, N. Takaya, M. Garwood, E. J. Auerbach, S. Michaeli, and S. Mangia. Toward understanding transverse relaxation in human brain through its field dependence. *Magnetic Resonance in Medicine*, 68:947–953, 2011. 22, 100
- [76] T. Nelson and S. Tung. Temperature dependence of proton relaxation times in vitro. *Magnetic Resonance Imaging*, 5(3):189–199, 1987. 56
- [77] M. D. Ogan, U. Schmiedl, M. E. Moseley, W. Grodd, H. Paaajanen, and R. C. Brasch. Albumin labeled with gd-dtpa: An intravascular contrast-enhancing agent for magnetic resonance blood pool imaging: Preparation and characterization. *Investigative Radiology*, 22(8):665–671, 1987. 20
- [78] F. T. . Pikatron. *Datenblatt A14x 27-2*. www.pikatron.de/tesch_de/produkte/DFF.html. 65
- [79] A. Porea and A. G. Webb. Reversible and irreversible effects of chemical fixation on the nmr properties of single cells. *Magn. Reson. Med.*, 56(4):927–931, 2006. 87
- [80] E. Rommel. Nmr-untersuchung langsamer bewegungen in modellmembransystemen mittels feldzyklus relaxationspektroskopie. Master’s thesis, Universität Stuttgart, July 1988. 159
- [81] A. Rose. *Vision: Human and Electronic (Optical Physics and Engineering)*. Springer Verlag Gmbh, 1974. 74
- [82] H. Schachner. *Kleine Theorie zur Kernspintomographie: Eine Einführung für Medizophysiker, Medizintechniker und Studierende dieser Fachrichtungen*. Lehmanns, 2005. 5, 9, 10
- [83] S. Schmidt, A. Vieweger, M. Obst, S. Mueller, V. Gross, M. Gutberlet, J. Steinbrink, S. Taubert, B. Misselwitz, L. Luedemann, and S. Spuler. Dysferlin-deficient muscular dystrophy: Gadofluorine m suitability at mr imaging in a mouse model. *Radiology*, 250(1):87–94, 2009. 70
- [84] K. H. Schweikert, R. Krieg, and F. Noack. A high-field air-cored magnet coil design for fast-field-cycling nmr. *Journal of Magnetic Resonance (1969)*, 78(1):77–96, 1988. 50
- [85] T. M. Shepherd, P. E. Thelwall, G. J. Stanisz, and S. J. Blackband. Aldehyde fixative solutions alter the water relaxation and diffusion properties of nervous tissue. *Magn. Reson. Med.*, 62(1):26–34, 2009. 87
-

-
- [86] M. Sirol, V. V. Itskovich, V. Mani, J. G. S. Aguinaldo, J. T. Fallon, B. Misselwitz, H.-J. Weimann, V. Fuster, J.-F. Toussaint, and Z. A. Fayad. Lipid-rich atherosclerotic plaques detected by gadofluorine-enhanced in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation*, 109(23):2890–2896, 2004. 70, 79
- [87] D. E. Sosnovik and R. Weissleder. Emerging concepts in molecular mri. *Current Opinion in Biotechnology*, 18(1):4 – 10, 2007. 69
- [88] G. Stehle, H. Sinn, A. Wunder, H. H. Schrenk, J. M. Stewart, G. Hartung, W. Maier-Borst, and D. L. Heene. Plasma protein (albumin) catabolism by the tumor itself - implications for tumor metabolism and the genesis of cachexia. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 26(2):77 – 100, 1997. 80, 93
- [89] K. Sung and K. S. Nayak. Sar-constraint saturation pulse design based on b0 and b1 maps. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 16:228, 2008. 132
- [90] P. C. M. van Zijl and N. N. Yadav. Chemical exchange saturation transfer (cest): What is in a name and what isn't? *Magnetic Resonance in Medicine*, 65(4):927–948, 2011. 22
- [91] G. Voigt and R. Kimmich. *Progress in Colloid and Polymer Science*, volume 66. Dr. Dietrich Steinkopff Verlag, Darmstadt, 1978. 27
- [92] C. Windischberger, S. Robinson, A. Rauscher, M. Barth, and E. Moser. Robust field map generation using a triple-echo acquisition. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 20(4):730–734, 2004. 58
- [93] P. Winter, S. Caruthers, S. Wickline, and G. Lanza. Molecular imaging by mri. *Current Cardiology Reports*, 8:65–69, 2006. 69
-

Abkürzungsverzeichnis

AV	average
BIR	B1 Independent Rotation
BW	bandwidth
CEST	chemical exchange saturation transfer
CNR	contrast to noise ratio
dreMR	delta relaxation enhanced magnetic resonance
FA	flip angle
FFC	fast field-cycling
FID	free induction decay
GFK	Glasfaser verstärkter Kunststoff
HF	Hochfrequenz
IDEA	Integrated Development Environment for Applications (Siemens Entwicklungsumgebung für MR-Sequenzen)
MOSFET	metal-oxide-semiconductor field-effect transistor
MRI	magnetic resonance imaging
MSE	multi spin echo (Echozug mit mehrfacher Aufnahme der gleichen k-Raum Zeile)
MT	Matrix
MTC	magnetization transfer contrast
NMR	nuclear magnetic resonance
NMRD	nuclear magnetic resonance dispersion
PBS	phosphate buffered saline
ppm	parts per million
RF	Radiofrequenz, radio frequency
ROI	region of interest
RSA	rabbit serum albumine
SD	Schichtdicke

SNR	signal to noise ratio
TE	time echo
TF	turbo faktor (gibt bei einem Echozug die Anzahl der Echos an)
TR	time repetition
TSE	turbo spin echo
TSE	turbo spin echo
Voxel	volume element (in Anlehnung an pixel = picture element)

Kapitel 11

Anhang

11.1 Anhang zu den Grundlagen der Theorie der Relaxation

11.1.1 Hamiltonian für die Dipol-Dipol-Wechselwirkung

Für die Berechnung des Hamiltonians aus Gleichung 3.3.3 wird \vec{r} in Kugelkoordinaten (r, Θ, Φ) ausgedrückt. Die Transversalkomponenten des Spinvektors können mit den Aufsteige- und Absteigeoperatoren $I_+ = I_x + iI_y$ und $I_- = I_x - iI_y$ beschrieben werden. Der Hamiltonian ergibt sich dann nach [12, 2] zu

$$H_{\text{dd}} = \frac{\mu_0 \gamma_I \gamma_S \hbar^2}{4\pi} [A + B + C + D + E + F] \quad (11.1.1)$$

mit den Termen

$$A = I_z S_z \cdot \frac{1}{r^3} (1 - 3 \cos^2(\Theta)) \quad (11.1.2)$$

$$B = -\frac{1}{4} (I_+ S_- + I_- S_+) \cdot \frac{1}{r^3} (1 - 3 \cos^2(\Theta)) \quad (11.1.3)$$

$$C = -\frac{3}{2} (I_+ S_z + I_z S_+) \cdot \frac{1}{r^3} \sin(\Theta) \cos(\Theta) \exp(-i\Phi) \quad (11.1.4)$$

$$D = -\frac{3}{2} (I_- S_z + I_z S_-) \cdot \frac{1}{r^3} \sin(\Theta) \cos(\Theta) \exp(i\Phi) \quad (11.1.5)$$

$$E = -\frac{3}{4} I_+ S_+ \cdot \frac{1}{r^3} \sin^2(\Theta) \exp(-2i\Phi) \quad (11.1.6)$$

$$F = -\frac{3}{4} I_- S_- \cdot \frac{1}{r^3} \sin^2(\Theta) \exp(2i\Phi) \quad (11.1.7)$$

Die einzelnen Terme A bis F entsprechen unterschiedlichen physikalischen Mechanismen. Diese sind in Abbildung 3.3.1 schematisch dargestellt:

- Term A enthält keinen Aufsteige- oder Absteigeoperator, d.h. es findet auch kein Spinflip statt. Er beschreibt, wie das statische Feld B_0 durch die umliegenden Spins verändert wird und trägt nicht zur Relaxation bei, ist aber für andere Effekte wie z.B. die chemische Verschiebung wichtig. Der Term ist nicht in der Abbildung zu finden.
- Term B beschreibt einen flip-flop, bei dem beide Spins ihren Zustand ändern. Da ein Spin von dem Grundzustand in den angeregten Zustand wechselt, der andere aber von dem angeregten Zustand in den Grundzustand übergeht, wird bei dem Prozess keine Energie an das Gitter übertragen. Der Übergang ist in der Abbildung mit der Übergangswahrscheinlichkeit W_0 gekennzeichnet.
- Term C beschreibt den Übergang eines Spins von dem Grundzustand in den angeregten Zustand während der andere in seinem Zustand verbleibt. Es wird die Energie $\hbar\omega$ absorbiert. Der Übergang

ist in der Abbildung mit der Übergangswahrscheinlichkeit W_1 gekennzeichnet.

- Term D beschreibt den Übergang eines Spins von dem angeregten Zustand in den Grundzustand während der andere in seinem Zustand verbleibt. Es wird die Energie $\hbar\omega$ abgegeben. Der Übergang ist in der Abbildung mit der Übergangswahrscheinlichkeit W_1 gekennzeichnet.
- Term E beschreibt einen flip-flip, bei dem beide Spins von dem Grundzustand in den angeregten Zustand übergehen. Es wird die Energie $2\hbar\omega$ absorbiert. Der Übergang ist in der Abbildung mit der Übergangswahrscheinlichkeit W_2 gekennzeichnet.
- Term F beschreibt ebenfalls einen flip-flip, bei dem beide Spins von dem angeregten Zustand in den Grundzustand übergehen. Es wird die Energie $2\hbar\omega$ abgegeben. Der Übergang ist in der Abbildung mit der Übergangswahrscheinlichkeit W_2 gekennzeichnet.

Für die „Spin-Gitter“ Relaxation sind nur die Terme C bis F relevant, für die „Spin-Spin“ Relaxation kommt der Term B hinzu.

Bei der „Spin-Gitter“ Relaxation sind die mikroskopischen Bewegungen der Spins wichtig. Aus diesem Grund müssen alle Variablen, die den Ort und die Ausrichtung des Spins beschreiben, Funktionen der Zeit sein: $r \rightarrow r(t)$, $\Theta \rightarrow \Theta(t)$, $\Phi \rightarrow \Phi(t)$. Aus den Termen A bis F werden alle zeitlichen Abhängigkeiten als neue Funktionen separiert

$$F_0(t) = \frac{1}{r(t)^3} (1 - 3 \cos^2(\Theta(t))) \quad (11.1.8)$$

$$F_1(t) = \frac{1}{r(t)^3} \sin(\Theta(t)) \cos(\Theta(t)) \exp(-i\Phi(t)) \quad (11.1.9)$$

$$F_2(t) = \frac{1}{r(t)^3} \sin^2(\Theta(t)) \exp(-2i\Phi(t)) \quad (11.1.10)$$

Jetzt können auch die quantenmechanischen Operatoren aus den Termen A bis F separiert werden. Sie lauten wie folgt

$$O_A = I_z S_z \quad (11.1.11)$$

$$O_B = -\frac{1}{4} (I_+ S_- + I_- S_+) \quad (11.1.12)$$

$$O_C = -\frac{3}{2} (I_+ S_z + I_z S_+) \quad (11.1.13)$$

$$O_D = -\frac{3}{2} (I_- S_z + I_z S_-) \quad (11.1.14)$$

$$O_E = -\frac{3}{4} I_+ S_+ \quad (11.1.15)$$

$$O_F = -\frac{3}{4} I_- S_- \quad (11.1.16)$$

Damit kann man die Terme 11.1.2 bis 11.1.7 neu ausdrücken

$$A = O_A \cdot F_0(t) \quad (11.1.17)$$

$$B = O_B \cdot F_0(t) \quad (11.1.18)$$

$$C = O_C \cdot F_1(t) \quad (11.1.19)$$

$$D = O_D \cdot F_1^*(t) \quad (11.1.20)$$

$$E = O_E \cdot F_2(t) \quad (11.1.21)$$

$$F = O_F \cdot F_2^*(t) \quad (11.1.22)$$

In dieser Form sind alle quantenmechanischen Operatoren in den Termen O_X zusammengefasst und alle geometrischen, zeitlich variablen Prozesse sind in die Funktionen $F_0(t)$, $F_1(t)$ und $F_2(t)$ ausgelagert. Der Stern steht für eine komplex konjugierte Funktion. Für die weitere Berechnung der Relaxation ist eine solche Darstellung von großem Vorteil, denn es kann leicht die zeitliche Autokorrelation der Funktionen gebildet werden.

11.1.2 Dynamik der Magnetisierung

Es soll die Dynamik der Magnetisierung des in Abbildung 3.3.1 gezeigten Systems von zwei gekoppelten Spins berechnet werden. Hierbei hilft die Mastergleichung. Sie beschreibt die zeitliche Entwicklung eines Systems mit diskreten Energie-Levels, zwischen denen Übergänge mit definierten Wahrscheinlichkeiten auftreten. Die Besetzungswahrscheinlichkeiten der einzelnen vier Levels seien $p_{\alpha\alpha}$, $p_{\alpha\beta}$, $p_{\beta\alpha}$ und $p_{\beta\beta}$.

Die Veränderung der longitudinalen Komponenten der Spins I_z und S_z ergeben sich nach Abbildung 3.3.1 zu (Spin up wird als positiv und Spin down als negativ gezählt)

$$\frac{dI_z}{dt} = \frac{d}{dt} [(p_{\beta\beta} - p_{\alpha\alpha}) + (p_{\beta\alpha} - p_{\alpha\beta})] \quad (11.1.23)$$

$$\frac{dS_z}{dt} = \frac{d}{dt} [(p_{\beta\beta} - p_{\alpha\alpha}) - (p_{\beta\alpha} - p_{\alpha\beta})] \quad (11.1.24)$$

Dabei ist wichtig, dass in dieser Beschreibung nur die effektiven longitudinalen Komponenten betrachtet werden, d.h. dass die Komponente I_z die Differenz zum thermischen Gleichgewicht beschreibt. Alle anderen Spins, deren Beiträge sich immer auslöschen, werden hier nicht betrachtet.

Nach der Mastergleichung gehorchen die Besetzungswahrscheinlichkeiten folgender Dynamik. Da die Spins I und S gleich sind, gilt für die Übergangswahrscheinlichkeiten $W_1^I = W_1^S = W_1$

$$\frac{dp_{\alpha\alpha}}{dt} = - [(2W_1 + W_2) \cdot p_{\alpha\alpha}] + [W_1 \cdot (p_{\beta\alpha} + p_{\alpha\beta}) + W_2 \cdot p_{\beta\beta}] \quad (11.1.25)$$

$$\frac{dp_{\alpha\beta}}{dt} = - [(2W_1 + W_0) \cdot p_{\alpha\beta}] + [W_1 \cdot (p_{\alpha\alpha} + p_{\beta\beta}) + W_0 \cdot p_{\beta\alpha}] \quad (11.1.26)$$

$$\frac{dp_{\beta\alpha}}{dt} = - [(2W_1 + W_0) \cdot p_{\beta\alpha}] + [W_1 \cdot (p_{\alpha\alpha} + p_{\beta\beta}) + W_0 \cdot p_{\alpha\beta}] \quad (11.1.27)$$

$$\frac{dp_{\beta\beta}}{dt} = - [(2W_1 + W_2) \cdot p_{\beta\beta}] + [W_1 \cdot (p_{\beta\alpha} + p_{\alpha\beta}) + W_2 \cdot p_{\alpha\alpha}] \quad (11.1.28)$$

Setzt man die Mastergleichungen 11.1.25 bis 11.1.28 in die Dynamik der Magnetisierung 11.1.23 ein, so erhält man

$$\frac{dI_z}{dt} = (2W_1 + 2W_2) I_z \quad (11.1.29)$$

11.2 Anhang zu den Grundlagen der Relaxations-Dispersions-Messungen

11.2.1 Vergleich der Subtraktion von Komplexwerten und Absolutbeträgen

Fehler bei der komplexe Subtraktion

Werden bei der Subtraktion der Bilder mit positivem und negativem Offset-Feld M_{z+n} und M_{z-n} komplexe Daten verwendet, so ist es essentiell, dass die relative Phase zwischen den Bildern exakt Null ist. Grundsätzlich sollte dieses gegeben sein, denn beide Bilder werden mit der gleichen Sequenz und den gleichen Parametern aufgenommen. Dennoch hat sich in der Praxis gezeigt, dass häufig die relative Phase nur ungefähr und nicht exakt Null ist. Über das FOV kann es komplexe Variationen der Phase geben, die nicht durch Korrekturen wie z.B. eine globale oder lineare Phase beseitigt werden können. Bei Strukturen, die unter einen schrägen Winkel durch die Bildgebungsschicht verlaufen, zeigt sich dieses Problem besonders stark. Die Ursache der Phasendifferenz ist nicht bekannt. Eine Vermutung ist, dass es sich um Wirbelströme in der Probe handelt.

Mit dem in Abschnitt 6.2.1 beschriebenem Angiographie-Phantom wurde eine dreMR-Messung durchgeführt. Das Phantom ist mit einer nicht dispersiven Substanz gefüllt, die von kleinen Schläuchen mit dispersivem Kontrastmittel durchzogen wird. Die Parameter sind: FOV $42,5 \times 85 \text{ mm}^2$, MT 136×272 , SD 4 mm, TR 2700 ms, TE 10,9 ms, AV 28, T_{evol} 330 ms, ΔB_{eff} 86,2 mT, BW 242 Hz/px.

Die Bilder mit positivem und negativem Offset-Feld wurden komplex rekonstruiert. Anschließend wurden die Bilder so mit einer globalen Phase korrigiert, dass die mittlere relative Phase zwischen ihnen kleiner als $4 \cdot 10^{-4}$ ist und somit als Null gelten kann. Abbildung 11.2.1 (a) zeigt das Bild mit positivem Offset-Feld vom Phantom. Die Grafik (b) zeigt die relative Phase zwischen den Bildern mit positivem und negativem Offset-Feld. Es fällt auf, dass die maximale Abweichung fast 2π umfasst, allerdings sind die großen Abweichungen auf eine kleine Region beschränkt, in der Schläuche innerhalb des Phantoms quer durch die Bildgebungsschicht verlaufen. Betrachtet man die relative Phase auf den Bereich $[-0, 1; 0, 1]$ beschnitten (c), so erkennt man, dass sie einen komplexen Verlauf aufweist, der zum Teil mit der Struktur des Phantoms übereinstimmt. Es wird verständlich, dass die relative Phase nicht durch weitere Korrekturen, wie z.B. eine lineare oder quadratische Phase signifikant verbessert werden kann.

Grafik (d) zeigt das dreMR-Bild, das durch die Subtraktion von Absolutwerten berechnet worden ist

$$I_{\text{abs}}(t) = \text{abs} [\text{abs} (M_{z+n}(t)) - \text{abs} (M_{z-n}(t))] \quad (11.2.1)$$

Es weist keine Artefakte auf und zeigt nur dreMR-Intensität an Stellen, an denen sich dispersive Substanzen befinden. Grafik (e) zeigt das dreMR-Bild, das mit der Subtraktion von komplexen Daten berechnet worden ist

$$I_{\text{komplex}}(t) = \text{abs} [M_{z+n}(t) - M_{z-n}(t)] \quad (11.2.2)$$

Im Bild befinden sich Artefakte, die sich wie ein Schleier über verschiedene Bereiche des Phantoms legen. Die Regionen, welche eine besonders große relative Phase aufweisen (siehe (b)), haben sehr große Intensitäten, die als dreMR-Intensität missinterpretiert werden. So ergeben sich am unteren Rand des Bildes mehrere Regionen, die nach Schläuchen mit Kontrastmittel aussehen, obwohl sich dort kein dispersives Kontrastmittel befindet.

Rauschstatistiken

In den aufgenommenen, komplexen Bilddaten ist das Rauschen komplex und folgt einer Normalverteilung. Wird eine nichtlineare Transformation (wie z.B. der Absolutbetrag) auf die Daten angewendet, so ändert sich die Rauschstatistik. Bei dem Bilden des Betrags geht die Normalverteilung des Rauschens in eine Rice-Verteilung [74, 35, 53] über. Für Bildbereiche mit großem SNR ($\text{SNR} > 10$), spielt dieses keine Rolle,

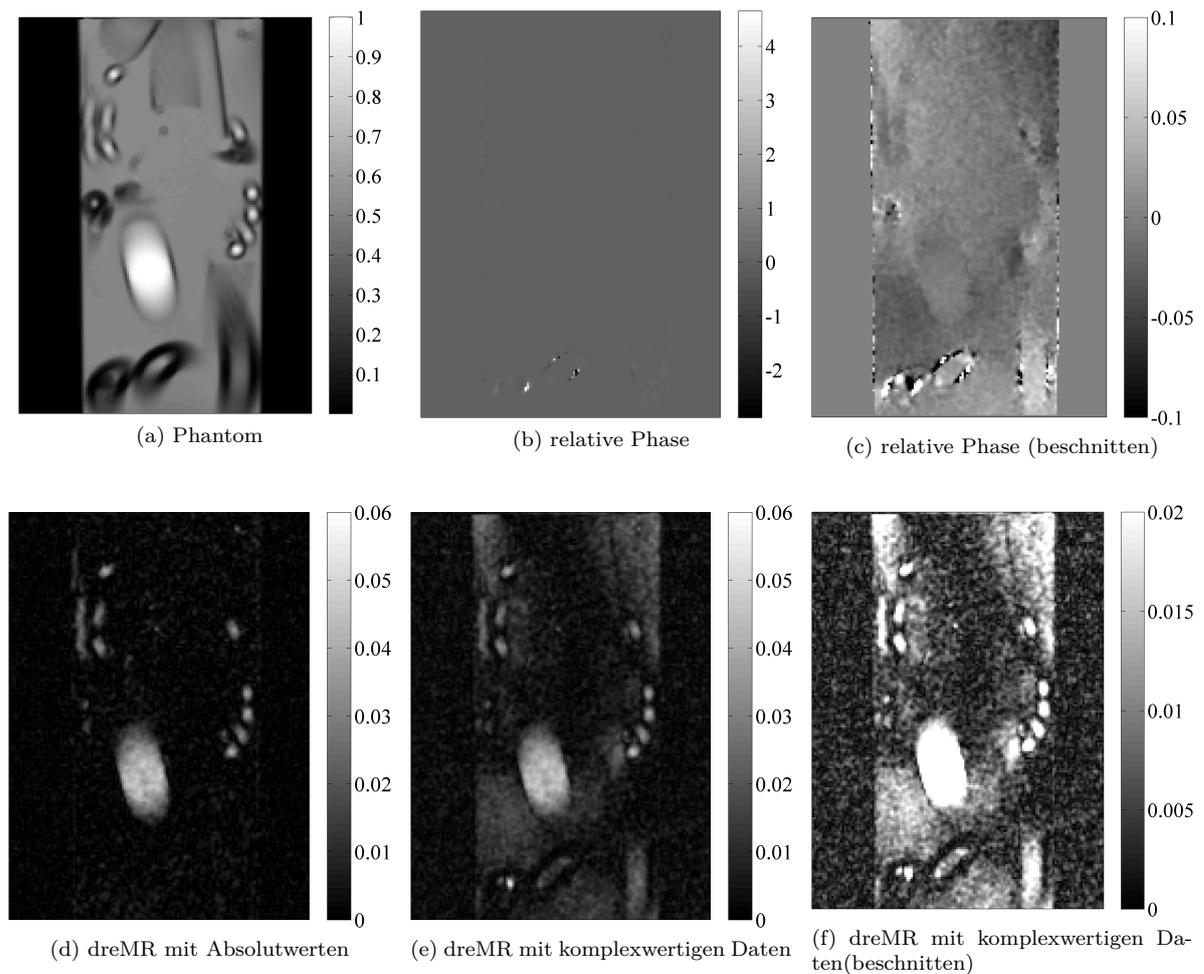


Abbildung 11.2.1: **Fehler bei der komplexen Subtraktion.** (a) Ein T_1 -gewichtetes Bild zeigt die Struktur des Phantoms. (b) Die relative Phase zwischen den Bildern umfasst fast 2π , allerdings sind die großen Abweichungen auf eine kleine Region beschränkt. (c) Beschneidet man die relative Phase auf kleine Werte, so ist ein komplexer Verlauf zu erkennen. (d) Das dreMR-Bild mit einer Subtraktion von Absolutwerten hat nur Intensität an Stellen, an denen sich disperse Substanz befindet. (e) Das dreMR-Bild mit einer Subtraktion von komplexen Daten zeigt schleierförmige Artefakte und in der Region mit der großen relativen Phase sehr helle Artefakte. (f) Ein auf kleine Intensitäten beschnittenes dreMR-Bild zeigt die Artefakte noch deutlicher.

denn hier geht die Rice-Verteilung wieder in die Normalverteilung über. Für Bereiche ohne Signal ($\text{SNR} = 0$) geht die Rice-Verteilung in die Rayleigh-Verteilung über.

Bei einer dreMR-Messung werden zwei Bilder mit positivem und negativem Offset-Feld gemessen. In Bereichen ohne Signal habe das komplexe Rauschen einen Mittelwert von Null und eine Standardabweichung von Eins. Wird die Subtraktion komplex vorgenommen und erst anschließend der Betrag gebildet (wie in Gleichung 11.2.2), so erhält man eine Rayleigh-Verteilung mit einem Mittelwert von 1,25 und einer Standardabweichung von 0,65.

Zieht man dagegen die Absolutwerte von einander ab und bildet anschließend erneut den Betrag (wie in Gleichung 11.2.1), so erhält man eine Rauschstatistik, die weder eine Normal- noch eine Rayleigh-Verteilung. Sie hat einen Mittelwert von 0,52 und eine Standardabweichung von 0,40.

Abbildung 11.2.2 zeigt ein Histogramm von 500.000 simulierten Rauschwerten für beide Weisen der Subtraktion. Die x-Achse ist in Standardabweichungen des komplexen Rauschens aufgetragen. Die komplexe Subtraktion (in schwarz) zeigt den Verlauf einer Rayleigh-Verteilung; die Subtraktion der Absolutwerte (in grau) ist eine andere Verteilung, die ihr Maximum bei Null hat. Man kann gut erkennen, dass diese Verteilung sowohl einen kleineren Mittelwert als auch eine kleine Standardabweichung aufweist.

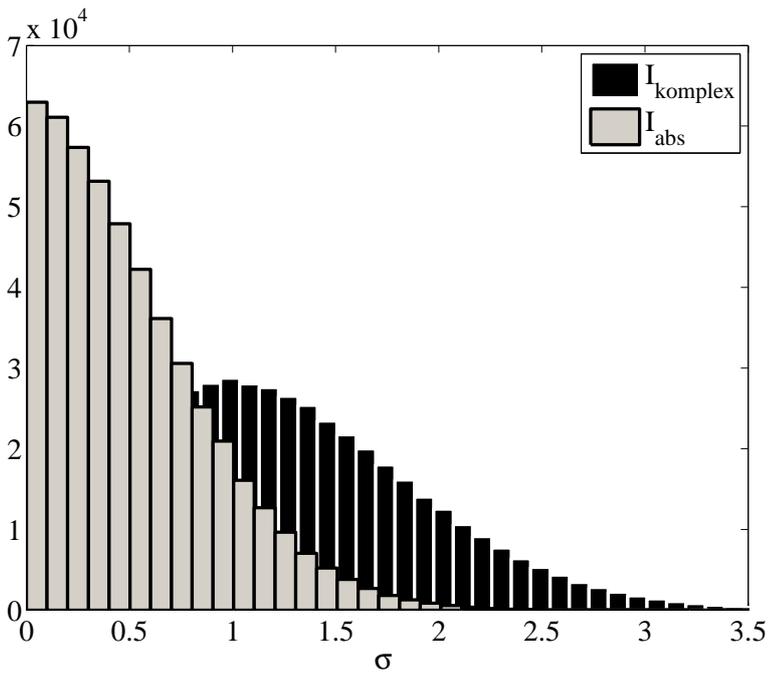


Abbildung 11.2.2: **Vergleich der Rauschstatistiken.** Das Histogramm zeigt die verschiedenen Rauschstatistiken für die Subtraktion von komplexen (in schwarz) und Absolutwerten (in grau).

Hierdurch werden die dreMR-Bilder visuell als rauschärmer empfunden.

11.2.2 Präparation: Inversion versus Sättigung

Grundsätzlich ist jegliche Magnetisierungspräparation in dem dreMR-Schema möglich, allerdings haben sich die Inversion und die Sättigung als einzige sinnvolle Methoden herausgestellt. Ihre Vor- und Nachteile sind im Folgenden aufgeführt.

Inversion

Die Inversion als Präparationsmethode ($M(t = 0) = -M_0$) birgt nach Gleichung 4.4.14 das beste SNR bei einer festen Evolutionszeit. Ihr ist damit Vorzug gegenüber allen anderen Präparationen zu geben. Allerdings birgt die Inversion auch einige Nachteile:

- Für eine gute Inversion wird ein hochwertiger 180° Puls benötigt. Die geforderte Qualität kann im Allgemeinen nur durch adiabatische Inversionspulse¹ erreicht werden. Häufig dauern diese Pulse aber sehr lange und gehen mit einer hohen spezifischen Absorptionsrate (SAR) einher.
- Vor der Inversion muss die Magnetisierung bei M_0 liegen und darf nicht von der vorherigen Relaxation geprägt sein. Dieses kann nur erreicht werden, wenn sie vor dem Inversionspuls komplett ausrelaxiert ist. Durch diese Bedingung wird die Repetitionszeit des Experiments auf mindestens fünf Relaxationszeiten beschränkt ($TR > 5 \cdot T_1$).
- Die Normierung gestaltet sich aufwändig, da für sie M_0 bekannt sein muss. Für ein dreMR-Bild bedeutet dieses, dass zusätzlich zu den Bildern mit positivem und negativem Offset-Feld noch ein M_0 -Bild aufgenommen werden muss, wodurch sich die Messdauer verlängert.

Sättigung

Eine Alternative zu der Inversion ist die Sättigung ($M(t = 0) = 0$). Bei ihr wird die Magnetisierung in der Präparationsphase komplett dephasiert, so dass weder auf der longitudinalen Achse noch in der Transversalebene Magnetisierung vorhanden ist. Bei dieser Methode können beliebig kurze Repetitionszeiten gewählt werden, da durch die Dephasierung jegliche Information von den vorherigen TRs zerstört wird. Zusätzlich ist keine Information über M_0 nötig um die Normierung durchzuführen, allerdings ist das SNR bei einer festen Evolutionszeit um den Faktor zwei gegenüber der Inversion reduziert.

Bei der Sättigung ist es wichtig, dass die Präparation zuverlässig über das gesamte Probenvolumen durchgeführt wird. Durch die Inhomogenität des B_1 Feldes kommt es häufig zu Stellen in dem Probenvolumen, an denen die Sättigung nur unzureichend funktioniert.

Vergleich

Eine Vergleichsmessung soll zeigen, dass beide Methoden vergleichbare Ergebnisse erzeugen. Für die Inversionspräparation² wurde ein adiabatischer Inversionspuls aus dem Siemens Building Block „SeqBuild-BlockIRns“ aus der Datei „SBBPulseSequel.h“ (VB17) benutzt. Bei der Normierung ist ein zusätzliches M_0 -Bild³ nötig. Dazu wurde eine Aufnahme mit den gleichen Parametern und minimalem T_{evol} ohne Offset-Feld gemessen (genau genommen wurde ein $-M_0$ Bild aufgenommen). Dieses Bild enthält also wie die anderen Bilder alle systematischen Fehler, die durch die Inversion auftreten. Zur Normierung wurde das M_0 -Bild komplex auf die dreMR-Bilder aufsummiert. Bei der Sättigungsmethode musste nur ein dreMR-Bild⁴ aufgenommen werden.

¹verwendeter Building Block: nichtselektive adiabatische Inversion aus dem Building Block „SeqBuildBlockIRns“ aus der Datei „SBBPulseSequel.h“, VB17

²FOV $40 \times 40 \text{ mm}^2$, MT 64×64 , SD 10 mm, TR 5000 ms, TE 8,9 ms, AV 3, T_{evol} 390 ms, BW 250 Hz/px, MSE, 5 Echos, T = 1920 s

³FOV $40 \times 40 \text{ mm}^2$, MT 64×64 , SD 10 mm, TR 5000 ms, TE 8,9 ms, AV 3, T_{evol} 9,6 ms, BW 250 Hz/px, MSE, 5 Echos, T = 960 s

⁴FOV $40 \times 40 \text{ mm}^2$, MT 64×64 , SD 10 mm, TR 3000 ms, TE 8,9 ms, AV 3, T_{evol} 390 ms, BW 250 Hz/px, MSE, 5 Echos, T = 1152 s

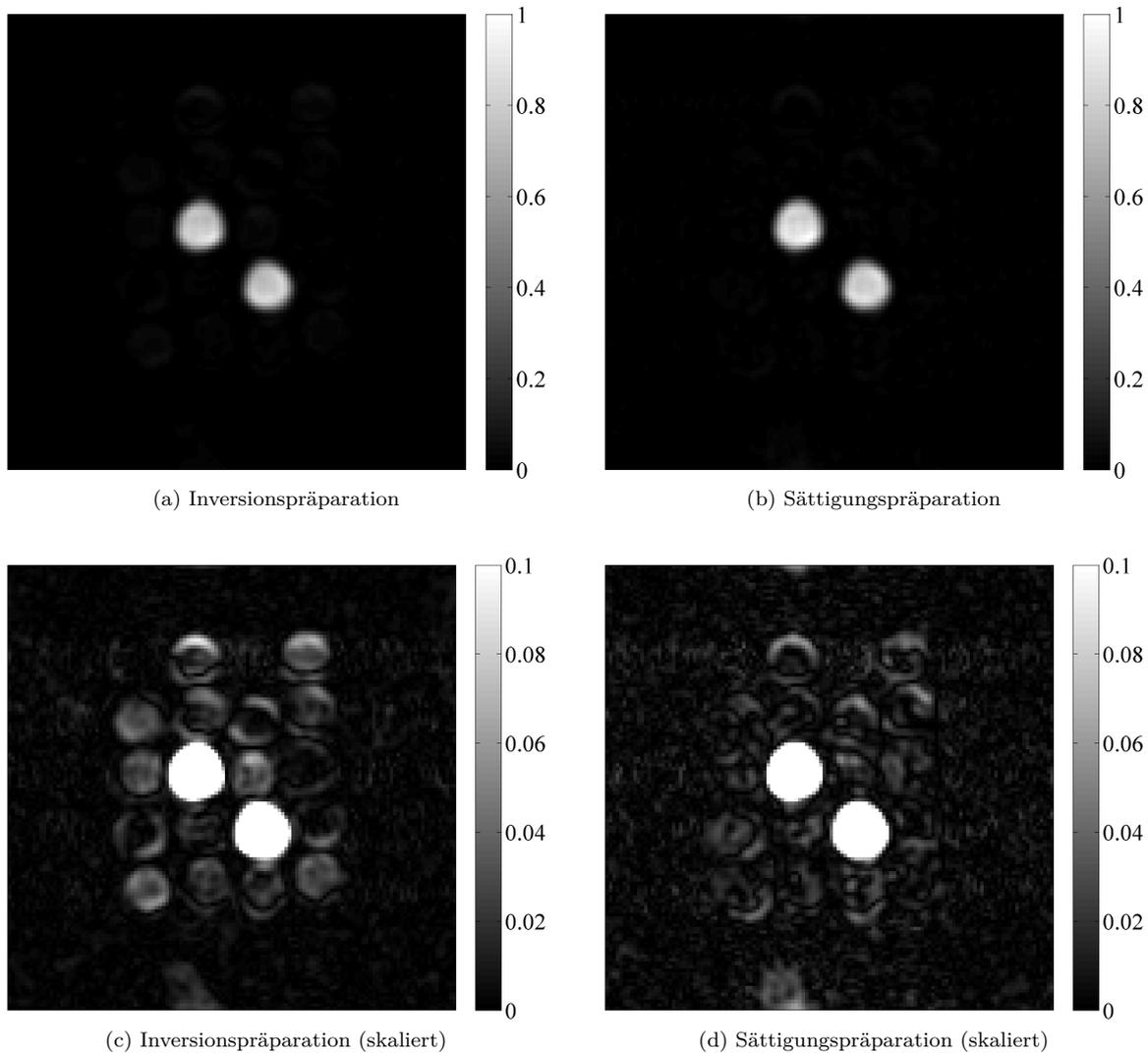


Abbildung 11.2.3: **Vergleich Inversion und Sättigung.** Die Inversionspräparation (a) und die Sättigungspräparation (b) ergeben annähernd gleiche Ergebnisse. Beide Bilder sind gleich skaliert und auf den maximalen Wert beider Bilder normiert. (c) Das Bild der Inversionspräparation ist auf die unteren 10 % der Intensität skaliert. (d) Das Bild der Sättigungspräparation ist auf die unteren 10 % der Intensität skaliert. Im Vergleich zwischen (c) und (d) erkennt man ein um 45 % höheres Rauschen in (d) aber stärkere Artefakte in (c).

Abbildung 11.2.3 zeigt die Resultate des Vergleichs zwischen der Inversionspräparation (a) und der Sättigungspräparation (b). Stellt man die beiden dreMR-Bilder gegenüber, so sieht man, dass die beiden Methoden annähernd gleiche Ergebnisse ergeben. Die Bilder sind auf den Maximalwert beider Bilder zusammen normiert, d.h. ihre Intensitäten sind direkt zu vergleichen. Wie nach Gleichung 4.4.11 zu erwarten ist, sind die Intensitäten gleich groß, da sie nicht von der Präparationsmethode abhängen.

Die Bilder (c) und (d) zeigen ebenfalls die Inversionspräparation und die Sättigungspräparation. Sie sind um den Faktor 10 skaliert, so dass sie nur die kleinsten 10 % der Intensität zeigen. Hier erkennt man das Rauschen und die Artefakte deutlich besser. Bei der Sättigung ist das Rauschen um 45 % höher als bei der Inversion. Das Verhältnis im SNR müsste nach Gleichung 4.4.14 einem Faktor zwei entsprechen. Der Unterschied zwischen Vorhersage und gemessenen Daten stammt daher, dass die beiden für dreMR aufgenommenen Bilder nicht komplex, sondern als Betrag von einander abgezogen wurden.

Die Subtraktionsartefakte sind im Bild mit der Inversion deutlich ausgeprägter. Dieses liegt vermutlich daran, dass hier drei und nicht nur zwei Bilder (wie bei der Sättigung) für die Berechnung der dreMR-

Intensität benutzt wurden und somit der Level für systematische Fehler etwas größer ist.

Messdauer

Bei der Inversionsmethode beträgt die Gesamtdauer der Aufnahme aller drei Bilder $1920 + 960 = 2880 \text{ s} = 48 \text{ min}$, bei der Sättigungsmethode $1152 \text{ s} = 19,2 \text{ min}$. Das Verhältnis der Dauern ist 2,5.

Für eine maximale dreMR-Intensität wird die Evolutionszeit $T_{\text{evol}} = T_1$ (siehe Gleichung 4.4.16) gewählt. Damit kann bei der Sättigung die Repetitionszeit $TR_{\text{sat}} = T_{1,\text{disp}}$ gewählt werden (unter Vernachlässigung der Aufnahmezeit der Daten). Bei der Inversion muss die Repetitionszeit fünf T_1 -Zeiten der Substanz mit der langsamsten Relaxation betragen $TR_{\text{inv}} = 5T_{1,\text{max}} \geq 5T_{1,\text{disp}}$. Häufig hat die dispersive Substanz eine deutlich kürzere T_1 -Zeit als die maximale T_1 -Zeit in der Probe (z.B. bei dispersivem Kontrastmittel und nichtdispersivem Wasser), so dass das „größer-gleich“-Zeichen häufig ein deutliches „größer“-Zeichen bedeutet.

Die Sättigung birgt ein halb so großes relatives SNR wie die Inversion (siehe Gleichung 4.4.14). Für Ergebnisse mit gleich großem SNR sind daher vier Mittlungen nötig. Es folgt ein Vergleich der Messzeiten (normiert auf die Anzahl der k-Raum Zeilen) beider Methoden

- Sättigung: $2 \cdot 4 \cdot TR_{\text{sat}} = 8 \cdot T_{1,\text{disp}}$ (ein Bild für das positive und ein Bild für das negative Offset-Feld, vier Mittlungen)
- Inversion: $3 \cdot TR_{\text{inv}} \geq 15 \cdot T_{1,\text{disp}}$ (ein Bild für das positive, ein Bild für das negative Offset-Feld und einem M_0 -Bild, eine Mittelung)

Die Inversion dauert daher bei gleichem SNR mindestens $7/8$ länger als die Sättigung. In der Realität ist der Vorteil nicht ganz so groß, weil die Datenaufnahmezeit nicht zu vernachlässigen ist und ggf. der duty cycle der Offset-Spule die minimale Repetitionszeit bei der Sättigung limitiert. Auf der anderen Seite wird der Vorteil noch größer wenn, es sehr lange, nicht dispersive T_1 Zeiten gibt. Falls diese nicht bekannt sind muss bei der Messung immer konservativ eine zu lange TR gewählt werden.

11.2.3 Vergleich Sättigungsmodule

Bei der Sättigung ist es wichtig, dass die Präparation zuverlässig über das gesamte Probenvolumen durchgeführt wird. Durch die Inhomogenität des B_1 Feldes kommt es häufig zu Stellen in dem Probenvolumen, an denen die Sättigung nur unzureichend funktioniert. Das Standard-Sättigungsmodul⁵ („simple“) der Siemens-Entwicklungsumgebung IDEA schafft keine zuverlässige Sättigung im gesamten Probenvolumen. Zwei bessere Sättigungsmodule sind ein Komposit- bzw. einem BIR4-Modul. Bei dem Komposit-Modul⁶ („composite“) werden mehrere 90° Pulse und Dephasierungsgradienten hintereinander geschaltet; der BIR 4-Puls⁷ („BIR 4“ = B_1 Independent Rotation mit vier Pulsen [9]) ist ein zusammengesetzter Puls aus vier adiabatischen Pulsen, die einen Flipwinkel von 90° bewirken. Die Funktionsweise der Sättigungsmodule wird in der Literatur von Kim et al. und Sung et al. ausführlich besprochen [54, 55, 89].

Qualität der Sättigungsmodule

Die Qualität der Sättigungsmodule wurde darauf untersucht, wie zuverlässig die einzelnen Module sind. Hierzu wurden die einzelnen Module ausgespielt und so schnell wie möglich danach ein Bild aufgenommen. Als Phantom diente das bekannte Strukturphantom (in Abbildung 11.2.10 (a) gezeigt). Die Zeit zwischen dem Ende des letzten Pulses im Modul (Kippen der Magnetisierung in die Transversalebene ist abgeschlossen) und dem 90° Puls des Aufnahmemoduls (Anregung für Bild) war die Evolutionsdauer T_{evol} . Sie hatte eine endliche Dauer, da in dieser Zeit ein Dephasierungsgradient ausgespielt werden muss. Für das „simple“ und „BIR 4“ Modul ergab sich eine minimale Zeit T_{evol} von 7,1 ms, für das „composite“ Modul war die minimale Zeit von 3,0 ms. In dieser Wartezeit fand schon nicht zu vernachlässigende Relaxation statt, allerdings sind die Ergebnisse bei gleich gewählter Evolutionszeit T_{evol} untereinander vergleichbar.

Abbildung 11.2.4 zeigt einen Vergleich der verschiedenen Sättigungsmodule. Zusätzlich zu den Bildern mit minimaler Evolutionszeit wird noch ein M_0 -Bild aufgenommen. Der Quotient der beiden Bilder gibt den Grad der Sättigung an, welcher dem in Gleichung 4.4.5 eingeführten Parameter α entspricht. Die Ergebnisse für das Standard-Siemens „simple“ Modul sind in (a) gezeigt. Es schafft an vielen Stellen des Phantoms nicht die Magnetisierung unter 4% der Gleichgewichtsmagnetisierung zu bringen.

Grafik (b) zeigt das „BIR 4“ Modul. Es funktioniert bei den meisten Röhren des Phantoms recht gut, hat allerdings bei den relaxations-dispersiven Proben Probleme, da diese beiden Substanzen kurze Relaxationszeiten besitzen. Der BIR 4 Puls ist so lang im Vergleich zu den T_1 -Zeiten der Substanzen, dass die Relaxation während des Pulses nicht vernachlässigbar ist.

In (c) sieht man das „composite“ Modul. Es funktioniert mit Abstand am besten und schafft eine Sättigung von unter 2% über die gesamte Probe. Es sei darauf hingewiesen, dass dieses Bild 7,1 ms nach dem eigentlichen Ende der Sättigung aufgenommen worden ist und daher durch bereits stattgefundenen Relaxation die Werte verfälscht werden. Das Modul erlaubt auch eine Evolutionszeit von 3,0 ms, welche in (d) gezeigt ist. Man erkennt, dass der Grad der Sättigung hier noch deutlich besser ist. Extrapoliert man die Werte auf eine Evolutionszeit von 0 ms, so erreicht man eine Sättigung von $< 1\%$.

Auswirkung auf die dreMR-Intensität

Eine nicht perfekte Sättigung hat starke Auswirkungen auf die Intensität I des dreMR-Bildes. Das Problem ist, dass die Normierung der einzelnen Bilder nach Gleichung 4.4.10 die verbleibende z-Magnetisierung über den Parameter α berücksichtigen müsste. Dieses geschieht aber nicht, da α fälschlicherweise als Null angenommen wird. Hierdurch wird bei der Normierung ein Fehler gemacht, der dazu führt, dass die Intensität I zu groß oder zu klein wird.

Die Herleitung des Fehlers ist eine lange Rechnung, so dass hier nur das Ergebnis angegeben wird. Es werden wieder die Näherungen gemacht, dass Terme mit $(\Delta B_{\text{eff}}/B_0)^2$ vernachlässigt werden können und

⁵nichtselektive Sättigung aus dem Building Block „SeqBuildBlockIRns“ aus der Datei „SBBPulseSequel.h“, VB17

⁶nichtselektive Sättigung aus dem Building Block „PulseSequel“ mit 3 Pulsen aus der Datei „SBBIRns.h“, VB17

⁷nichtselektive adiabatische (setUseBIR4SR = true) Sättigung aus dem Building Block „SeqBuildBlockIRns“ aus der Datei „SBBPulseSequel.h“, VB17

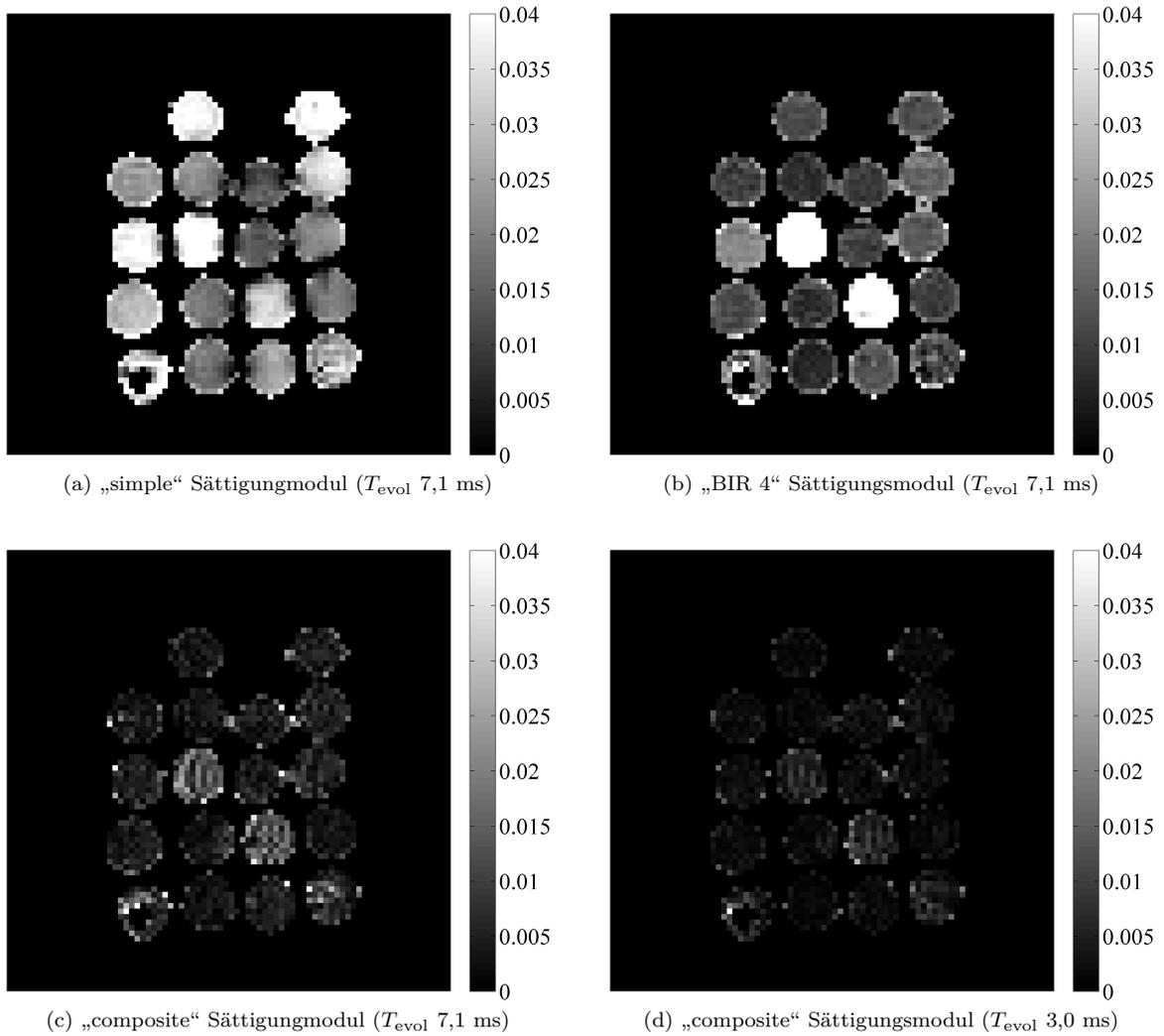


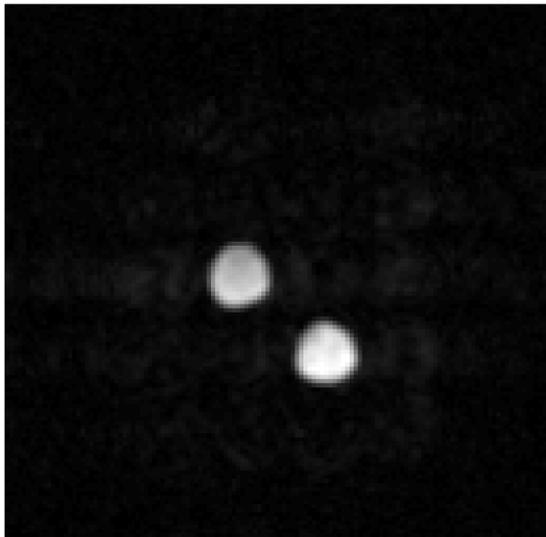
Abbildung 11.2.4: **Qualitätsvergleich unterschiedlicher Sättigungsmodule.** (a) Das Standard-Siemens Modul „simple“ schafft es an vielen Stellen des Phantoms nicht die Magnetisierung unter 4 % der Gleichgewichtsmagnetisierung zu bringen, (b) das „BIR 4“ Modul funktioniert besser, hat aber bei kurzen T_1 -Zeiten Probleme, (c) das „composite“ Modul funktioniert am besten, (d) das „composite“ Modul erlaubt eine minimale Zeitdauer T_{evol} zwischen Ende des Moduls und Bildaufnahmemodul von 3,0 ms (die anderen beiden Module benötigen mindestens 7,1 ms). Man erkennt im Vergleich zwischen (c) und (d) die nicht zu vernachlässigende Relaxation in T_{evol} .

dass die Funktionen Sinus Hyperbolicus und Cosinus Hyperbolicus durch ihre Kleinwinkelnäherungen ersetzt werden können. Das Ergebnis für die dreMR-Intensität I für den Fall, dass α bei der Normierung als Null angenommen wird, lautet

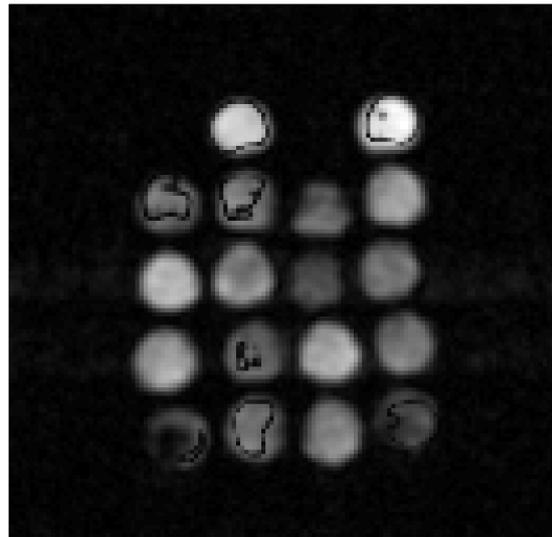
$$I(t) = 2M_0 e^{-R_1 t} \sinh(R_d \Delta B_{\text{eff}} t) \cdot \left[1 + \frac{\alpha}{1 + \alpha} \frac{1}{B_0 r_d T_{\text{evol}}} \right]$$

Im Vergleich zu der korrekt bestimmten dreMR-Intensität aus Gleichung 4.4.11 ergibt sich ein Korrekturterm. Für $\alpha = 0$ geht die Gleichung in die korrekte dreMR-Intensität über, für alle Fälle $\alpha \neq 0$ wird die Intensität verfälscht. Der Term divergiert für $r_d = 0$, d.h. je kleiner die Relaxations-Dispersion ist, desto größer ist der Korrekturterm.

Die Auswirkung auf ein dreMR-Bild kann in Abbildung 11.2.5 gesehen werden. Es wurden zwei dreMR-Bilder mit dem bekannten Strukturphantom (in Abbildung 11.2.10 (a) gezeigt) mit den Sättigungsmodulen „simple“ und „composite“ aufgenommen. Bild (a) zeigt das Ergebnis für das „composite“ Modul



(a) „composite“ Sättigungsmodul



(b) „simple“ Sättigungsmodul

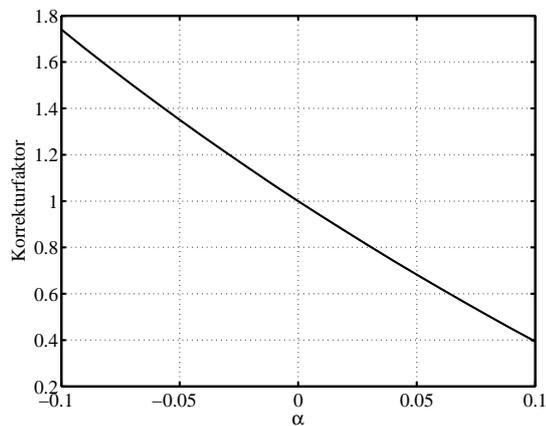
(c) Korrekturfaktor für $-0,1 \leq \alpha \leq 0,1$

Abbildung 11.2.5: **dreMR-Bilder mit unterschiedlichen Sättigungsmodulen.** (a) Das dreMR-Bild mit dem „composite“ Modul sieht wie erwartet aus. (b) Bei dem dreMR-Bild mit dem „simple“ Modul erkennt man Signalauslöschungen und Signal in allen nicht dispersiven Röhren. (c) der Korrekturfaktor in Abhängigkeit von α

und enthält — wie erwartet — nur Intensität in den dispersiven Substanzen. Bild (b) zeigt das dreMR-Bild mit dem „simple“ Sättigungsmodul. Es wurde mit exakt den gleichen Parametern aufgenommen und ausgewertet. Man erkennt, dass in allen Röhren Intensität zu erkennen ist, so dass auch nicht-dispersive Substanzen fälschlicherweise als dispersiv angenommen werden. Zusätzlich gibt es linienförmige Signalauslöschungen innerhalb der Proben.

Grafik (c) zeigt den Korrekturfaktor der dreMR-Intensität für eine Relaxations-Dispersion von $r_d = -0,5 \text{ (Ts)}^{-1}$ in Abhängigkeit von α .

11.2.4 Alternative Formen des Offset-Feldes

Für die dreMR-Bildgebung ist ein trapezförmiges Offset-Feld die beste Form, da sie die größtmögliche Dispersions-Wichtung im Bild erzeugt. Alternative Formen des Offset-Feldes können für Zwecke außerhalb der Relaxations-Dispersions-Bildgebung benutzt werden.

Sinusförmiges Offset-Feld

Eine Alternative zum Trapez ist ein alternierendes, sinusförmiges Offset-Feld. Es stellt sich heraus, dass mit einem solchen Feld ein T_1 -Filter erstellt werden kann (hier spielt die Dispersion keine Rolle). Substanzen mit einer bestimmten Relaxationszeit werden im Bild besonders betont und alle anderen Substanzen mit kleineren oder größeren Relaxationszeiten werden unterdrückt.

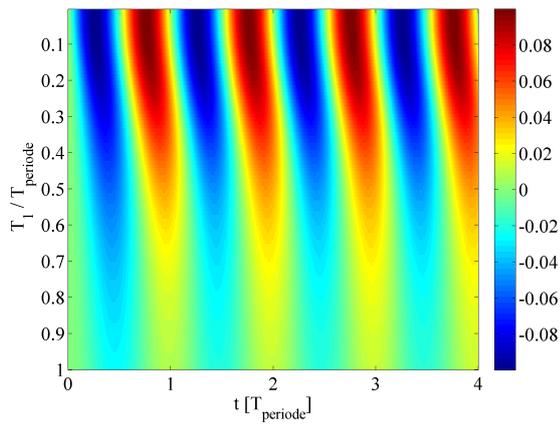
Bei einem T_1 -Filter Experiment gibt es im Gegensatz zu dreMR keine Präparation der Magnetisierung, sondern sie befindet sich zu Beginn bei M_0 . Lässt man dann ein sinusförmiges Offset-Feld mit einer Periodendauer T_{periode} auf die Spins wirken, beobachtet man folgende Relaxation. Dabei sind drei Gruppen von Relaxationszeiten zu unterscheiden:

- $T_1 \ll T_{\text{periode}}$: Die Relaxation geschieht viel schneller als die Dynamik des Offset-Feldes. Hierdurch folgt die Magnetisierung nahezu instantan der Feldstärke und es ergibt sich ein sinusförmiger Verlauf in der Magnetisierung, der mit dem Offset-Feld in Phase ist. Die maximale Änderung in der Magnetisierung ist das Verhältnis aus maximaler Amplitude des Offset-Feldes und B_0 ($V = \max(\Delta B(t))/B_0$).
- $T_1 \geq T_{\text{periode}}$: Die Relaxation geschieht viel langsamer als die Dynamik des Offset-Feldes, so dass die Magnetisierung kaum Zeit hat dem Offset-Feld zu folgen. Es ergeben sich nur sehr kleine Änderungen in der Magnetisierung ($V \approx 0$), da sich das Offset-Feld für die Magnetisierung fast zu Null mittelt. Die sinusförmige Dynamik der Magnetisierung ist um 90° gegenüber dem Offset-Feld phasenverschoben.
- $T_1 \approx 0,15 \cdot T_{\text{periode}}$: Die Relaxation ist eine Mischung aus den beiden vorherigen Extremfällen. Sie ist schon so „langsam“, dass nicht mehr von instantaner Reaktion gesprochen werden kann. Hierdurch ist die Magnetisierung nicht mehr mit dem Offset-Feld in Phase und erreicht auch nicht den maximalen Wert. Sie ist allerdings auch „schnell“ genug, dass sich das Offset-Feld nicht zu Null mittelt und dadurch die Dynamik zu klein wird.

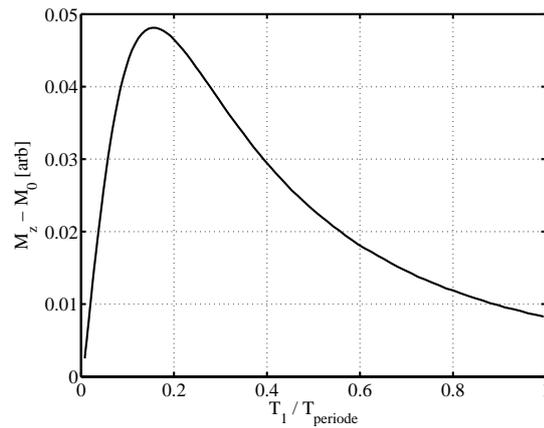
Wird das Offset-Feld für genau eine Periode ausgespielt, befindet sich der Betrag der ganz schnell relaxierenden Magnetisierung am Ende der Periode wieder bei seinem Startwert, da sie in Phase mit dem Offset-Feld ist. Der Betrag der ganz langsam relaxierenden Magnetisierung ist ebenfalls nicht verändert, da sich das Offset-Feld zu Null gemittelt hat. Nur für die Magnetisierung mit der mittleren Relaxation ändert sich der Betrag.

Führt man das selbe Experiment erneut mit invertierter Stromrichtung durch und subtrahiert die beiden Messungen, so erhält man ein Bild, bei dem die mittleren T_1 -Zeiten hohes und alle anderen T_1 -Zeiten niedriges Signal haben.

Abbildung 11.2.6 zeigt Simulationen zu einem sinusförmigen Offset-Feld mit 150 mT bei $B_0 = 1,5$ T. In Abbildung (a) wird die Änderung der Magnetisierung ($M_z - M_0$) in Abhängigkeit von der Zeit und dem Verhältnis zwischen T_1 -Zeit und Periodendauer T_{periode} des Offset-Feldes aufgetragen. Für sehr schnelle Relaxation ($T_1/T_{\text{periode}} \ll 1$) ist die Magnetisierung in Phase und beschreibt eine große Dynamik. Für sehr langsame Relaxation ($T_1/T_{\text{periode}} \geq 1$) ist die Magnetisierung um 90° phasenverschoben und beschreibt eine kleine Dynamik. Diese beiden Fälle entsprechen den Extremfällen, die oben besprochen wurde. Um besser zu erkennen, dass ein Offset-Feld mit genau einer Periode zu einem T_1 -Filter führt, ist die Magnetisierung von $t = 1$ in Grafik (b) gezeigt. Je nach Verhältnis zwischen T_1 -Zeit und Periodendauer ist die Magnetisierung unterschiedlich stark von seinem Wert M_0 verschieden. Es entsteht ein Maximum bei $T_1 \approx 0,15 \cdot T_{\text{periode}}$, für kürzere und längere T_1 -Zeiten fällt die Stärke der Änderung ab, so dass sich ein T_1 -Filter ergibt.



(a) Änderung der Magnetisierung in Abhängigkeit von Zeit und T_1/T_{periode}



(b) Änderung der Magnetisierung als Funktion von T_1/T_{periode}

Abbildung 11.2.6: T_1 -Filter. (a) Die Änderung der Magnetisierung ($M_z - M_0$) ist in Abhängigkeit von der Zeit und dem Verhältnis zwischen T_1 -Zeit und Periodendauer T_{periode} aufgetragen. Für sehr schnelle Relaxation ($T_1/T_{\text{periode}} \ll 1$) ist die Magnetisierung in Phase und beschreibt eine große Dynamik. Für sehr langsame Relaxation ($T_1/T_{\text{periode}} \geq 1$) ist die Magnetisierung um 90° phasenverschoben und beschreibt eine kleine Dynamik. (b) Die Änderung der Magnetisierung als Funktion von T_1/T_{periode} hat ein Maximum bei $T_1 \approx 0,15 \cdot T_{\text{periode}}$ und fällt für kürzere und längere T_1 -Zeiten ab, so dass sich ein T_1 -Filter ergibt.

Grundsätzlich ist anzumerken, dass nach der Auswertung der Daten das SNR deutlich reduziert ist. In dem Beispiel bleiben nur 5% des ursprünglichen Signals übrig.

11.2.5 Normierung bei der SEEPAGE-Sequenz

Steady State bei einfacher SEEPAGE-Sequenz

Die grundsätzliche Idee hinter der SEEPAGE-Präparation [10] für ein dreMR-Experiment ist, dass sich durch mehrmaliges Ausspielen des Offset-Feldes eine „Überhöhung“ des Einflusses der Relaxations-Dispersion ergibt und somit das SNR der dreMR-Intensität größer wird. Die einfachste SEEPAGE-Sequenz sieht so aus, dass alle Inversionspulse äquidistant in der Zeit sind und die Gleichgewichtsmagnetisierung über die ganze Zeit konstant ist. In diesem Fall kann man die Magnetisierung im Steady State berechnen. Gedanklich wird jetzt die Sequenz in Phasen aufgeteilt, die immer von einem Inversionspuls bis zum nächsten reichen. Es müssen folgende zwei Bedingungen für diese Phasen gelten:

1. Die Anfangsmagnetisierung einer Phase muss gleich der Anfangsmagnetisierung der folgenden Phase sein.
2. Die Anfangsmagnetisierung einer Phase ist die negative Endmagnetisierung dieser Phase.

Als Formeln ausgedrückt (zur Vereinfachung sei der Ursprung der Zeitachse an den Anfang der betrachteten Phase gelegt) ergibt sich

$$M_z(t=0) \stackrel{!}{=} -M_z(t=TP) \quad (11.2.3)$$

wobei TP die Dauer einer Phase ist. Setzt man die Dynamik der Blochgleichungen (Gleichung 2.2.3) ein, ergibt sich

$$\begin{aligned} M_0 (1 - (1 + \alpha) e^{-R_1 \cdot 0}) &\stackrel{!}{=} -M_0 (1 - (1 + \alpha) e^{-R_1 TP}) \\ \alpha &\stackrel{!}{=} (1 - (1 + \alpha) e^{-R_1 TP}) \end{aligned}$$

Als Lösung für α ergibt sich

$$\alpha = \tanh\left(\frac{R_1 TP}{2}\right) \quad (11.2.4)$$

Damit ist die Anfangs- bzw. Endmagnetisierung

$$|M_z(t=0)| = |M_z(t=TP)| = M_0 \tanh\left(\frac{R_1 TP}{2}\right) \quad (11.2.5)$$

und die Dynamik beschreibt die Form

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - \left(1 + \tanh\left(\frac{R_1 TP}{2}\right)\right) e^{-R_1 t}\right) \quad (11.2.6)$$

Hier kann man eine sehr wichtige Beobachtung machen: Wie bereits im Abschnitt 4.4.2 besprochen, kann das zeitliche Verhalten in die beiden Faktoren $C(M_{0\pm}, M_0)$ und $F(t, R_{1\pm})$ aufgespalten werden. Dieses ist nicht selbstverständlich und gilt nur im Steady State. Ist dieser Zustand noch nicht voll erreicht, dann ist die Faktorisierung i.A. nicht möglich. Der hier vorgestellte Steady State ist aber nicht von großem Interesse, weil er kein stärker Relaxations-Dispersion gewichtetes Signal liefert, als ein normales dreMR-Experiment.

Steady State mit alternierender Phase

Eine andere Art von SEEPAGE-Sequenz, die deutlich interessanter ist, enthält zwei aufeinander folgende Phasen. Diese sind nicht gleich, aber wiederholen sich als Paar von Phasen. Ein Beispiel dafür ist eine SEEPAGE-Sequenz, bei der immer eine kurze Phase und dann eine lange Phase ausgespielt werden. Ebenso ist dieses der Fall, wenn immer eine Phase mit positivem und eine Phase mit negativem Offset-Feld ausgespielt werden. Diese Vorgehensweise erscheint sehr interessant, da sie eine „Überhöhung“ des

Signals im Vergleich zu einem normalen dreMR-Experiment erzeugen kann. In einem solchen Fall haben beide Phasen nicht die gleichen Anfangsmagnetisierungen, allerdings werden beide Phasen zusammen (als Paar) immer wieder gleich wiederholt. Das heißt, dass die Anfangsmagnetisierung des Phasenpaares in einen Steady State hinein läuft. Somit gelten die Bedingungen aus dem einfachen Fall wieder, wenn man sie auf beide Phasen zusammen anwendet. Es muss folglich gelten:

$$M_{z,\text{phase1}}(t=0) \stackrel{!}{=} -M_{z,\text{phase2}}(t=TP_1+TP_2)$$

Jetzt sind TP_1 und TP_2 die Dauern der einzelnen Phasen. Durch die Möglichkeit, dass in den zwei Phasen unterschiedliche Offset-Felder existieren, können in den Phasen unterschiedliche Gleichgewichtsmagnetisierungen vorherrschen.

Für die erste Phase gilt:

$$M_z(0 \leq t \leq TP_1) = M_{01} (1 - (1 + \alpha_1) e^{-R_1 t})$$

und für die zweite:

$$M_z(TP_1 \leq t \leq TP_1 + TP_2) = M_{02} \left(1 - (1 + \alpha_2) e^{-R_1(t-TP_1)} \right)$$

Der Faktor α_2 enthält in dieser Phase die gesamte Information über die Dynamik der Magnetisierung aus der ersten Phase. Daher soll zuerst der Wert für α_2 berechnet werden. Aus der Bedingung, dass beide Formeln die Magnetisierung zum Zeitpunkt $t = TP_1$ beschreiben müssen, erhält man die Lösung:

$$\alpha_2 = -\frac{M_z(TP_1)}{M_{02}} = -\frac{M_{01} (1 - (1 + \alpha_1) e^{-R_1 TP_1})}{M_{02}} \quad (11.2.7)$$

Setzt man die Formeln in die Steady State Bedingung

$$M_z(t=0) \stackrel{!}{=} -M_z(t=TP_1+TP_2)$$

ein, kann man α_1 bestimmen:

$$\alpha_1 = \frac{e^{-R_1 TP_1} - 1}{1 + e^{-R_1(TP_1+TP_2)}} + \frac{M_{02}(e^{-R_1(TP_1+TP_2)} - e^{-R_1 TP_1})}{M_{01}(1 + e^{-R_1(TP_1+TP_2)})} \quad (11.2.8)$$

Damit ist die Anfangs- bzw. Endmagnetisierung durch

$$|M_z(t=0)| = |M_z(t=TP_1+TP_2)| = M_{01} \frac{e^{-R_1 TP_1} - 1}{1 + e^{-R_1(TP_1+TP_2)}} + M_{02} \frac{(e^{-R_1(TP_1+TP_2)} - e^{-R_1 TP_1})}{(1 + e^{-R_1(TP_1+TP_2)})}$$

gegeben. Die Dynamik für $0 \leq t \leq TP_1$ beschreibt die Form

$$M_z(0 \leq t \leq TP_1) = M_{01} \left(1 - \left(1 + \frac{e^{-R_1 TP_1} - 1}{1 + e^{-R_1(TP_1+TP_2)}} + \frac{M_{02}(e^{-R_1(TP_1+TP_2)} - e^{-R_1 TP_1})}{M_{01}(1 + e^{-R_1(TP_1+TP_2)})} \right) e^{-R_1 t} \right) \quad (11.2.9)$$

An dieser Stelle wird klar, dass eine Normalisierung, wie im einfachen Fall, nicht funktioniert. Diese Beobachtung hat weitreichende Folgen: Sie bedeutet, dass im Falle eine SEEPAGE-Sequenz mit zwei unterschiedlichen Gleichgewichtsmagnetisierungen M_{01} und M_{02} deren Einfluss nicht mehr durch eine Normalisierung ausgeglichen werden kann. Dieser Umstand macht aber die Anwendung eines Schemas mit alternierenden Offset-Feldern in einer SEEPAGE Sequenz für dreMR-Messungen unmöglich, da die dreMR-Bildgebung auf eine exakte Normalisierung angewiesen ist. Auch für den Fall, dass die Wahl $TP_1 = TP_2$ getroffen wird, kann keine Normalisierung erfolgen. Die einzige Möglichkeit, die Normalisierung zu ermöglichen, ist die Wahl $M_{01} = M_{02}$, die aber für dreMR-Experimente nicht interessant ist, da dann das Offset-Feld in allen Phasen gleich sein müsste. Sie kommt einem einfachen dreMR-Experiment sehr nahe

und kann keine signifikante „Überhöhung“ des Signalunterschiedes zwischen positivem und negativem Offset-Feld erreichen.

11.2.6 Verschachtelte Aufnahme

In-vivo Bildgebung einer Maus

Bei der dreMR-Bildgebung einer in-vivo Maus kam es aufgrund einer etwas zu lockeren Fixierung der Maus auf der Schiene zu einer langsamen Bewegung der Maus über die 90 Minuten der Aufnahme. Insgesamt wurden 24 Mittelungen während der Messung gemacht. Jedes einzelne Bild enthält relativ wenig Bewegung und es sind kaum Artefakte zu sehen. Die Summe aller Mittelungen stellt allerdings einen sehr verwischten Bewegungszustand dar. Abbildung 11.2.7 zeigt die Ergebnisse der Messung. Bild (a) ist die erste Mittelung mit positivem Offset-Feld (transversale Aufnahme der Oberschenkel). Man erkennt kaum Bewegungsartefakte im Bild. Bild (b) zeigt die gleiche Schicht, allerdings die 24. Mittelung der Aufnahme. Auch hier sind kaum Artefakte zu sehen. Ein Vergleich von (a) und (b) zeigt allerdings deutlich, dass sich die rechte Seite der Maus um eine beträchtliche Strecke bewegt hat. Bild (c) zeigt den Betrag der Differenz zwischen (a) und (b). Stellen mit besonders viel Bewegung erscheinen als Bereiche mit viel Intensität. Die maximale Abweichung zwischen (a) und (b) beträgt 85 %, d.h. an einigen Stellen hat sich die Bildintensität über die Aufnahmedauer um 85 % des Maximalwertes geändert.

Das dreMR-Bild (d) wurde verschachtelt aufgenommen, so dass zwei Bilder mit nahezu gleichem gemittelten Bewegungszustand voneinander abgezogen wurden. Man erkennt dieses daran, dass gerade in der rechten Hälfte viele Kanten sehr verschwommen sind. Besonders wichtig ist aber, dass keine sichtbaren Subtraktionsartefakte zu erkennen sind. Es gibt keine besonders starke Intensität an Kanten oder linienförmige Signalauslöschungen, wie sie als Folge der Subtraktion von Bildern mit verschobenem FOV aus der fehlenden Wirbelstromkorrektur bekannt sind. Das dreMR-Bild leidet daher nur unter einer Verschmierung, die zwar keine Details erkennen lässt, aber keine falschen Informationen zeigt. Würde es dagegen Subtraktionsartefakte geben, wäre das dreMR-Bild nicht mehr für die Interpretation geeignet.

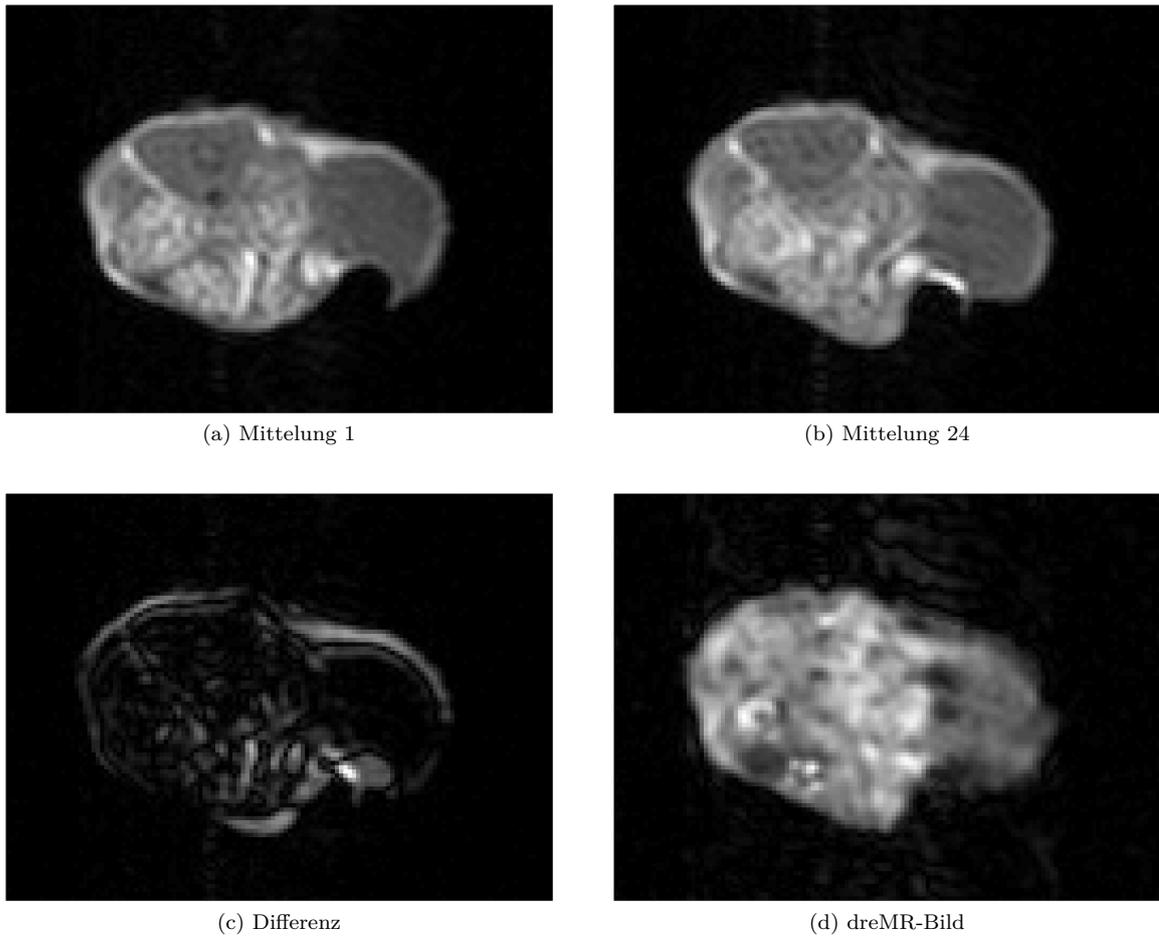


Abbildung 11.2.7: **dreMR bei Bewegung.** (a) In-vivo Aufnahme einer Maus mit einem transversalen Schnitt durch die Oberschenkel. Das Bild zeigt die erste Mittelung der Aufnahme mit positivem Feld. (b) Das Bild zeigt die 24. Mittelung der Aufnahme. Durch langsame Bewegung der Maus hat sich das Bild im rechten Bereich stark geändert. (c) Das Differenzbild zwischen erster und 24. Mittelung zeigt die Stellen, an denen besonders viel Bewegung stattgefunden hat. (d) Das verschachtelt aufgenommene dreMR-Bild zeigt keine Artefakte an den Stellen mit großer Bewegung.

11.2.7 Wirbelstromkorrektur

Wirbelstromfeld ohne Steady State

Abbildung 11.2.8 zeigt ein dreMR-Experiment mit einem negativen Offset-Feld. Grafik (a) stellt dabei den Verlauf des B_0 -Feldes ohne Wirbelstromfelder mit den bekannten Phasen des dreMR-Experimentes dar. In (b) ist das daraus resultierenden Wirbelstromfeld gezeigt. Während der Präparation (1) gibt es keine Wirbelströme. Die negative Rampe des Offset-Feldes (2) bewirkt ein Wirbelstromfeld, das der Änderung entgegen wirkt und sich daher positiv ausbildet. In Phase (3) verändert sich das Magnetfeld nicht, so dass das Wirbelstromfeld exponentiell abklingt. Die positive Rampe während des Ausschaltens des Offset-Feldes (4) bewirkt erneut Wirbelströme, die allerdings nun in die entgegengesetzte Richtung fließen, so dass das Wirbelstromfeld seine Polarität ändert. In Phase (5) und (6) klingt das Feld wieder ab.

Das Wirbelstromfeld kann man sich als Superposition von zwei Feldern vorstellen, die sich unabhängig voneinander aufbauen und zerfallen. Sie entstehen durch die beiden Rampen in (2) und (4) und überlagern sich mit unterschiedlichen Vorzeichen. In Abbildung 4.5.4 (b) erzeugt die Rampe (2) das positive Wirbelstromfeld und die Rampe (4) das negative Feld. Der gezeigte Verlauf ist die Summe dieser beiden Felder.

Das Feld in der Phase (6) ist von besonderem Interesse, da hier die Datenaufnahme geschieht. Ein mono-exponentiell abklingendes Wirbelstromfeld folgt der Funktion

$$B_{\text{eddy}}(t) = A \cdot \exp(-(t - t_3)/\tau) - A \cdot \exp(-(t - t_5)/\tau) \quad (11.2.10)$$

wobei A das Maximum des in Phase (2) aufgebauten Feldes, τ die Zerfallskonstante der Wirbelströme und t_3 und t_5 die Startzeiten der Phasen (3) und (5) angeben. Diese Gleichung nimmt an, dass die beiden Rampzeiten gleich lang sind. Sie kann in eine besser verständliche Form gebracht werden, wenn die Substitutionen $t' = t - t_5$ und $t_5 = t_3 + t_d$ eingeführt werden

$$B_{\text{eddy}}(t) = -A \cdot [1 - \exp(-t_d/\tau)] \cdot \exp(-t'/\tau) \quad (11.2.11)$$

Mit dem neuen Parameter

$$\alpha(t_d) = 1 - \exp(-t_d/\tau) \quad (11.2.12)$$

erhält man die finale Form

$$B_{\text{eddy}}(t') = -A \cdot \alpha(t_d) \cdot \exp(-t'/\tau) \quad (11.2.13)$$

Die Gleichung beschreibt das grundsätzliche Verhalten der Wirbelströme: Am Anfang der Phase (5) hat das Wirbelstromfeld eine Stärke, die von der Gesamtänderung im magnetischen Fluss (über die Variable A) und von der Dauer des Offset-Feldes (über die Variable $\alpha(t_d)$) abhängt. Der Faktor $\alpha(t_d)$ wird für kurze Offset-Felder ($t_d \ll \tau$) sehr klein, da sich die Wirbelströme von der ersten Rampe mit denen von der zweiten Rampe nahezu ausgleichen. Für lange Offset-Felder konvergiert der Faktor $\alpha(t_d \gg \tau)$ gegen eins, weil das Wirbelstromfeld nach der ersten Rampe fast abgeklungen ist, bevor die zweite Rampe ihr Wirbelstromfeld induziert. Während der Phasen (5) und (6) klingt das Wirbelstromfeld mit der Zerfallskonstante τ ab.

Wirbelstromfeld mit Steady State

Wenn die TR der Messung viel länger als die Zerfallskonstante τ ist, so entsteht keine Beeinflussung zwischen den einzelnen TRs. Für kurze Repetitionszeiten überlagern sich das Wirbelstromfeld früherer TRs mit dem des aktuellen TRs, so dass das Feld in einen dynamischen Steady State hineinläuft, welcher nicht wirklich statisch ist, aber durch ein periodisches Verhalten beschrieben werden kann. Für die Berechnung des Steady States wird die in Abschnitt 4.5.2 diskutierte verschachtelte Aufnahme berücksichtigt. Ab-

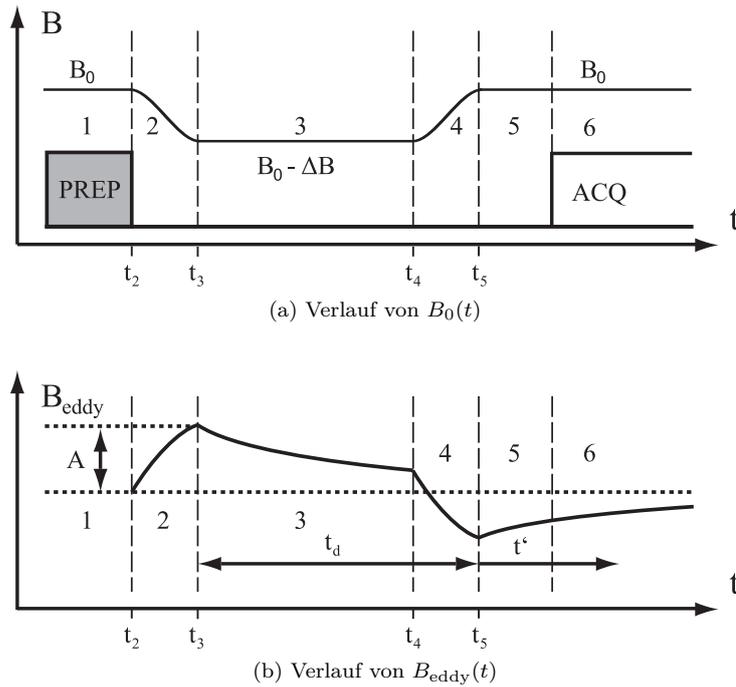


Abbildung 11.2.8: **Schema von dreMR mit Wirbelströmen.** (a) zeigt dabei den Verlauf des B_0 -Feldes ohne Wirbelstromfelder. (b) zeigt das daraus resultierenden Wirbelstromfeld. Während der Präparation (1) gibt es keine Wirbelströme. Die Rampe des Offset-Feldes (2) bewirkt ein Wirbelstromfeld; in Phase (3) klingt das Wirbelstromfeld ab. Die Rampe (4) bewirkt erneut Wirbelströme, die allerdings nun in die entgegengesetzte Richtung fließen, so dass das Wirbelstromfeld seine Polarität ändert. In Phase (5) und (6) klingt das Feld wieder ab.

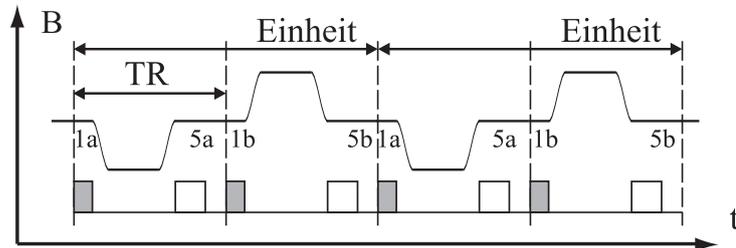


Abbildung 11.2.9: **dreMR mit verschachtelter Aufnahme.** Die Repetitionszeit TR gibt die Dauer von einer Magnetisierungspräparation zu der nächsten an; eine Einheit gibt die Dauer von einem Zyklus mit positivem und negativem Offset-Feld an und ist damit doppelt so lang wie eine TR.

bildung 11.2.9 zeigt eine dreMR-Messung mit verschachtelter Aufnahme. Der Steady State muss nicht für ein TR, sondern für eine Einheit aus positivem und negativem Offset-Feld berechnet werden. Diese Einheit hat die Länge von $2TR$.

Das Feld während der Phase (5b, zweite Phase (5) in der Einheit) ist die Summe

$$B_{\text{eddy,ss}}(t') = C(t') - A \cdot \alpha(t_d) \cdot \exp(-(t' + TR)/\tau) + A \cdot \alpha(t_d) \cdot \exp(-t'/\tau) \quad (11.2.14)$$

wobei $C(t')$ das Feld aus vorherigen TRs und t' die Zeit nach Anfang der Phase (5b) ist. Diese Gleichung vereinfacht sich zu

$$B_{\text{eddy,ss}}(t') = C(t') + A \cdot \alpha(t_d) \cdot [1 - \exp(-TR/\tau)] \cdot \exp(-t'/\tau) \quad (11.2.15)$$

Im Steady State muss $C(t')$ die folgende Bedingung erfüllen

$$C(t') = B_{\text{eddy,ss}}(t' + 2TR) = B_{\text{eddy,ss}}(t') \cdot \exp(-2TR/\tau) \quad (11.2.16)$$

Setzt man Gleichung 11.2.15 in Gleichung 11.2.16 ein, so kann man den Faktor

$$\beta(TR) = \frac{1 - \exp(-TR/\tau)}{1 - \exp(-2TR/\tau)} \quad (11.2.17)$$

definieren, mit dem sich das Wirbelstromfeld im Steady State ergibt

$$B_{\text{eddy,ss}}(t') = -A \cdot \alpha(t_d) \cdot \beta(TR) \cdot \exp(-t'/\tau) \quad (11.2.18)$$

Der Faktor $\beta(TR)$ ist ein Wert zwischen 1/2 und 1 und gibt die Reduzierung des Wirbelstromfeldes auf Grund der verschachtelten Aufnahme wieder. Das Feld wird reduziert, da die Offset-Felder unterschiedliche Polaritäten haben und sich daher zum Teil in ihrer Wirkung aufheben. Gleichung 11.2.18 kann das Wirbelstromfeld in allen Phasen (1a), (1b), (5a), (5b), (6a) und (6b) beschreiben, wenn ein geeignetes t' gewählt und ggf. das Vorzeichen des Feldes geändert wird.

Beispiele für die Korrektur: Phantom

Die Arbeitsweise der eDREAM Methode wurde beispielhaft an einem Phantom aus 19 Glasröhrchen gezeigt, bei dem die Röhrchen mit dispersiven und nicht-dispersiven Substanzen gefüllt wurden. Abbildung 11.2.10 (a) zeigt den Aufbau des Phantoms. Es wurden Röhrchen gewählt, da sie einen scharfen Übergang zwischen Bereichen mit viel Signal und Bereichen ohne Signal erzeugen und daher besonders anfällig für Subtraktionsartefakte sind. Das T_1 -gewichtete Bild (b) zeigt mit Kreisen markiert die beiden Röhrchen, die mit einer dispersiven Substanz (Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS) mit Albuminserum vom Kaninchen (RSA) und dem Kontrastmittel MS-325 mit einer Konzentration von $140 \mu\text{M}$) gefüllt sind. Alle anderen Röhrchen sind mit nicht-dispersiven Substanzen (PBS ohne RSA mit MS-325 mit Konzentrationen zwischen $85 \mu\text{M}$ und $210 \mu\text{M}$) gefüllt.

Ein dreMR-Bild⁸ wurde ohne Frequenzjustage mit einer Spin Echo Sequenz aufgenommen. Das Ergebnis der dreMR-Auswertung ohne Nachverarbeitung ist in (c) gezeigt. Das Bild weist starke, halbmondförmige Subtraktionsartefakte in Richtung des Lesegradienten (rechts — links) auf. Die gleichen Daten wurden ebenfalls mit Nachverarbeitung rekonstruiert und sind in (d) gezeigt. Die Subtraktionsartefakte sind jetzt nicht mehr halbmondförmig, sondern füllen einige Röhrchen aus. Der Grund für diese Veränderung ist, dass die Verschiebung des FOVs in Lesegradienten-Richtung weitestgehend aufgehoben wurde und nun vor allem die Verschiebung in Schichtselektionsrichtung zu Tage tritt. Die Artefakte ergeben sich dadurch, dass je nach Schichtlage mehr oder weniger Signal in den Röhrchen gemessen wurde und dieser Fehler nicht korrigiert werden kann.

Ein zweites dreMR-Bild wurde mit einer eDREAM Frequenzjustage von $\pm 46,2 \text{ Hz}$ für den Anregungspuls, $\pm 45,0 \text{ Hz}$ für den Refokussierpuls und $\pm 43,9 \text{ Hz}$ für das Datenaufnahmefenster (Werte gelten immer für die zeitliche Mitte der Elemente) aufgenommen. Das Plus-Minus-Zeichen gibt an, dass die Frequenzjustage positiv und negativ für die entsprechenden Offset-Felder benutzt wurde. Die Auswertung ohne Nachverarbeitung ist in (e) zu sehen. Die Frequenzjustage hat die Subtraktionsartefakte auf ein sehr kleines Maß reduziert. Schwache Halos um die Röhrchen zeigen, dass es immer noch eine kleine Verschiebung der FOVs gibt. Die gleichen Daten wie in (e) werden mit der Nachverarbeitung ausgewertet. In diesem Bild (f) sind alle Artefakte verschwunden. Die Nachverarbeitung hat über die Korrekturphase die FOVs um $\pm 0,7 \%$ eines Voxel (entspricht $\pm 1,1 \text{ Hz}$ bei einer Bandbreite von 150 Hz/px) symmetrisch verschoben. Betrachtet man die gemeinsame Korrektur von Frequenzjustage und Nachverarbeitung gelangt man zu einem Wert von $\pm 50,0 \text{ Hz}$ für das Aufnahmefenster, was einem Magnetfeld von $\pm 1,2 \mu\text{T}$ entspricht.

⁸die Parameter sind für alle dreMR-Bilder gleich: FOV $40 \times 30 \text{ mm}^2$, MT 80×60 , SD 4 mm , TR 3000 ms , TE $12,4 \text{ ms}$, AV 5 , T_{evol} 390 ms , ΔB_{eff} $91,5 \text{ mT}$, BW 150 Hz/px

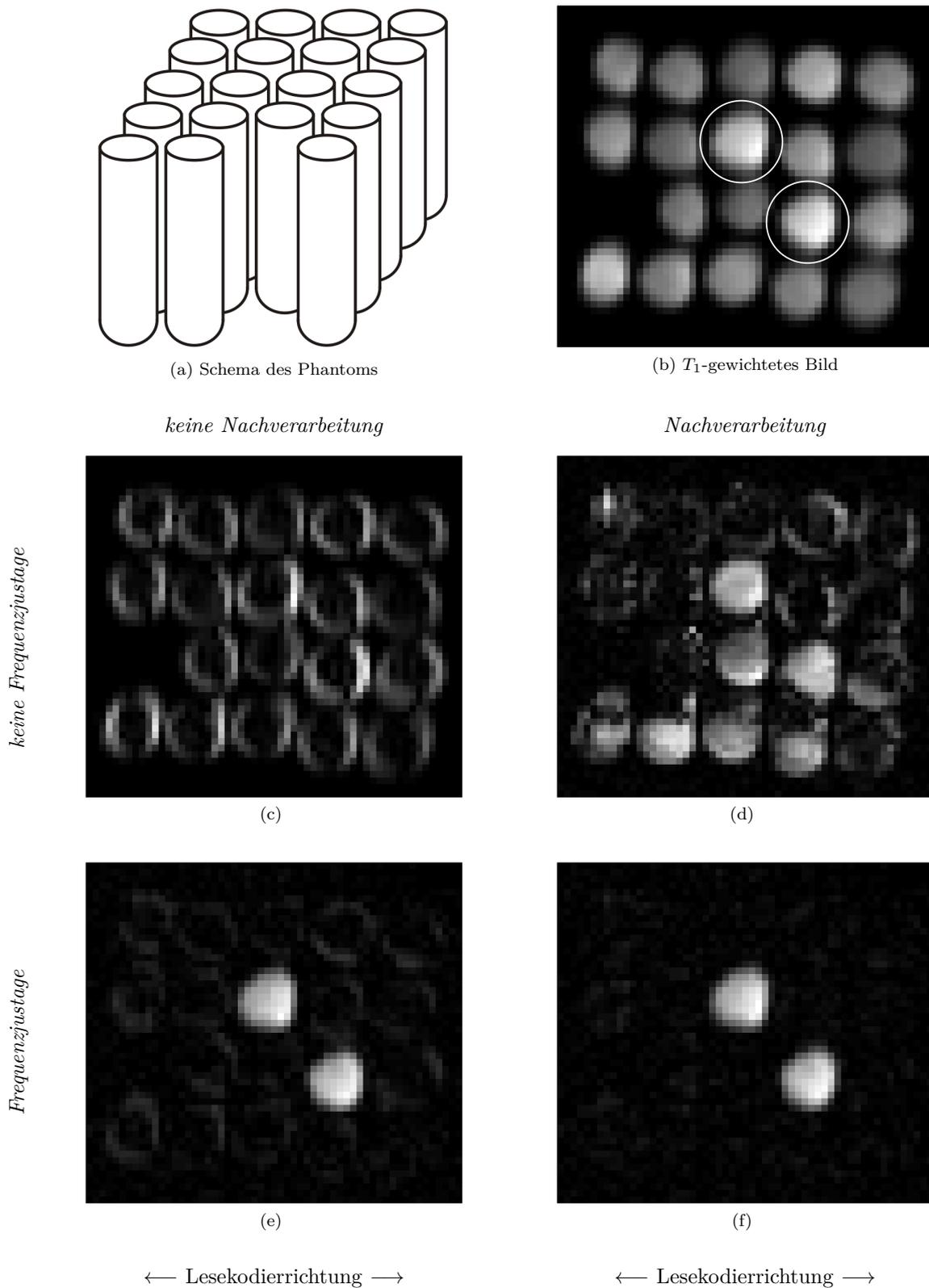
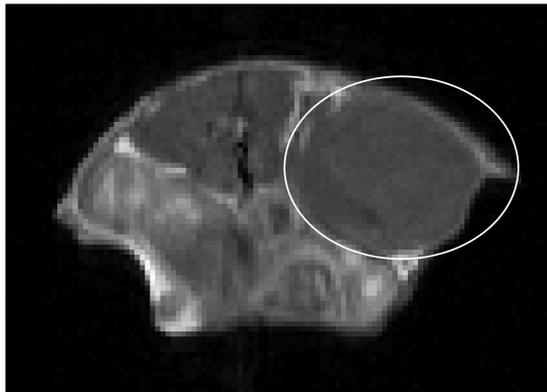
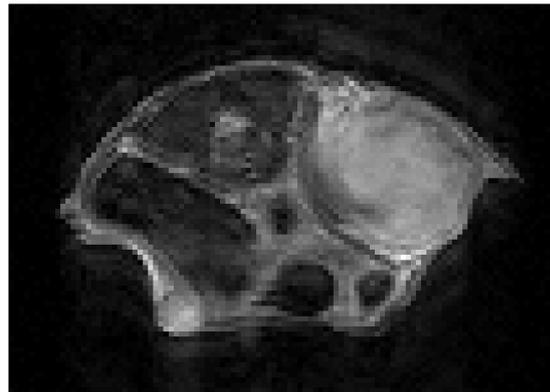
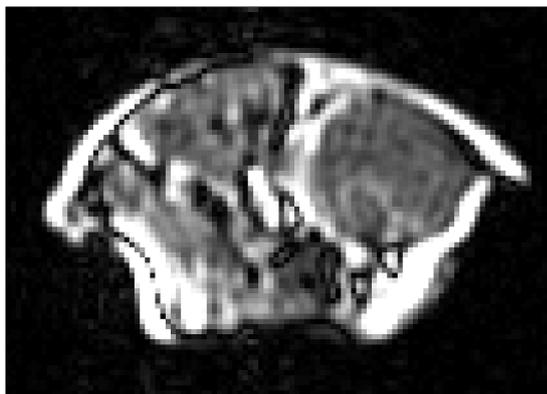
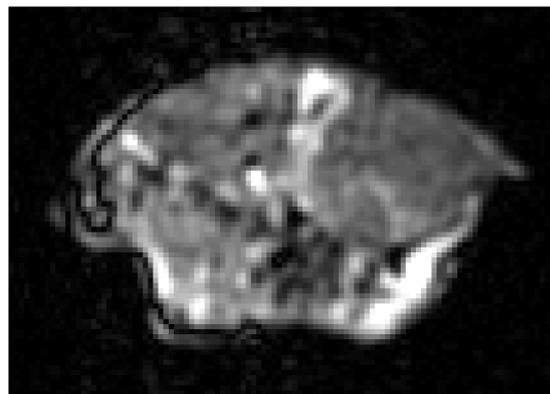


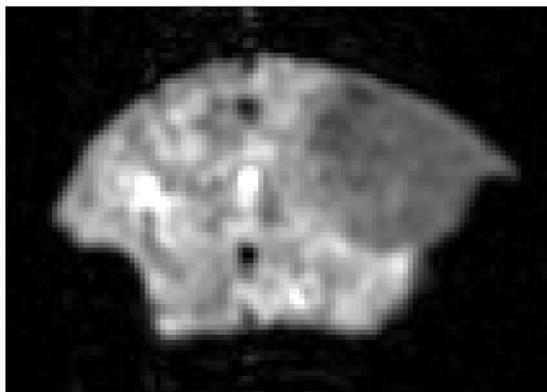
Abbildung 11.2.10: **eDREAM bei Phantommessung.** (a) Schema des benutzten Phantoms. (b) In dem T_1 -gewichteten Bild des Phantoms sind die beiden Röhrrchen mit dispersiven Substanzen mit Kreisen markiert. (c) Das dreMR-Bild ohne eDREAM zeigt starke Subtraktionsartefakte in die Richtung des Lesegradienten. (d) Die gleichen Daten wie in (c) können durch eine Nachverarbeitung nicht von allen Artefakten befreit werden. (e) Das eDREAM Bild mit ausschließlich der Frequenzjustage zeigt sehr kleine Subtraktionsartefakte. (f) Das dreMR-Bild mit vollem eDREAM (Stufe 1 und 2) ist artefaktfrei.

(a) T_1 -gewichtetes Bild(b) T_2 -gewichtetes Bild

(c) dreMR ohne eDREAM



(d) dreMR mit nur Nachverarbeitung



(e) dreMR mit vollem eDREAM

Abbildung 11.2.11: **eDREAM bei in-vivo Messung.** (a) Das T_1 -gewichtete Bild zeigt den Tumor, der durch das Oval markiert ist. (b) Das T_2 -gewichtete Bild zeigt den Tumor als helles Gewebe. (c) Die dreMR-Messung ohne eDREAM zeigt starke Subtraktionsartefakte entlang der Kanten des Gewebes. (d) Die gleiche Messung mit der Nachverarbeitung ausgewertet reduziert die Artefakte, lässt aber noch keine Interpretation des Bildes zu. (e) Das Bild mit vollem eDREAM zeigt einen guten Kontrast ohne Artefakte.

Beispiele für die Korrektur: in-vivo Messung einer Maus

Das Phantom aus Abbildung 11.2.10 zeigt zwar sehr gut die Subtraktionsartefakte, weil es geometrisch sehr einfach aufgebaut ist, allerdings spiegelt es nur bedingt die Bedingungen einer in-vivo Messung an Gewebe wieder. Messungen an Gewebe zeigen meist viel heterogenere Strukturen bei denen die Subtrak-

tionsartefakte viel schwerer als solche zu erkennen sind. Aus diesem Grund wurde eine in-vivo Messung durchgeführt.

dreMR-Bilder⁹ wurden mit und ohne Frequenzjustage mit einer Multi Spin Echo Sequenz aufgenommen. Die Maus war eine athymische Nacktmaus (athymic nude Foxn1 nu-) mit humanem PC14PE6 Lungenadenokarzinom (lung adenocarcinoma) im Oberschenkel. Sie hatte ein Gewicht von 23 g und der Tumor ein Volumen von ca. 100 mm³. Für die Narkose wurde 1,3% Isofluran in einer 2,0 l/min Sauerstoff Umgebung benutzt; die physiologische Aktivität wurde mit einem Druckballon abgegriffen, so dass Atmung und Herzschlag überwacht werden konnten. Alle Tier-Messungen wurden in Übereinstimmung mit den Richtlinien der Universität durchgeführt und erhielten eine Tierversuchsgenehmigung durch die bayrischen Behörden.

Abbildung 11.2.11 stellt die Ergebnisse der Messung dar. Die Bilder (a) und (b) zeigen T_1 - und T_2 -gewichtete Bilder der Maus. Der Tumor ist mit einem Kreis eingezeichnet und hebt sich im T_2 -Bild hell ab. Das dreMR-Bild ohne eDREAM (c) zeigt sehr starke Subtraktionsartefakte an Stellen mit Übergängen von hohem zu niedrigem Signal. Zum einen gibt es sehr helle Bereiche, zum anderen gibt es linienförmige Signalauslöschungen. Die gleichen Daten wurden mit der Nachverarbeitung aufgearbeitet (d). Sie kann die Artefaktstärke reduzieren aber hinterlässt immer noch viele Strukturen, die nicht biologischen Ursprungs sind und missinterpretiert werden. Das dreMR-Bild mit vollem eDREAM (Frequenzjustage und Nachverarbeitung) (e) zeigt keine Subtraktionsartefakte. Alle drei dreMR-Bilder sind gleich skaliert, so dass sie miteinander zu vergleichen sind. Sehr große Intensitäten wie z.B. in (c) sind abgeschnitten.

⁹FOV 38 × 29 mm², MT 64 × 48, SD 3,5 mm, TR 2000 ms, TE 9,0 ms, AV 24, T_{evol} 270 ms, ΔB_{eff} 90,0 mT, BW 250 Hz/px, TF 3

11.2.8 Vergleich der Auslesemodule für die dreMR-Sequenz

In dieser Arbeit wurden die drei Auslesemodule Spin Echo (SE), Multi Spin Echo (MSE) und Turbo Spin Echo (TSE) benutzt. Die Vor- und Nachteile der einzelnen Module sind folgend aufgeführt.

Spin Echo

Das SE ist eine der robustesten Methoden ein MR Bild aufzunehmen. Für eine Beschreibung sei auf Bernstein et al. [9] verwiesen. Die Vorteile des SEs sind:

- Das SE ist schon mit der ersten TR im Steady State, d.h. relative Signalstärke und Phasenlage des Signals ändern sich von TR zu TR nicht. Zusammen mit dem Fakt, dass immer nur eine k -Raum-Zeile aufgenommen wird, bedeutet dieses eine komplett flache Gewichtungsfunktion des k -Raumes, so dass es (zumindest in der Theorie) keine Modulation der gemessenen Daten gibt. Hieraus ergibt sich eine perfekte Point-Spread-Funktion und ein artefaktfreies Bild.
- Das SE erzeugt bei einer gegebenen TE das maximale Signal, da es eine T_2 - und keine T_2^* -Wichtung hat.
- Bei kurzen TEs hat das SE einen sehr geringen T_2 -Einfluss, so dass die zu untersuchende T_1 -Wichtung möglichst wenig verfälscht wird.

Der gravierende Nachteil des SEs ist, dass die Sequenz sehr langsam ist und eine schlechte SNR-Effizienz bietet. Dieses ist vor allem bei in-vivo Messungen ein Problem, bei denen die Messzeit beschränkt ist.

Das SE wurde bei den ersten dreMR-Messungen verwendet, um einige systematische Fehlerquellen auszuschließen. In späteren Messungen wurden dann entweder MSE oder TSE Sequenzen benutzt.

Multi Spin Echo

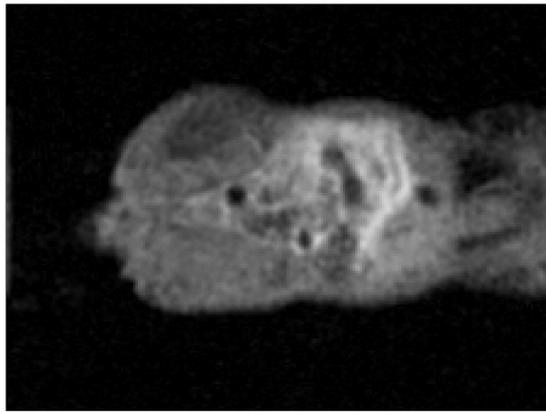
Das MSE ist die Weiterentwicklung des SEs, um das SNR bei gleich bleibender Messzeit zu erhöhen. Dafür wird nach einer Anregung ein CPMG-Echozug (Carr-Purcell-Meiboom-Gill-Echozug, siehe [72] und [9]) aufgenommen, bei dem jedes Echo die gleiche Phasenkodierung erhält. Ist für alle k -Raum-Zeilen der Echozug gemessen, können aus den Daten so viele Bilder rekonstruiert werden, wie Echos im Zug aufgenommen worden sind. Die Anzahl der Echos wird durch den Turbo Faktor (TF) angegeben. Dabei hat jedes Bild eine eindeutige TE, d.h. alle k -Raum-Zeilen haben die gleiche TE, alle Bilder haben aber verschiedene TEs.

Diese Einzelbilder können aufsummiert werden um das SNR zu verbessern. Gleichzeitig erhöht sich aber die T_2 -Wichtung, da die Bilder aus späteren Echos längere TEs besitzen. Die T_2 -Wichtung stört die Auswertung der dreMR-Daten nicht, da sie von dem Offset-Feld unabhängig ist (siehe Abbildung 11.2.14 (d) im Anhang). Dennoch kann die T_2 -Wichtung zu einem Kontrast führen, der als Relaxations-Dispersion fehlinterpretiert wird.

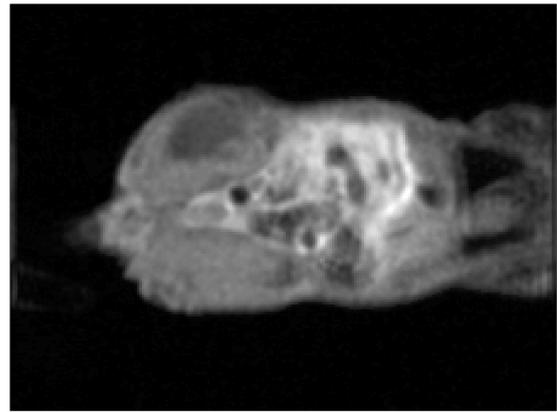
Eine Möglichkeit dem verstärkten T_2 -Kontrast entgegen zu wirken, ist es die Einzelbilder um ihre T_2 -Wichtung zu bereinigen. Für diese Korrektur muss ein sehr langer Echozug aufgenommen werden. Mit den rekonstruierten Bildern kann nun ein voxelweiser T_2 -Fit durchgeführt werden. Diese Information über den T_2 -Verlauf kann wiederum benutzt werden, um die einzelnen Bilder auf eine Echozeit von Null zu korrigieren, so dass sie keine T_2 -Wichtung mehr enthalten. Eine genaue Beschreibung der Korrektur befindet sich in Abschnitt 11.2.10 im Anhang. Es wird diskutiert, wie gut die Korrektur funktioniert, wie viele Echos korrigiert werden können und welche Probleme durch stimulierte Echos auftreten.

Abbildung 11.2.12 zeigt den Vergleich zwischen dreMR-Bilder mit und ohne T_2 -Korrektur. Die Aufnahme¹⁰ wurde mit einer ex-vivo Maus direkt nach dem Exitus ohne Fixierung gemacht. Das dreMR-Bild (a) wurde aus dem ersten Echo des MSE Echozug rekonstruiert und weist eine sehr geringe T_2 -Wichtung auf. Hierdurch zeigt es einen unverfälschten dreMR-Kontrast. Es ist relativ viel Rauschen zu erkennen,

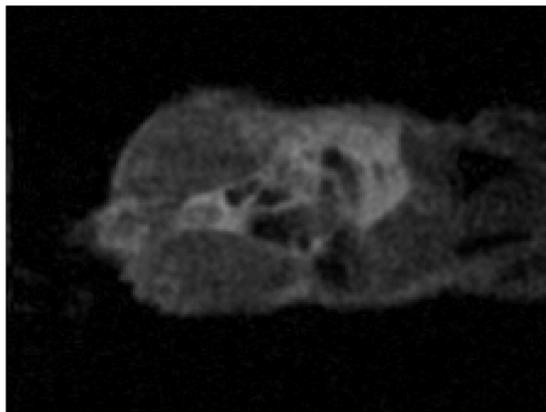
¹⁰FOV $46 \times 60 \text{ mm}^2$, MT 84×112 , SD 3,0 mm, TR 2500 ms, TE 9,2 ms, AV 24, T_{evol} 300 ms, ΔB_{eff} 91,2 mT, BW 250 Hz/px, TF 20



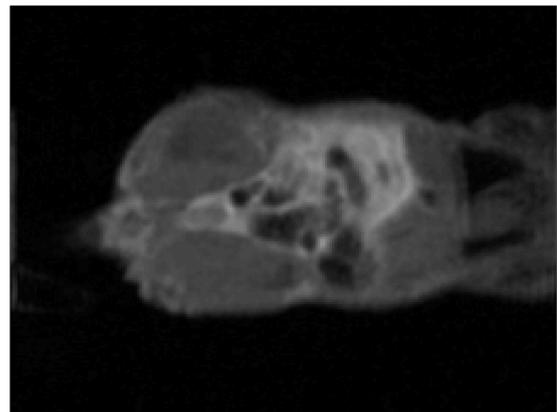
(a) dreMR-Bild aus dem ersten Echo



(b) dreMR-Bild aus den ersten sechs korrigierten Echos



(c) dreMR-Bild aus dem sechsten unkorrigierten Echo



(d) dreMR-Bild aus den ersten sechs unkorrigierten Echos

Abbildung 11.2.12: **MSE dreMR einer Maus.** (a) Das dreMR-Bild aus dem ersten Echo des MSE Echozug weist eine geringe T_2 -Wichtung auf und zeigt damit einen unverfälschten dreMR-Kontrast auf. (b) Die ersten sechs Echos aus dem Echozug wurden mittels der bestimmten T_2 -Zeiten korrigiert und gemittelt. Der resultierende dreMR-Kontrast hat ein deutlich höheres SNR und weist kaum Unterschiede zu dem ersten Echo auf. (c) Das dreMR-Bild aus dem sechsten Echo des MSE Echozug weist eine starke T_2 -Wichtung auf. (d) Die ersten sechs Echos aus dem Echozug wurden unkorrigiert gemittelt. Der resultierende dreMR-Kontrast weist ebenfalls eine starke T_2 -Wichtung auf. In beiden unkorrigierten Bildern ist der Tumor kaum zu erkennen.

so dass in einigen Bereichen nicht klar ist ob die Strukturen biologischen Ursprungs oder Rauschen sind. Bild (b) zeigt ein dreMR-Bild, bei dem die ersten sechs Echos durch einen T_2 -Fit korrigiert worden sind. Anschließend wurden die Echos gemittelt, um das SNR der Messung zu erhöhen. Das resultierende dreMR-Bild hat ein deutlich besseres SNR. Durch die Korrektur hat sich der Bildkontrast im Vergleich zu (a) relativ wenig geändert, so dass auch hier von einer kleinen T_2 -Wichtung gesprochen werden kann. Als Vergleich ist das unkorrigierte dreMR-Bild aus dem sechsten Echo des MSE Echozug (c) gezeigt. Es weist eine starke T_2 -Wichtung auf, die den dreMR-Kontrast verfälscht. Auch die Summe der ersten sechs unkorrigierten Echos aus dem Echozug (d) weist eine starke T_2 -Wichtung auf. In beiden unkorrigierten Bildern ist der Tumor kaum zu erkennen.

Turbo Spin Echo

Das TSE (auch RARE) ist die Weiterentwicklung des SEs (vor allem von Hennig et al. [41]), um bei gleich bleibendem SNR die Messzeit zu verkürzen. Dafür wird nach einer Anregung ein CPMG-Echozug aufgenommen, bei dem jedes Echo eine unterschiedliche Phasenkodierung erhält. Durch dieses Aufnahme-

schema kann die Anzahl der TRs in der Messung um den Turbo Faktor reduziert werden. Die Konsequenz der Aufnahme mehrerer verschiedener k -Raum Zeilen nach einer Anregung ist, dass das Bild keine eindeutige mehr hat. Häufig wird die TE des k -Raum Zentrums als effektive definiert. Die verkürzte Messdauer des TSEs wird mit einigen Nachteilen erkauft:

- Je nach Anordnung der k -Raum Zeilen im Echozug (reordering) wird der k -Raum durch eine bestimmte Funktion moduliert, die die Point Spread Funktion verändert. Bei der für T_1 -Wichtungen benutzten zentrischen Anordnung (das k -Raum Zentrum wird in frühen Echos im Echozug gemessen) erhält die Point-Spread-Funktion eine Verbreiterung in Phasenkodierrichtung.
- Die Phasenlage der einzelnen Echos im Echozug ist nicht unbedingt gleich, so dass auch die Phase des k -Raums moduliert wird. Dieses führt zu Ghosting Artefakten. Zur Vermeidung der Artefakte kann ein Phasenkorrektur-Scan durchgeführt werden (siehe Hinks et al. [43]). Dieser misst die relative Phase der Echos im Echozug und korrigiert sie bei der Auswertung, allerdings kann der Korrektur-Scan in den allermeisten Fällen die Artefakte nicht komplett verhindern.
- Bei TSEs mit schichtselektiven Pulsen treten ab dem zweiten Echo im Echozug immer stimulierte Echos auf (siehe Hennig et al. [40]). Hierbei ist es enorm wichtig die CPMG Bedingung einzuhalten, damit nicht unterschiedlich kodierte Echos aufeinander fallen. Durch diese Bedingung ist die Sequenz besonders anfällig für Fehler in der k -Raum-Trajektorie wie sie z.B. durch Wirbelströme erzeugt werden.

11.2.9 Artefakte bei dem Turbo Spin Echo

Vergleich von Spin Echo und Turbo Spin Echo

Ein Vergleich zwischen dem SE und dem TSE wurde angestellt, um die Artefakte beider Methoden vergleichen zu können. Als Phantom diente das in Abschnitt 11.2.7 beschriebene Strukturphantom. Zur Rekonstruktion der Daten wurde für jedes Bild ein separater Phasen-Korrekturscan durchgeführt.

Die Bildparameter sind: FOV $40 \times 30 \text{ mm}^2$, MT 80×60 , SD 20,0 mm, TR 2500 ms, TE 10,1 ms, AV 6, T_{evol} 300 ms, ΔB_{eff} 92,3 mT, BW 250 Hz/px. Bei allen Aufnahmen wurde eDREAM benutzt.

In Abbildung 11.2.13 (a) und (b) sind die dreMR-Ergebnisse des SEs zu sehen. Bild (b) ist dabei auf die unteren 20 % skaliert, damit die Artefakte besser zu sehen sind. Die Bilder (b) bis (h) zeigen die TSE dreMR-Bilder mit den Turbo Faktoren 3, 5 und 9. Man erkennt, dass das Artefaktlevel in den TSEs deutlich größer als im SE ist. Die Artefakte entstehen vor allem in der horizontalen Phasenkodierrichtung. Zusätzlich sehen die Artefakte im SE relativ zufällig verteilt aus, so dass sie wie eine Rauscherhöhung wirken. Bei den TSEs zeigen sich in den Artefakte Strukturen, die fälschlicherweise als dispersive Regionen gewertet werden können.

Vergleicht man die SE und TSE Bilder vor der Subtraktion, so sind keine signifikanten Unterschiede zu erkennen. Das höhere Artefaktlevel in TSE Bilder ist so klein, dass es visuell nicht auffällt. Allerdings sind die Artefakte in den Bildern mit positiven und negativen Offset-Feldern nicht gleich, so dass sie sich bei der Subtraktion nicht auslöschten.

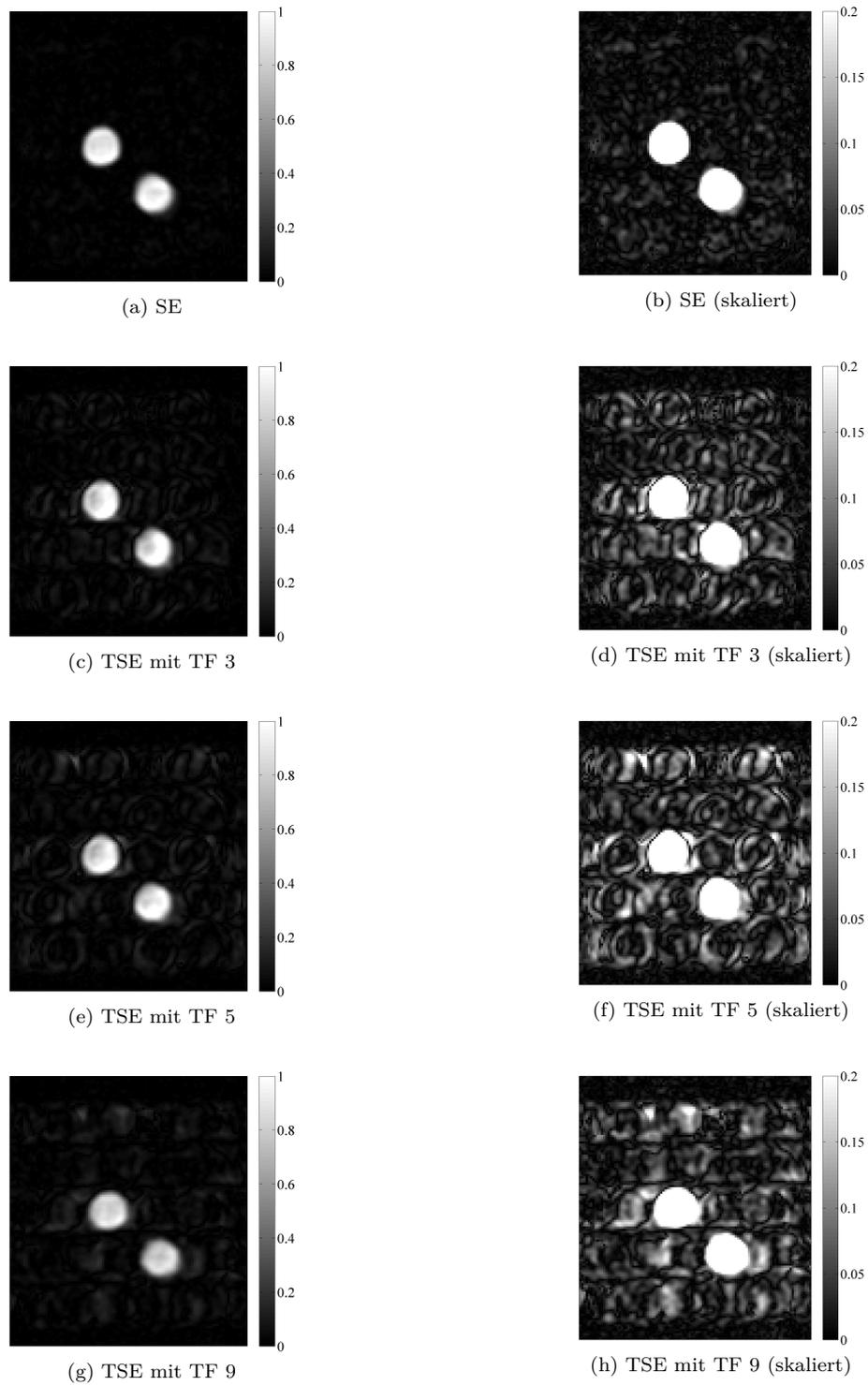


Abbildung 11.2.13: **Spin Echo vs. Turbo Spin Echo**. Alle Bilder sind mit gleicher Auflösung und gleicher Anzahl an Mittelungen aufgenommen. Die Grafiken (a) und (b) zeigen das SE. Bilder (b) bis (h) zeigen TSE mit den Turbo Faktoren 3, 5 und 9. Die zweiten Bilder aller Messungen sind jeweils auf 20 % skaliert, um die Artefakte besser sichtbar zu machen. Die Phasenkodierrichtung ist horizontal.

11.2.10 T_2 -Korrektur bei dem Multi Spin Echo

Die Echos des Echozug bei dem MSE sollen um ihre T_2 -Wichtung korrigiert werden. Dazu wird ein T_2 -Fit der Bildintensitäten über alle aufgenommenen Echos erstellt und die einzelnen Bilder anschließend mit dem inversen Zerfall multipliziert. Dieses korrigiert den Signalabfall durch die T_2 -Relaxation.

Die folgende Aufnahme wurde mit einer ex-vivo Maus direkt nach dem Exitus ohne Fixierung gemacht. Die Bildparameter sind: FOV $46 \times 60 \text{ mm}^2$, MT 84×112 , SD 3,0 mm, TR 2500 ms, TE 9,2 ms, AV 24, T_{evol} 300 ms, ΔB_{eff} 91,2 mT, BW 250 Hz/px, TF 20. Die Maus hat einen Tumor im Oberschenkel.

T_2 -Fit

Der T_2 -Fit wurde mit den Echos 2 bis 20 durchgeführt. Der Grund dafür ist, dass es zwischen erstem und zweitem Echo einen Intensitätssprung gibt, der nicht aus der T_2 -Relaxation stammt. Abbildung 11.2.14 (a) zeigt den Verlauf der Magnetisierung für verschiedene ROIs in der Maus. Der Anstieg des Signals im zweiten Echo ist eine typische Begleiterscheinung von CPMG-Echozügen und entsteht durch stimulierte Echos. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass auch alle weiteren, höheren Echos stimulierte Echos enthalten und die Kurven damit zu einem gewissen Teil auch die Relaxationszeit T_1 beinhalten. Dennoch gibt der Fit ab dem zweiten Echo eine relativ gute Näherung des T_2 -Wertes an. Für die Anwendung als Korrektur ist es vielmehr gar nicht notwendig, dass ein unverfälschter T_2 -Wert gemessen wird, sondern es soll eine Funktion gefunden werden, die den Signalabfall möglichst gut beschreibt und damit korrigierbar macht.

Grafik (b) zeigt die beim Fit ebenfalls bestimmte M_0 -Karte. Sie zeigt, dass die Wasserprobe am linken Rand des FOVs die größte Spindichte besitzt. Der Tumor ist anhand der Spindichte nicht zu erkennen. Die T_2 -Karte (c) zeigt Relaxationszeiten bis 150 ms. Der Tumor ist im oberen Oberschenkel gut zu erkennen. Durch das hohe SNR der dreMR-Ausgangsbilder ist die T_2 -Karte so gut wie rauschfrei. Um die Hypothese zu überprüfen, dass die T_2 -Zeiten unabhängig von dem Offset-Feld sind, werden Fits für die Daten mit positivem und negativem Offset-Feld erstellt und verglichen. Grafik (d) zeigt den relative Unterschied $(T_{2+} - T_{2-})/T_{2+}$. Er ist überall im kleiner als 6% und an vielen Stellen kleiner 2%. Damit können die T_2 -Zeiten als unabhängig von dem Offset-Feld angenommen werden.

Korrektur

Die Korrektur wird auf Basis der einzelnen Voxel gemacht. Dazu wird die unkorrigierte Intensität I_{un} mit der inversen Relaxation multipliziert

$$I_{\text{kor},i}(x, y) = I_{\text{un},i}(x, y) \cdot \exp(TE_i/T_2(x, y)) \quad (11.2.19)$$

wobei x und y den Voxel und der Index i die Nummer des Echos im Echozug angeben. Der Korrekturterm $\exp(TE_i/T_2(x, y))$ ist dabei immer größer Eins und wird auf einen Maximalwert von fünf gedeckelt, um keine zu große lokale Rauscherhöhung zu erhalten.

Abbildung 11.2.15 zeigt die Ergebnisse der Korrektur. Die Grafiken (a) und (b) zeigen die Bilder vom Echo 1 ohne und mit Korrektur. Das Bild (c) stammt vom Echo 6 und ist nicht korrigiert. Es weist eine sehr ausgeprägte T_2 -Wichtung auf und ist daher schlecht für die Berechnung der dreMR-Intensität zu gebrauchen. Korrigiert man dieses Bild mit den oben gewonnenen T_2 -Zeiten, so erhält man das korrigierte Bild (d). Es sieht dem Bild aus dem ersten Echo (b) sehr ähnlich. Das lokal erhöhte Rauschlevel bei Substanzen mit kurzem T_2 ist auf Grund des allgemein sehr hohen SNRs nicht zu bemerken. Die Grafiken (e) und (f) zeigen die dreMR-Intensitäten für die un- und die korrigierten Bilder. Das unkorrigierte dreMR-Bild hat eine eine starke T_2 -Wichtung und eignet sich daher nicht gut zur Interpretation (z.B. lässt sich der Tumor nicht gut erkennen weil positiver T_2 -Kontrast und negativer dreMR-Kontrast sich weitestgehend aufheben). Das korrigierte Bild zeigt den dreMR-Kontrast ohne signifikante T_2 -Wichtung und lässt den Tumor deutlich besser erkennen.

Die Anzahl der Echos, die korrigiert werden können, hängt von der T_2 -Wichtung der Substanzen in der Probe ab. Als Faustregel kann man einführen, dass die Intensität nicht stärker als mit dem Faktor

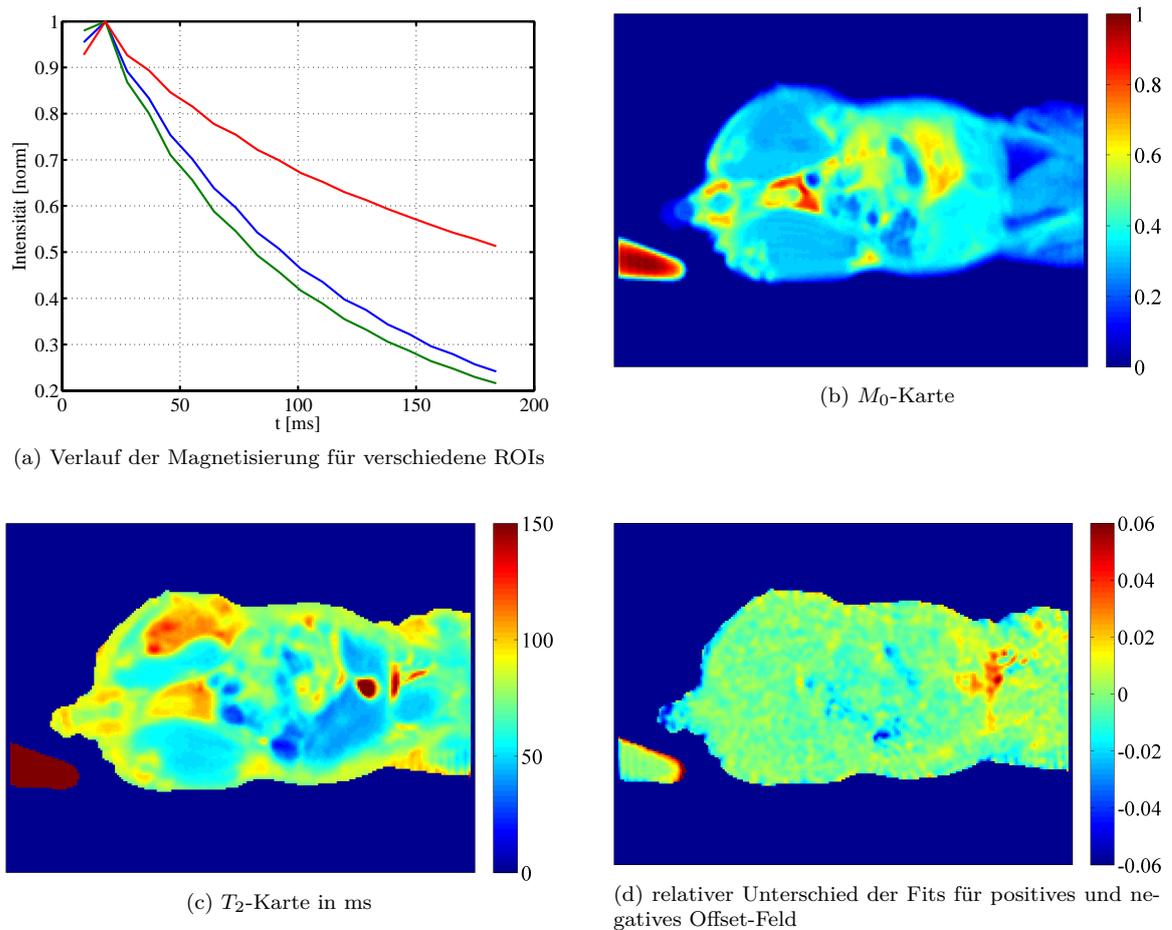


Abbildung 11.2.14: **Ergebnisse des T_2 -Fits.** (a) Der Plot zeigt den Verlauf der Magnetisierung aus verschiedenen ROIs als Funktion der Zeit. (b) Bei dem Fit erhält man eine M_0 -Karte. (c) Die T_2 -Karte zeigt Relaxationszeiten bis 150 ms. Man erkennt gut, dass es in der Karte so gut wie kein Rauschen gibt, da die für dreMR aufgenommenen Bilder ein sehr hohes SNR haben. (d) Die T_2 -Werte werden für die Daten mit positivem und negativem Offset-Feld gefittet und verglichen. Die Grafik zeigt, dass der relative Unterschied überall im Bild kleiner als 6% und an vielen Stellen kleiner 2% ist. Dieses zeigt, dass die T_2 -Wichtung in den Bildern unabhängig vom Offset-Feld ist.

fünf skaliert werden soll. Dieses bedeutet, dass nur Echos von Echozeiten kleiner

$$TE \leq T_2 \cdot \log(5) \quad (11.2.20)$$

erfolgreich korrigiert werden können. Alle Echos mit größeren TE erhalten eine zu starke lokale Rauscherhöhung. Dieses Kriterium muss auf jeden einzelnen Pixel angewendet werden, so dass diejenige Substanz mit der kürzesten T_2 -Zeit die globale Limitierung darstellt.

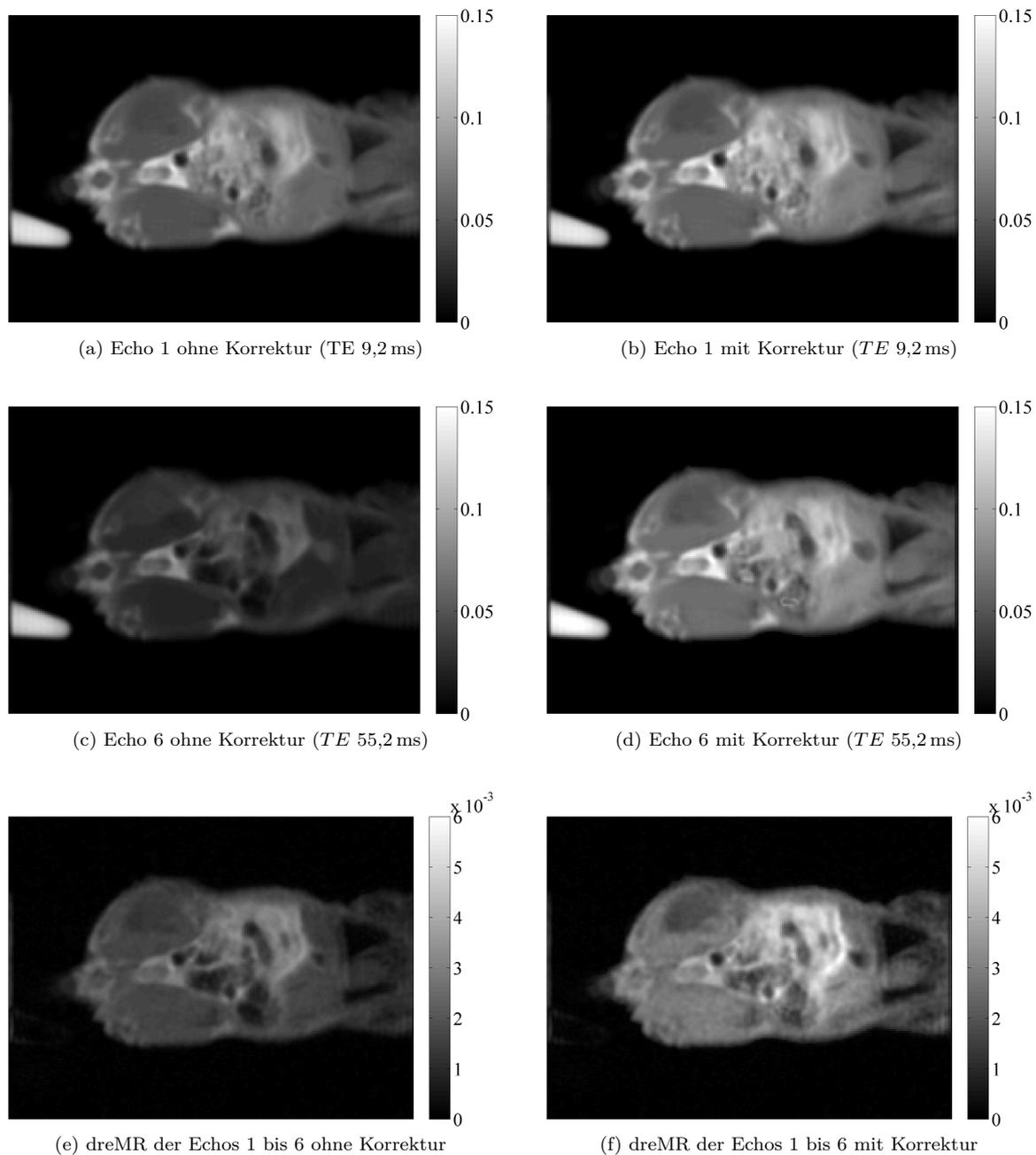


Abbildung 11.2.15: **Ergebnisse der T_2 -Korrektur.** (a) Die Grafik zeigt das Bild vom Echo 1 ohne Korrektur (9,2 ms). (b) Die Grafik zeigt das Bild vom Echo 1 mit Korrektur (TE 9,2 ms). (c) Das Bild vom Echo 6 ohne Korrektur (55,2 ms) hat eine sehr ausgeprägte T_2 -Wichtung. (d) Wenn die gleichen Daten vom Echo 6 korrigiert werden, sehen sie dem Bild aus dem ersten Echo (b) sehr ähnlich. Das erhöhte Rauschlevel ist auf Grund des allgemein sehr hohen SNRs nicht zu bemerken. (e) Rekonstruiert man aus den unkorrigierten Echos ein dreMR-Bild, so hat dieses eine starke T_2 -Wichtung und lässt den Tumor nicht gut erkennen. (f) Das dreMR-Bild aus den korrigierten Echos zeigt den dreMR-Kontrast ohne signifikante T_2 -Wichtung und lässt den Tumor deutlich besser erkennen.

11.3 Anhang zu der Konstruktion des dreMR-Setups

11.3.1 Abschirmung der Offset-Spule

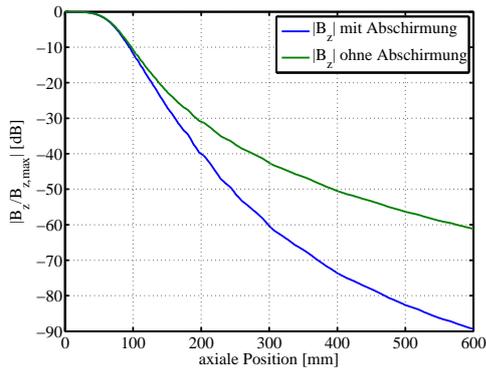
Abbildung 11.3.1 zeigt simulierte und gemessene Profile des Feldes der Offset-Spule, um die Qualität der Abschirmung zu untersuchen. Die erste Grafik (a) vergleicht den axialen Abfall des Feldes für eine Spule mit und ohne Schirmung. Dafür wurde die Spule einmal mit (blau) und einmal ohne die Schirmspule (grün) simuliert und dann das Feld auf der axialen Achse bestimmt. Beide Felder sind logarithmisch in Dezibel aufgetragen. Man erkennt einen deutlich schnelleren Abfall des Feldes für den geschirmten Fall. Das Fernfeld der Spule wurde mittels Potenzfunktionen gefittet und weist für den ungeschirmten Fall eine $1/r^3$ - und für den geschirmten Fall eine $1/r^5$ -Charakteristik auf. Diese beiden Charakteristiken stimmen mit den theoretischen Vorhersagen überein. Die Spule ohne Abschirmung hat im Fernfeld einen Dipolcharakter (Abfall mit $1/r^3$, vergleiche Gleichung ??); die Spule mit Abschirmung kann im Fernfeld ungefähr durch einen Quadrupol beschrieben werden, der mit $1/r^5$ abfällt.

Grafik (b) zeigt das Feld auf einer Achse parallel zur Symmetrieachse, die sich bei einem Radius von 300 mm befindet. Bei diesem Abstand fängt das Bohr des Scanners an, so dass für die Qualität der Abschirmung alle Felder ab diesem Abstand eine Rolle spielen. In grün ist der ungeschirmte Fall und in blau der geschirmte Fall (um den Faktor 30) skaliert eingezeichnet. Man erkennt, dass die Schirmung zwei Effekte hat: Zum einen reduziert sie das Feld um ungefähr den Faktor 30, zum anderen ändert sie die Form des Profils. Um die Einflüsse des veränderten Profils zu verstehen, muss man sich die Bedeutung der gezeigten Größe verdeutlichen. Das Profil zeigt die z -Komponente des Magnetfeldes, ein positiver Wert bedeutet daher eine Feldkomponente parallel zu B_0 und ein negativer Wert eine Komponente antiparallel zu B_0 . Im ungeschirmten Fall sind fast alle Bereiche des Profils positiv, d.h. über die gesamte Länge des Bohr werden Wirbelströme mit gleicher Richtung erzeugt. Im geschirmten Fall werden im Zentrum des Bohrs Ströme mit entgegengesetzter Richtung wie im Außenbereich erzeugt, so dass sich diese Ströme zum Teil gegenseitig ausgleichen können.

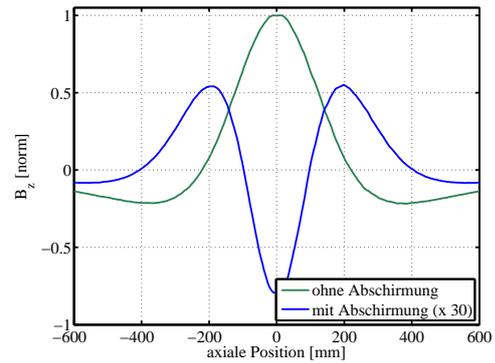
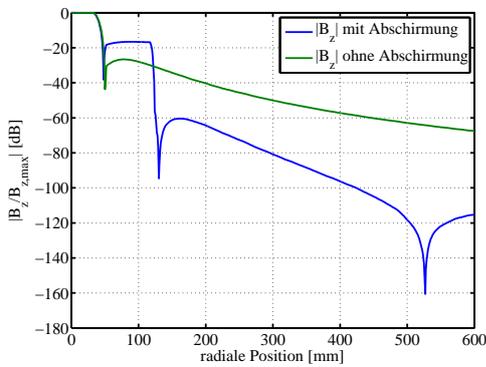
Grafik (c) zeigt die Profile der z -Komponente (als Betrag) entlang der radialen Achse logarithmisch in Dezibel aufgetragen. Man erkennt hier gut, dass beide Felder strukturell einen Unterschied aufweisen. Im ungeschirmten Fall (grün) hat das Profil ein Minimum bei einem Radius von 50 mm, so dass die z -Komponente dort ihr Vorzeichen wechselt (bei diesem Abstand treffen sich „hin- und rücklaufende“ Feldlinien). Dieser Radius ist ungefähr bei der äußersten Wicklung der Hauptspule. Weiter außen fällt das Feld wieder mit einer $1/r^3$ Charakteristik ab. Im geschirmten Fall (blau) hat das Feld mehrere Minima und wechselt daher auch mehrmals seine Richtung. Die erste Nullstelle ist (wie vorher) am Außenrand der Hauptspule. Ein zweites Mal wechselt das Feld seine Richtung bei ungefähr 130 mm Abstand, was kurz außerhalb der Schirmspule ist. Man erkennt gut, dass im geschirmten Fall das Feld zwischen Haupt- und Schirmspule größer, außerhalb der Schirmspule aber deutlich kleiner ist. Der Abfall in dem äußeren Bereich folgt in weiten Bereichen der $1/r^5$ Charakteristik. Das äußerste Maximum bei 530 mm zeigt, dass die Schirmung nicht perfekt ist und die Schirmwirkung (zumindest auf der gezeigten Achse) leicht zu groß ist. Vergleicht man die beiden Kurven ab einem Radius von 300 mm, so erkennt man, dass das geschirmte Profil immer mindestens 30 dB unter dem ungeschirmten Profil liegt, d.h. das geschirmte Feld ist immer um mindestens den Faktor 30 kleiner. Grafik (d) zeigt die selben Daten auf einer linearen Skala. Man erkennt hier ebenfalls sehr deutlich, dass die Schirmung die Feldlinien von außerhalb der Schirmspule auf ihre Innenseite verlagert.

Grafik (e) zeigt, wie Grafik (b), axiale Feldprofile bei unterschiedlichen Radien, allerdings sind die gezeigten Daten gemessene Werte. Mit einer Hallsonde wurden die Daten bei den Abständen 250 mm, 300 mm und 350 mm von der Symmetrieachse mit einem Strom von 40 A aufgenommen. Sie zeigen, dass das Feld der Spule den erwarteten Verläufen entspricht und in der Größenordnung von kleiner $10 \mu\text{T}$ innerhalb des Bereichs des Scanners liegt.

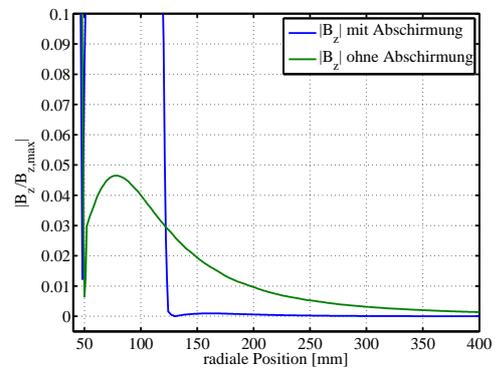
Grafik (f) zeigt, wie (e), ebenfalls gemessene axiale Feldprofile. Bei der Simulation der Spule wurde immer angenommen, dass die Geometrie der Spule perfekt rotationssymmetrisch ist. Dieses trifft allerdings bei der gebauten Spule nicht zu 100 % zu, da kleine Abweichungen durch die Zu- und Ableitungen



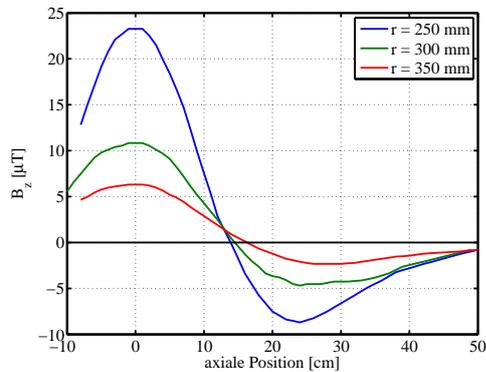
(a) Feld axial mit und ohne Abschirmung (simuliert)

(b) Feld axial mit und ohne Abschirmung ($r = 300$ mm, simuliert)

(c) Feld radial mit und ohne Abschirmung (simuliert)



(d) Feld radial mit und ohne Abschirmung (linear, simuliert)



(e) Feld axial bei verschiedenen Radien (gemessen)

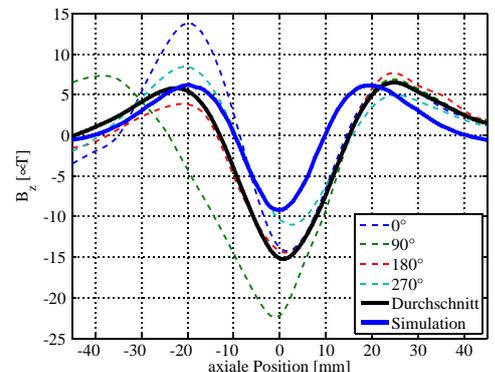
(f) Feld axial bei verschiedenen Winkeln ($r = 300$ mm, gemessen)

Abbildung 11.3.1: **Simulationsdaten und Messungen für die Abschirmung.** (a) simuliertes Feldprofil axial, die Feldstärke ist logarithmisch in dB aufgetragen, das Feld der geschirmten Spule (blau) fällt deutlich schneller ab als das Feld der ungeschirmten Spule (grün); (b) simuliertes Feld axial bei einem Radius von 300 mm, das geschirmte Feld (blau) hat eine andere Form als das ungeschirmte Feld (grün) und ist ca. um den Faktor 30 kleiner; (c) simuliertes Feldprofil radial aus dem Zentrum der Spule, die Feldstärke ist logarithmisch in dB aufgetragen, das Feld der geschirmten Spule (blau) fällt wieder deutlich schneller ab (Quadrupolfeld $1/r^5$ vs. Dipolfeld $1/r^3$), bei allen Minima wechselt das Feld sein Vorzeichen, bei einem Abstand von 300 mm ist das Feld um 30 dB (Faktor 30) kleiner; (d) simuliertes Feldprofil radial linear aufgetragen; (e) gemessene Feldprofile axial bei den Radien 250 mm, 300 mm und 350 mm; (f) gemessene Feldprofile axial ($r = 300$ mm) unter vier verschiedenen Winkeln, die Profile unterscheiden sich, da die Zuleitungen der Schirmspule nur an einer bestimmten Position und damit nicht rotationssymmetrisch sind, der Mittelwert der vier Profile stimmt in etwa mit der Simulation überein

und die spiralförmige Wicklung eingeführt werden. Die Grafik (f) untersucht die Asymmetrie im Feld, indem bei gleichem Radius in vier verschiedenen Winkeln (0° , 90° , 180° und 270°) in Bezug auf die Spule gemessen wurden. Man erkennt, dass zwei Winkel (0° und 90°) nicht spiegelsymmetrisch sind und auch stark von der simulierten Form abweichen, die anderen beiden Winkel sind recht symmetrisch und der Simulation deutlich ähnlicher. Der Mittelwert aller vier Profile ist in fett eingezeichnet. Er stimmt in Form und Symmetrieverhalten mit der Simulation (fett, blau) überein, allerdings sind die gemessenen Werte etwas größer als die simulierten Werte.

11.3.2 An- und Abschalten der Offset-Spule

Bewegungsgleichungen des Stromes einer Induktivität

Für eine Spule mit einer Induktivität L und einem Widerstand R entsteht durch eine Veränderung des in ihr fließenden Stromes I eine Induktionsspannung U_{ind}

$$U_{\text{ind}} = -L \frac{dI}{dt} \quad (11.3.1)$$

Diese Spannung wirkt immer der Veränderung des Magnetfeldes entgegen und versucht das Magnetfeld der Spule auf seinem ursprünglichen Wert zu halten. Der in der Spule fließende Strom wird durch die Summe der Induktionsspannung U_{ind} und der von außen angelegten Spannung U_{an} getrieben, so dass sich das ohmsche Gesetz zu

$$I = \frac{U_{\text{ind}} + U_{\text{an}}}{R} \quad (11.3.2)$$

ergibt. Kombiniert man die beiden Gleichungen 11.3.1 und 11.3.2, so erhält man die Bewegungsgleichung des Systems

$$L \frac{dI}{dt} + RI = U_{\text{an}} \quad (11.3.3)$$

Rampen mit variabler Spannung

Soll die Stromstärke beim An- oder Abschalten einer Spule einer linearen Rampe folgen, so ist eine variable, von außen angelegte Spannung dafür nötig. Die lineare Rampe des Stroms beim Anschalten folgt der Funktion $I(t) = I_0 \cdot t/t_0$, wobei I_0 die Maximalstromstärke und t_0 die Anschaltzeit sind. Es ergibt sich für die von außen anzulegende Spannung

$$U_{\text{an}}(t) = L \cdot (I_0/t_0) + R \cdot (I_0/t_0) \cdot t \quad (11.3.4)$$

Die Spannung besteht aus einem konstanten Teil $L \cdot (I_0/t_0)$ und einem linear ansteigenden Teil $R \cdot (I_0/t_0) \cdot t$. Der konstante Teil gleicht dabei die Induktionsspannung aus; der lineare Teil überwindet den ohmschen Widerstand der Spule.

Bei dem Ausschaltvorgang soll die Stromstärke der Funktion $I(t) = I_0 - I_0 \cdot t/t_0$ folgen. Daraus ergibt sich die Spannung

$$U_{\text{ab}}(t) = -L \cdot (I_0/t_0) + R \cdot I_0 \cdot (1 - t/t_0) \quad (11.3.5)$$

Sie besteht wieder aus einem konstanten, negativen Teil $-L \cdot (I_0/t_0)$ und einem linear abnehmenden Teil $R \cdot I_0 \cdot (1 - t/t_0)$. Wie schon beim Anschalten gleicht der konstante Teil die Induktionsspannung aus und der lineare Teil überwindet den ohmschen Widerstand der Spule.

Rampen mit konstanter Spannung

Bei der gebauten Ansteuerung werden keine Spannungsrampen sondern nur unterschiedliche, konstante Spannungen erzeugt. Um dennoch in etwa ein lineares Verhalten bei einer gegebenen Rampzeit t_0 zu erzeugen, muss die angelegte Spannung beim Anschalten

$$U'_{\text{an}} = RI_0 \frac{1}{1 - \exp(-(R/L)t_0)} \quad (11.3.6)$$

betragen. Diese Wahl der konstanten Spannung $U'_{\text{an}} > RI_0$ erzeugt einen Stromverlauf, der nach der Zeit t_0 die Stromstärke I_0 erreicht. Man kann sich diesen Anschaltvorgang als einen exponentiellen Verlauf zu einer Stromstärke größer als I_0 vorstellen, der dann unterbrochen wird, wenn er I_0 erreicht hat. Ist dabei die konstante Spannung U'_{an} groß genug, so benutzt man nur den näherungsweise linearen Anfang

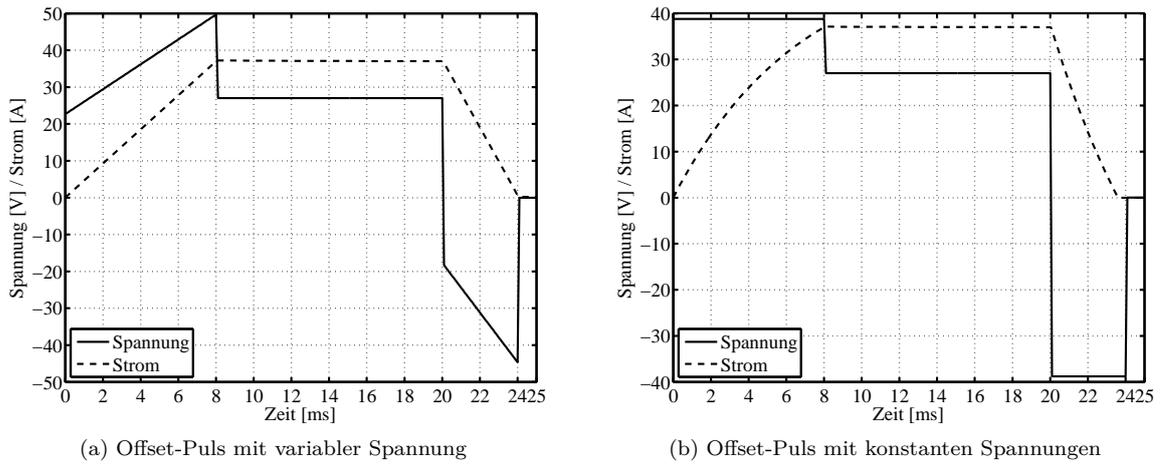


Abbildung 11.3.2: **Vergleich zwischen Offset-Pulsen mit variablen und konstanten Spannungen.** (a) Bei variablen Spannungen nach Gleichungen 11.3.4 und 11.3.5 (durchgezogen) ergibt sich ein lineares Schaltverhalten für den Strom (gestrichelt), die Spannungen wurden so berechnet, dass sich für die gebaute Spule Rampzeiten von 8 ms für das Anschalten und 4 ms für das Abschalten ergeben. (b) Mit konstanten Spannungen erreicht man ein näherungsweise lineares Schaltverhalten; die Spannungswerte wurden so gewählt, dass sich die selben Schaltzeiten ergeben.

des exponentiellen Verlaufs. Eine ausführliche Diskussion findet sich in der Dissertation von Eberhard Rommel [80].

Ist die Anschaltspannung U'_{an} anstelle der Rampzeit gegeben, so ergibt sich für die Rampzeit

$$t_0 = -\frac{L}{R} \ln \left(1 - \frac{RI_0}{U'_{an}} \right) \quad (11.3.7)$$

Der Fall des Abschaltens kann ähnlich berechnet werden. Wieder ist die Rampzeit t_0 vorgegeben. Es muss die (negative) Spannung

$$U'_{ab} = -RI_0 \frac{\exp(- (R/L) t_0)}{1 - \exp(- (R/L) t_0)} \quad (11.3.8)$$

angelegt werden, um die Rampe von der Startstromstärke I_0 auf null Strom in der Zeit t_0 zu schaffen. Auch hier kann bei gegebener Spannung U'_{ab} die Rampzeit berechnet werden

$$t_0 = -\frac{L}{R} \ln \left(\frac{U'_{ab}}{U'_{ab} - RI_0} \right) \quad (11.3.9)$$

Man kann sich den Abschaltvorgang gut anhand eines LC-Schwingkreises vorstellen, in den eine Diode eingebaut ist. Zum Anfang ist die gesamte Energie in der Induktivität gespeichert. Sie fließt dann von der Induktivität in den vorgeladenen Kondensator, bis das Magnetfeld der Induktivität komplett abgebaut ist. Durch die Vorladung des Kondensators kommt es nicht zu dem typischen sinusförmigen, sondern zu dem annähernd linearen Stromverlauf. Ist die gesamte Energie in den Kondensator geflossen, dreht sich bei einem normalen LC-Schwingkreis die Stromrichtung um, so dass die Energie zurückfließt. Da in diesem Fall aber eine Diode in den Schwingkreis eingebaut ist, kann sich der Stromfluss nicht umdrehen und die Energie bleibt im Kondensator.

Vergleich von Schaltvorgängen

Abbildung 11.3.2 zeigt das simulierte Schaltverhalten einer Spule mit variabler Spannung (a) und konstanter Spannung (b) während der Rampen. Die in der Simulation verwendeten Werte für Widerstand und Induktivität entsprechen der gebauten Spule. Die Spannungen (durchgezogen) wurden für Rampzeiten von 8 ms für das Anschalten und 4 ms für das Abschalten ausgelegt. Der Stromverlauf (gestrichelt)

bei variabler Spannung (a) zeigt ein perfekt lineares Verhalten während der Rampen.

Bei den konstanten Spannungen (b) sind die Werte so gewählt, dass sich in etwa die gleichen Rampenzeiten ergeben. Man erkennt, dass der Strom nur näherungsweise einen linearen Verlauf annimmt. In der Anfangsphase der Rampe ist die Änderung des Stromes etwas größer als im linearen Fall und am Ende der Rampe etwas kleiner. Bei den konstanten Spannungen ergeben sich etwas kleinere Peak-Werte in der Spannung. Wird in Fall (b) die gleiche, negative Spannung wie beim Anschalten angelegt, so erhält man eine etwas kürzere Abschaltzeit.

Die vier Phasen des Schaltvorgangs

Bei der gebauten Stromversorgung wurde aus Gründen der Einfachheit die Variante mit den konstanten Spannungen realisiert. Sie ist in Abbildung 11.3.3 dargestellt. Die verschiedenen an der Spule angelegten Spannungen teilen einen Offset-Puls in vier Phasen:

Vor jedem Offset-Puls wird der Kondensator C über die Spannungsquelle U_{vor} auf eine Spannung größer der Netzgerätsspannung vorgeladen. Grafik (a) zeigt als Pfeil den Stromfluss während dieser ersten Phase des Pulses. Alle MOSFETs sind hochohmig damit kein Strom über die Spule fließt und das Vorladen parallel zu der Bildaufnahme stattfinden kann. Die Spannungsquelle U_{netz} darf während dieser Phase eine Spannung anlegen, da die MOSFETs hochohmig genug sind, um den Stromfluss zu verhindern. Grundsätzlich bleibt U_{netz} während des gesamten dreMR-Experimentes auf konstanter Spannung und der Stromfluss wird nur durch die MOSFETs geregelt.

In der zweite Phase (b) des Pulses wird das Feld auf seinen Maximalwert gerampt. Dazu wird der MOSFET M5 niederohmig geschaltet, so dass der Kondensator C als Stromquelle dienen kann. Die Vollbrücke wird entweder über M1 + M4 (in Grafik (b) gezeigt) oder M2 + M3 betrieben. Der Kondensator ist vorgeladen und mit seiner Kapazität so dimensioniert, dass sich seine Spannung während eines Anschaltvorganges nur wenig verringert. Er bietet eine hohe Anschaltspannung und erzeugt damit in etwa eine lineare Anschalttrampe. An der Diode D1 ist die Spannung des Kondensators höher als die Spannung vom Netzgerät, so dass während dieser Phase noch kein Strom aus dem Netzgerät fließt. Der MOSFET M5 wird an dem Zeitpunkt wieder hochohmig geschaltet, zu dem der Strom den gewünschten Maximalwert erreicht hat.

In der dritten Phase (c) übernimmt das Netzgerät die Stromversorgung der Spule. Da das Magnetfeld innerhalb der Spule schon aufgebaut ist, sieht das Netzgerät nur noch den ohmschen Widerstand des Systems und wird nicht durch die Induktivität beeinflusst.

Die vierte Phase sorgt für ein schnelles Abschalten der Spule. Alle MOSFETs werden hochohmig geschaltet, so dass kein Strom mehr aus der Spannungsquelle U_{netz} fließt. In der Spule baut sich eine Induktionsspannung auf, die den Strom weiter in dieselbe Richtung fließen lässt. Da M4 hochohmig ist, fließt der Strom über die Zenerdiode in M2 und M5 in Richtung Kondensator C und von dort über die Zenerdiode in M3 zurück zur Spule. Dieser Strompfad eignet sich sehr gut für den Abschaltvorgang, denn der geladene Kondensator C und die Zenerdioden sorgen dafür, dass die Induktionsspannung an der Spule auf einem hohen Niveau gehalten wird. Die Spannung ist nicht zu groß, so dass sie Bauteile beschädigen könnte, aber die Spannung ist auch hoch genug um ein schnelles Abschalten zu bewirken. Vor allem sinkt die Induktionsspannung nicht mit der Zeit ab (wie beim einem einfachen LR-Kreis), sondern steigt durch das Aufladen des Kondensators sogar noch leicht an. Dieses Aufrechterhalten der hohen Induktionsspannung bewirkt, dass der Strom in der Spule nicht exponentiell, sondern in etwa linear abfällt.

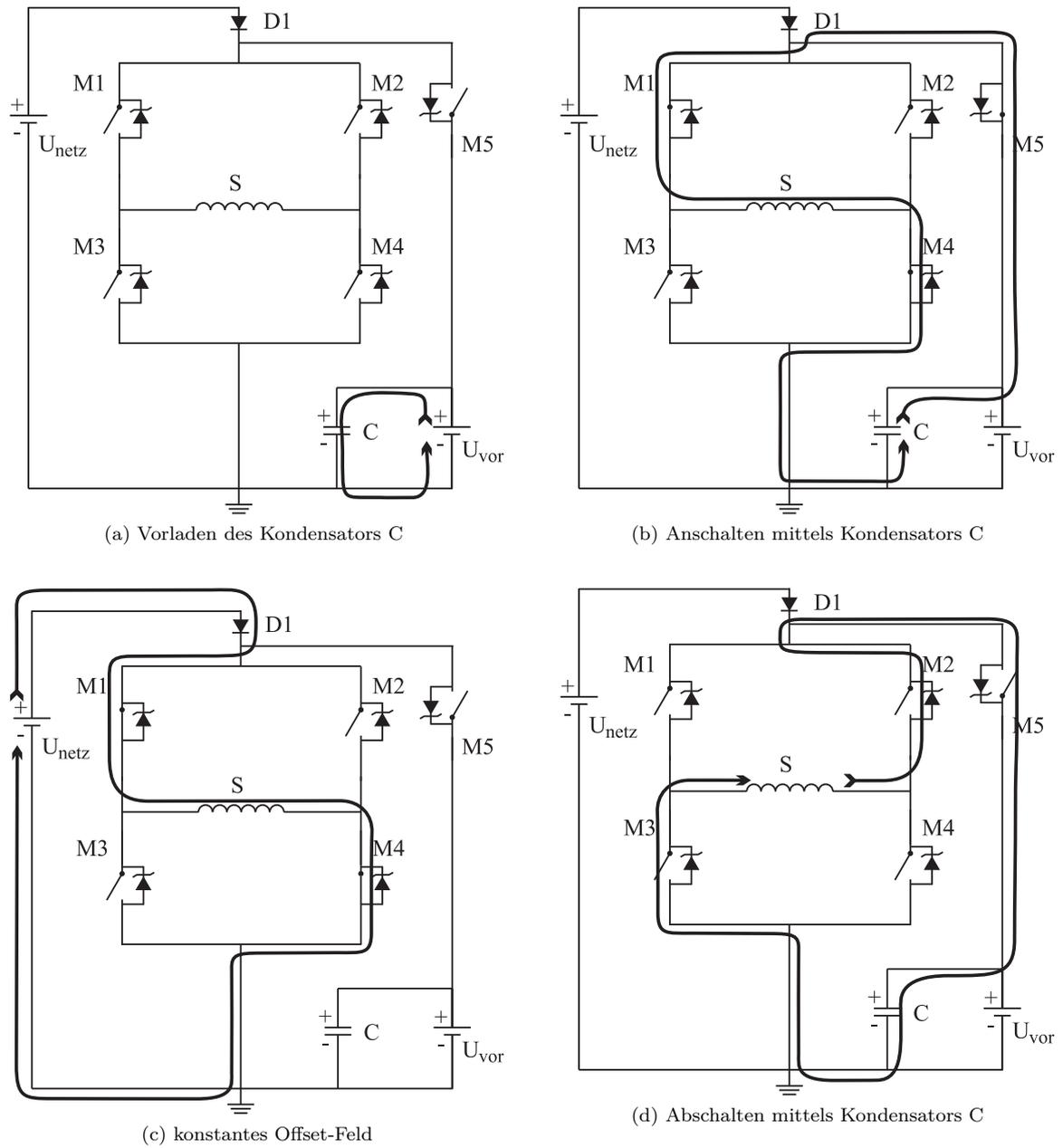


Abbildung 11.3.3: **Die vier Phasen eines Offset-Pulses.** (a) Der Kondensator C wird auf die Spannung U_{vor} geladen. (b) Während der Anschalttrampe wird der Kondensator C als Stromquelle benutzt. (c) Das Plateau des Pulses wird vom Netzgerät gespeist. (d) Für die Abschalttrampe wird wieder der Kondensator C benutzt.

11.3.3 Software für die dreMR Hardware

dreMR-Sequenz auf dem Avanto

Die auf dem Scanner laufende Messsequenz ist eine für dreMR-Messungen optimierte Sequenz. Sie basiert auf dem Design einer TSE bzw. MSE Sequenz und hat viele Modifikationen erhalten. Die aktuelle Version heißt *Uvo_dreMR_V2_10*. Die Besonderheiten der Sequenz können alle von dem Special-Reiter der grafischen Oberfläche des Scanners gesteuert werden. Abbildung 11.3.4 zeigt einen Screenshot (hier im POET) des Reiters. Der Abbildungstext erklärt die Funktionen der wichtigsten Einstellungsmöglichkeiten.

Software zur Ansteuerung der Stromversorgung

Die Aufgabe der Software zur Ansteuerung der Stromversorgung (in C# programmiert) ist es, den Betrieb der Offset-Spule mit dem Betrieb des Scanners zu synchronisieren und alle Steuerbefehle für die Stromversorgung zu erzeugen. Bei dieser Aufgabe dient die Messsequenz des Scanners als Zeitgeber. Sie läuft unabhängig von der Stromversorgung und steuert diese über Triggerpulse. Die Software zur Ansteuerung läuft als eigenständiges Programm auf einem zweiten PC, empfängt die Trigger-Signale und erzeugt die passenden Steuersignale für die Stromversorgung. Abbildung 11.3.5 (a) zeigt die Hierarchie der einzelnen Komponenten.

Die dreMR-Sequenz auf dem Scanner spielt am Ende jedes Sättigungs- bzw. Inversionsmoduls einen Triggerpuls über den optischen Ausgang aus. Dieser wird in einen elektrischen Puls umgewandelt und von der Software zur Ansteuerung der Stromversorgung empfangen. Die Software hat vom Benutzer alle nötigen Daten über die Messsequenz bekommen und erzeugt daraus die entsprechenden Steuersignale für den Niederstrom-Kreis. Sie werden über einen Parallelport ausgegeben und an die Niederstrom-Platine weitergeleitet. Hier werden, wie vorher schon beschrieben, die Gate-Spannungen für die MOSFETs erzeugt und an den Starkstrom-Kreis weitergeleitet.

Der Screenshot (b) zeigt die grafische Oberfläche der Software zur Ansteuerung der Stromversorgung (in der aktuellen Version 4.1). Man erkennt verschiedene Bereiche zur Eingabe aller wichtigen Daten über die Messsequenz und zur Steuerung der Software. Da kein Datenaustausch zwischen der Bediensoftware des Scanners (Syngo) und der Software zur Ansteuerung der Stromversorgung besteht, muss der Benutzer alle relevanten Parameter der Messsequenz eingeben. Da zu zählen: TR, Segmente, Mittlungen, Art der Offset-Felder (verschachtelt, nur positiv / negativ), Option TSE / MSE, T_{evol} (heißt in Syngo TI, im Allgemeinen sollte T_{evol} ca. 10 ms kürzer als TI gewählt werden, um die Stabilisierungsphase (5) des dreMR-Schemas zu erzeugen). Die Einstellungen zu den Parallel-Ports erlauben es, die Signale auf dem richtigen Port zu empfangen und auszuspielen.

Software zur Auswertung der Daten

Die Software zur Auswertung der Daten (in MatLab, The MathWorks, programmiert) hat die Aufgabe, alle Schritte aus Kapitel 4 zur Berechnung der dreMR-Intensität durchzuführen. Sie liest die vom Scanner mittels TWIX exportierten Rohdaten ein und berechnet daraus den kompletten k -Raum (führt also ggf. Reordering und Phasenkorrektur durch). Zur Reduktion von Gibbs-Ringing werden die Daten mit einem Hamming Fenster multipliziert. Beim Einlesen der Daten werden alle Mittlungen der Messung (auch aus mehreren Dateien, falls so aufgenommen) gemittelt und jeweils ein k -Raum-Datensatz mit den Dimensionen Matrixgröße \times Anzahl der verschiedenen Echozeiten für das positive und negative Offset-Feld angelegt. Mit der in Abbildung 11.3.6 gezeigten grafischen Oberfläche können die einzelnen Parameter der Auswertung beeinflusst werden. Es hat sich gezeigt, dass man die besten dreMR-Bilder erhält, wenn bei einem MSE jedes Echo einzeln zu einer dreMR-Intensität verarbeitet wird und alle Echos anschließend gemittelt werden. Die Software ist daher darauf ausgelegt, die Korrekturen für jedes Echo einzeln durchzuführen. Die Oberfläche teilt sich in folgende Bereiche:

- (A) Das Fenster dient zur Anzeige der einzelnen Bildern von positivem / negativem Offset-Feld sowie der dreMR-Intensität. Es zeigt immer die bearbeiteten Bilder an, d.h. die Verschiebungen und das zero-filling ist immer enthalten; allerdings sind die Bilder nicht normiert.

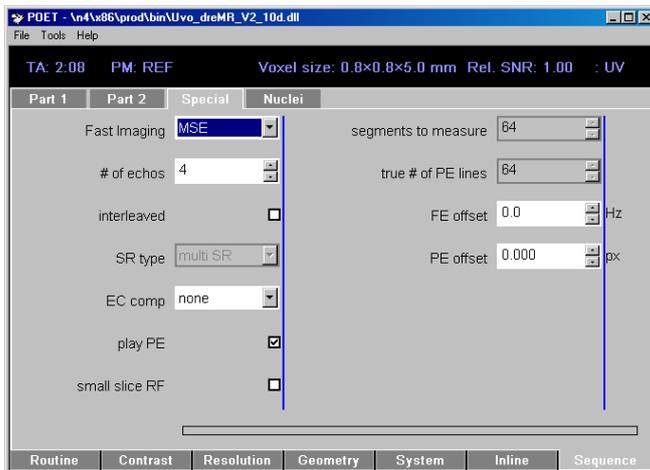
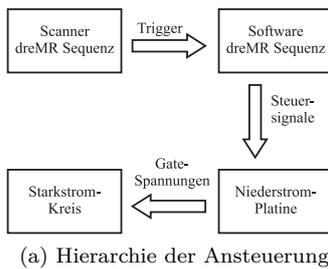
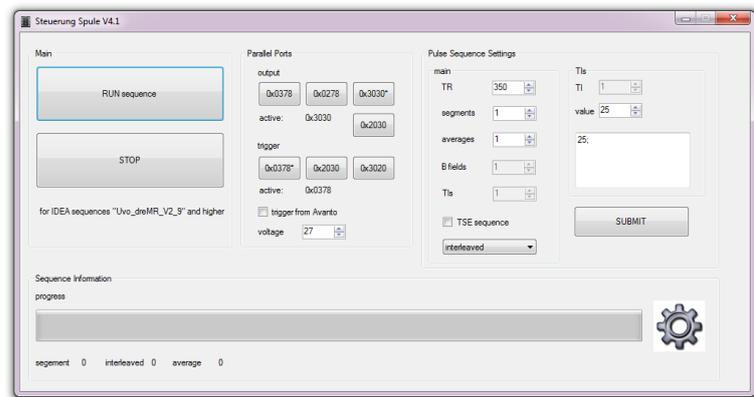


Abbildung 11.3.4: **Special-Reiter der Messsequenz.** Der Special-Reiter der Messsequenz beinhaltet alle speziellen Anpassungsmöglichkeiten der dreMR-Sequenz. Die wichtigsten sind hier aufgeführt:

- Fast Imaging # of echos: Wahl zwischen MSE und TSE Anzahl der Echos im MSE (bei TSE wird der Turbofaktor auf dem gewohnten Reiter eingestellt)
- interleaved: Option für verschachtelte Aufnahme
- SR type: Option für Sättigungsmethoden
- EC comp: Option für eDREAM
- play PE: Phasenkodierung an / aus (für 1D Messungen)
- segments to measure: Anzahl der zu messenden Segmente
- true # of lines: Anzahl der tatsächlich gemessenen Linien, kann von der eingestellten Anzahl abweichen



(a) Hierarchie der Ansteuerung



(b) Software zur Ansteuerung der Stromversorgung

Abbildung 11.3.5: **Ansteuerung der Stromversorgung.** (a) Der Scanner steuert über einen Triggerpuls die Software zur Ansteuerung der Stromversorgung. Sie erzeugt die Steuersignale für den Niederstrom-Kreis, welcher wiederum die Gate-Spannungen für den Starkstrom-Kreis bereitstellt. (b) Die Software zur Ansteuerung der Stromversorgung muss vom Benutzer mit allen Details zur Messsequenz versorgt werden. Sind alle Daten korrekt eingegeben, wartet sie auf die Triggerpulse vom Scanner und erzeugt dann die Offset-Pulse.

- (B) Der Surf-Plot stellt dieselben Daten wie in (A) dar und erlaubt eine bessere Beurteilung von SNR und CNR.
- (C) Die Box "image" erlaubt die Auswahl zwischen Bilder mit positivem / negativem Offset-Feld oder dem Subtraktionsbild (dreMR-Intensität). Die Option "mean" wählt zwischen der Darstellung einzelner Echos oder der Summe über mehrere Echos aus einem MSE Echozugs aus.
- (D) Die zwei Slider "frequency encoding phase" und "phase encoding phase" dienen der Nachverarbeitung der Wirbelströme (eDREAM Stufe 2) für Frequenz- und Phasenkodierrichtung. Die eingestellte Verschiebung wird rechts von ihnen in Bruchteilen von Pixeln und in Hz (über die Bandbreite) an-

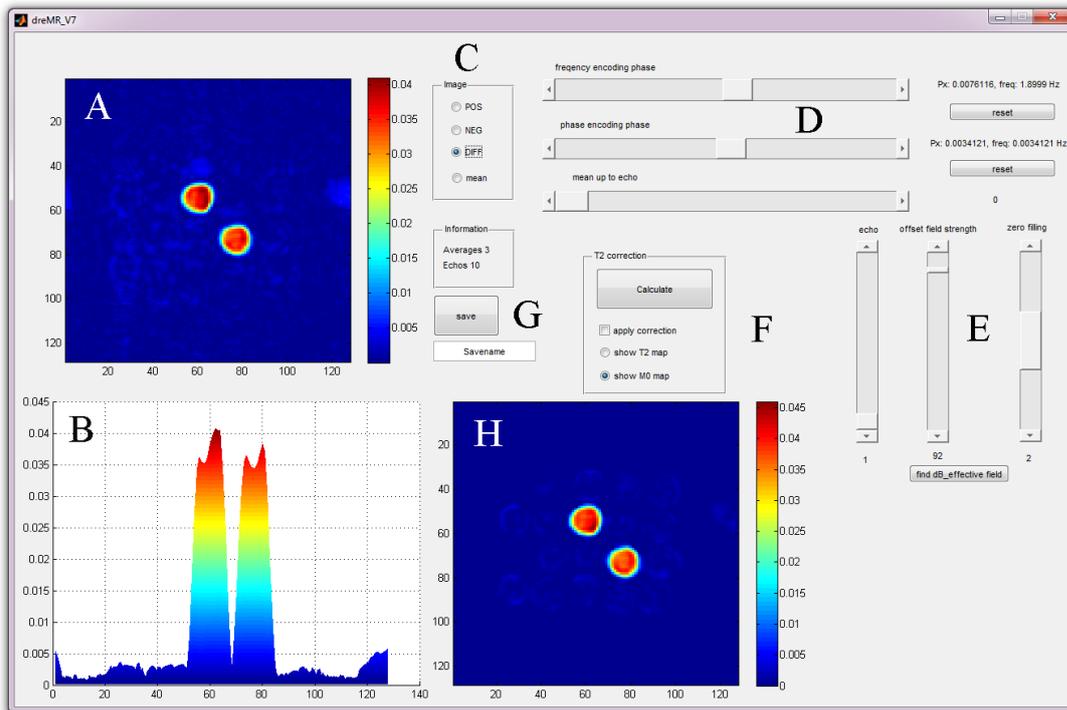


Abbildung 11.3.6: **Software zur Auswertung der Daten.** Die Software zur Auswertung der Daten wendet auf die gemessenen Daten alle Schritte an, die zur Berechnung der dreMR-Intensität führen. Dabei gliedert sich die Software in verschiedene Bereiche. (A) Fenster zur Anzeige der einzelnen Bildern bzw. der dreMR-Intensität. (B) Surf-Plot derselben Daten wie in (A). (C) Auswahl zwischen Bildern mit positivem / negativem Offset-Feld und dem Subtraktionsbild (dreMR-Intensität); die Option „mean“ wählt zwischen einzelnen Echos oder der Summe über mehrere Echos im Echozug aus. (D) Slider zur Nachverarbeitung der Wirbelströme (eDREAM Stufe 2) für Frequenz- und Phasenkodierrichtung; die Werte werden rechts davon in Bruchteilen von Pixeln und in Hz angegeben; der Slider „mean up to echo“ gibt an, bis zu welchem Echo die Daten in (A) und (B) ggf. gemittelt werden. (E) Slider zur Auswahl eines Echos, zum Einstellen des effektiven Offset-Feldes und zur Auswahl des zero-filling Faktors; mit dem Knopf „find dB_effective field“ kann das effektive Feld mittels eines ROIs über eine nicht dispersive Substanz bestimmt werden. (F) Steuerung der T_2 -Korrektur. (G) Speichern von Daten. (H) Anzeige von Daten für die T_2 -Korrektur, falls ein T_2 -Fit durchgeführt worden ist. Die gezeigten Daten können mit (C) ausgewählt werden.

gegeben. Der Slider “mean up to echo” gibt an, bis zu welchem Echo die Daten in (A) und (B) gemittelt werden, falls in (C) die Option “mean” aktiviert ist.

- (E) Der Slider “echo” wählt das Echo aus dem Echozug aus, für welches die Korrekturen (Verschiebung, Normierung) eingestellt werden. Falls in (C) die Option “mean” deaktiviert ist, dann zeigen (A) und (B) jeweils das hier eingestellte Echo an. Der Slider “offset field strength” stellt das effektive Offset-Feld (für das aktivierte Echo) ein. Beim Laden der Daten wird auf Basis von der eingelesenen Evolutionszeit nach Gleichung 4.5.3 ein Vorschlag berechnet. Falls im Bild eine nicht dispersive Substanz vorhanden ist, kann mittels des Knopfes “find dB_effective field” darin eine ROI bestimmt werden, in der das effektive Offset-Feld so bestimmt wird, dass die nicht dispersive Substanz durch die Normierung verschwindet. Der Slider “zero filling” dient zur Auswahl des zero-filling Faktors.
- (F) Die Box “T2 correction” dient zur T_2 Korrektur des MSE Echozuges. Mit dem Knopf “calculate” wird ein T_2 Fit der beiden Bilder (mit positivem und negativem Offset-Feld) durchgeführt. Die Berechnung erfolgt mittels einer in C# implementierten Routine, die aus der Datei “T2_fit.dll” geladen wird. Wird das Häkchen bei “apply correction” gesetzt, so werden alle Echos im MSE Echozug nach Gleichung 11.2.19 korrigiert. Die weiteren beiden Optionen erlauben es, die Resultate des Fits im Bild (H) darzustellen. Für welches Bild die Ergebnisse gezeigt werden, wird mit der Auswahl in (C) bestimmt.
- (G) Der Knopf dient zum Speichern aller Daten (inklusive aller Informationen über die Korrekturen)

unter dem darunter eingegeben Dateinamen.

(H) Das Fenster zeigt die Daten des T_2 Fits an, falls dieser ausgeführt wurde.

11.4 Anhang zu dreMR mit Kontrastmitteln

11.4.1 Erste Messungen

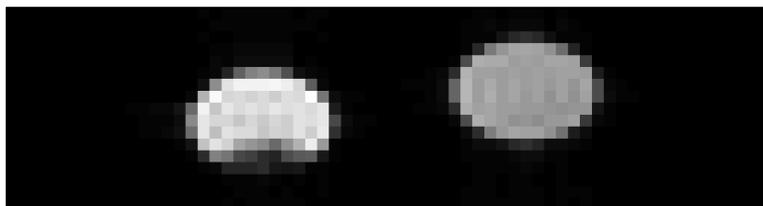
Das hier gezeigte Bild stellt eine der ersten dreMR Messungen mit dem gebauten Setup dar. Bei diesem Bild war die Sättigungsmethode noch nicht optimiert, es gab keine RF Filter in den Kabeln, das effektive Offset-Feld war noch nicht eingeführt und die eDREAM Wirbelstromkorrektur war noch nicht implementiert. Die Aufnahme¹¹ nutzte nur ein Spin Echo ohne Echozug und benötigte daher trotz sehr geringer Auflösung und extrem großer Schichtdicke ca. 28 Minuten.

Abbildung 11.4.1 (a) zeigt das Bild eines Phantoms mit positivem Offset-Feld. In der linken Probe befindet sich ein dispersives Kontrastmittel und in der rechten Probe eine nicht dispersive Substanz. Das Bild lässt visuell keine Artefakte oder Störungen erkennen, allerdings wird sich im dreMR-Bild zeigen, dass die Bildqualität noch deutlich zu gering ist.

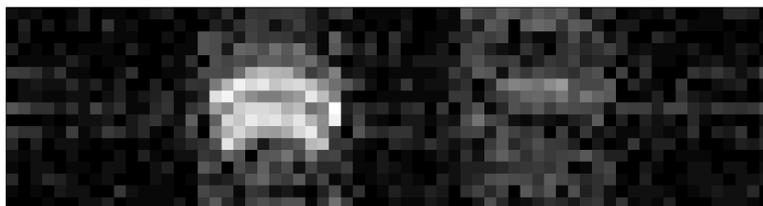
Die Grafik (b) zeigt das daraus berechnete dreMR-Bild. Die linke Probe mit dem dispersiven Kontrastmittel ist deutlich heller als die rechte, so dass sich ein Unterschied im Vergleich zum T_1 -Kontrast des Bildes in (a) ergibt. Es weist allerdings noch relativ viele RF Störungen (in horizontaler Richtung) und Artefakte (in vertikaler Richtung / Phasenkodierrichtung) auf. Weiterhin funktioniert die Normierung noch nicht perfekt, denn die rechte Probe müsste eigentlich verschwinden. Hier zeigt sich, dass im Allgemeinen die Bildqualität noch zu gering ist, um aussagekräftige dreMR-Bilder zu messen.

Alle folgenden Bilder in dieser Arbeit werden eine deutlich höhere Qualität aufweisen, weil sie mit entweder allen oder zumindest den meisten Verbesserungen wie eDREAM, effektivem Offset-Feld, RF-Filter in den Kabeln, MSE Echozug, optimierte Sättigung, etc. aufgenommen worden sind.

¹¹FOV $13,1 \times 45 \text{ mm}^2$, MT 17×64 , SD 12 mm, TR 6000 ms, TE 9,6 ms, AV 8, T_{evol} 340 ms, BW 220 Hz/px



(a) T_1 -gewichtetes Bild



(b) dreMR-Bild

Abbildung 11.4.1: **Erstes dreMR-Bild.** (a) T_1 -gewichtetes Bild eines Phantoms für die ersten dreMR-Messungen. Links befindet sich eine dispersive und rechts eine nicht dispersive Substanz. (b) Eines der ersten dreMR-Bilder, die mit dem dreMR-Setup aufgenommen worden sind. Man erkennt, dass die linke (dispersive) Probe deutlich heller ist als die rechte. Es gibt noch relativ viele RF Störungen und Artefakte. Weiterhin funktioniert die Normierung noch nicht perfekt, denn die rechte Probe müsste eigentlich verschwinden.

11.4.2 dreMR mit Kontrastmitteln und Compressed Sensing

Idee

Die Ergebnisse von dreMR-Messungen mit Kontrastmitteln sind in den meisten Fällen sehr sparse (d.h. es sind nur wenige Voxel von Null bzw. dem Rauschen verschieden). Abbildung 6.2.3 von dem Angiographie-Phantom zeigt ein Beispiel, bei dem dieses Phänomen besonders ausgeprägt ist. Da dreMR-Messungen häufig sehr zeitaufwendig sind, ergibt sich die Frage nach Möglichkeiten zur Verkürzung der Messzeit bei geringen Qualitätseinbußen in den Bildern. Compressed Sensing (CS) ist bei Daten mit großer Sparsität eine Möglichkeit genau dieses zu erreichen. Die grundlegende Idee hinter CS ist, dass bei der Bildrekonstruktion die Vorinformation über die Sparsität der Daten genutzt wird [24, 69]. Hierdurch wird es möglich, nicht vollständig aufgenommene k -Räume fast fehlerfrei zu rekonstruieren.

Problem: Sparsität nach Subtraktion

Der CS Algorithmus füllt in einem unterabgetasteten k -Raum die fehlenden Daten auf, so dass der volle k -Raum rekonstruiert werden kann. Dafür muss der k -Raum mittels einer linearen Transformation als ein sparser Datensatz dargestellt werden können. Im Falle von dreMR mit Kontrastmitteln ist diese Transformation die Fourier Transformation, da bereits der Bildraum sehr sparse ist.

Das Problem bei der Anwendung von CS ergibt daraus, dass bei der dreMR-Methode nicht die Bilder mit positivem und negativem Offset-Feld, sondern nur deren Differenz sparse ist. Betrachtet man z.B. beim Angiographie-Phantom in Abbildung 6.2.3 das Bild mit positivem Offset-Feld (a), so gibt es hier nur wenige Stellen im Phantom, die nicht Null sind, wogegen im dreMR-Bild (b) nur sehr wenige Stellen vom Rauschen verschieden sind. Dieses bedeutet, dass der CS Algorithmus nicht auf die Einzelbilder, sondern auf den Datensatz des Differenzbildes angewendet werden muss.

Bei der Auswertung der gemessenen dreMR-Daten sind folgende Schritte zur Berechnung der dreMR-Intensität nötig: 1. Normierung, 2. Fourier Transformation vom k -Raum in den Bildraum und 3. Subtraktion. Hier gibt es keinen k -Raum vom sparsen Bild, da die Fourier Transformation vor der Subtraktion stattfindet. Grundsätzlich können die beiden Schritte vertauscht werden, da sie lineare Transformationen sind. In der Theorie kann die Auswertung daher wie folgt aussehen: 1. Normierung, 2. Subtraktion und 3. Fourier Transformation, so dass man einen k -Raum vom sparsen Bild erhält.

In der Praxis funktioniert dieses nicht, da vor der Subtraktion ein Absolutbetrag gebildet wird und die Reihenfolge daher 1. Normierung, 2. Fourier Transformation, 3. Absolutbetrag und 4. Subtraktion ist. Das Bilden des Absolutbetrages ist aber keine lineare Transformation (es geht die Information über die Phase verloren), so dass nun das Ändern der Reihenfolge nicht mehr möglich ist. Das Vertauschen der Schritte geht nur, wenn die Bilder komplex voneinander subtrahiert werden. Hier hat aber Abschnitt 11.2.1 gezeigt, dass dieses zu keinen artefaktfreien dreMR-Bildern führt.

Durch die Notwendigkeit, den Absolutbetrag vor der Subtraktion zu erstellen, kann kein k -Raum von dem sparsen dreMR-Bild erstellt werden, bevor es nicht komplett rekonstruiert wurde. Dieses geht aber natürlich nicht, bevor die unterabgetasteten Linien in den k -Räumen aufgefüllt worden sind. Es ergibt sich eine Situation, in der beide Aktionen — Berechnung der dreMR-Intensität und CS Algorithmus — gegenseitig voneinander abhängen und nicht nacheinander ausgeführt werden können. Dieses macht die Kombination unmöglich.

Mögliche Lösung

Eine mögliche Lösung dieses Problems ist es, die nichtlinearen Effekte des Absolutbetrages so weit wie möglich zu minimieren. Ob und wie gut dieses funktioniert, hängt davon ab, wie viel Struktur die relative Phase (siehe Abschnitt 11.2.1) zwischen den Bildern mit positivem und negativem Offset-Feld besitzt. Es soll zuerst verdeutlicht werden, warum das Bilden des Absolutbetrages ein Problem darstellt. Hierzu betrachte man ein komplexes Bild z . Die Intensitätswerte der einzelnen Bildpunkte seien

$$z(x, y) = a(x, y) \cdot e^{i\phi(x, y)} \quad (11.4.1)$$

wobei die Magnitude $a(x, y)$ und die Phase $\phi(x, y)$ explizit vom Ort abhängen. Das Bilden des Absolutbetrages kann man wie folgt beschreiben

$$\text{abs}[z(x, y)] = z(x, y) \cdot e^{-i\phi(x, y)} \quad (11.4.2)$$

Es ist also das Bild $z(x, y)$ multipliziert mit dem imaginären Exponenten seiner negativen Phase.

Der k -Raum des Bildes z sieht wie folgt aus

$$k_z(x, y) = \mathcal{F}(z(x, y)) \quad (11.4.3)$$

und der k -Raum des Absolutbetrages des Bildes z

$$\begin{aligned} k_{z,\text{abs}}(x, y) &= \mathcal{F}(\text{abs}[z(x, y)]) \\ &= \mathcal{F}\left(z(x, y) \cdot e^{-i\phi(x, y)}\right) \\ &= \mathcal{F}(z(x, y)) * \mathcal{F}\left(e^{-i\phi(x, y)}\right) \\ &= k_z(x, y) * \mathcal{F}\left(e^{-i\phi(x, y)}\right) \end{aligned} \quad (11.4.4)$$

Es ist der k -Raum des komplexen Bildes z gefaltet mit der Fourier Transformierten des Korrekturfaktors $e^{-i\phi(x, y)}$. Diese ist aber bei einer relativen Phase mit Struktur kein Delta-Peak, sondern eine Verteilung, die breiter als ein Voxel ist. Aus diesem Grund vermischen im k -Raum bei dem Bilden des Absolutbetrages die Daten der einzelnen k -Raum Punkte. Wird ein k -Raum unterabgetastet, so dass einige Zeilen in Phasenkodierrichtung fehlen, dann wird beim Bilden des Absolutbetrages Information aus den aufgenommenen Punkten in die fehlenden Punkte und andersherum übertragen.

Als möglich Lösung des Problems kann folgendes Vorgehen ausprobiert werden:

1. Aufnahme eines dreMR-Datensatzes mit Undersampling, wobei jedoch die Mitte des k -Raumes voll aufgenommen wird
2. Bestimmung niedrig aufgelöster Phasenbilder für die Daten mit Hilfe der voll aufgenommenen Mittem der k -Räume
3. Korrektur der k -Räume mittels der niedrig aufgelösten Phasenbilder, so dass sie eine möglichst kleine Phase aufweisen (hierbei ergeben sich von Null verschiedene Werte für die fehlenden k -Raum-Zeilen)
4. Maskierung der k -Räume mit dem Undersampling-Schema, so dass nicht aufgenommene Daten Null sind (hier werden Daten verworfen)
5. Korrektur der k -Räume mittels Bildens des Absolutbetrages im Bildraum, so dass die Phase komplett eliminiert wird (hierbei ergeben sich wieder von Null verschiedene Werte für die fehlenden k -Raum-Zeilen)
6. erneute Maskierung der k -Räume mit dem Undersampling-Schema, so dass nicht aufgenommene Daten Null sind (hier werden Daten verworfen)
7. Subtraktion der k -Räume von positivem und negativem Offset-Feld

Auf diesen Datensatz kann der CS Algorithmus angewendet werden.

Messung mit Angiographie-Phantom

Der vorgestellte Weg zur Kombination von dreMR und CS wurde am Angiographie-Phantom ausprobiert. Dazu wurde ein dreMR-Datensatz¹² mit 136 Phasenkodierschritten voll aufgenommen. Dieser könnte

¹²FOV $42,5 \times 85 \text{ mm}^2$, MT 136×272 , SD 4 mm, TR 2700 ms, TE 10,9 ms, AV 28, T_{evol} 330 ms, ΔB_{eff} 86,2 mT, BW 242 Hz/px

retrospektiv durch eine Maskierung zu einem Datensatz mit Undersampling umgewandelt werden. Die Prozessierung der Daten mit dem CS Algorithmus wurde von Herrn André Fischer durchgeführt.

Zuerst wurde ein dreMR-Bild vom dem vollen Datensatz erstellt (mit Absolutbeträgen vor der Subtraktion) und dient als Referenz. Es ist in Abbildung 11.4.2 (a) zu sehen. Zum Vergleich wurde ebenfalls ein dreMR-Bild mit komplexer Subtraktion aus dem vollen Datensatz erstellt. Dieses ist in (b) zu sehen und zeigt starke Artefakte. Mit diesem Datensatz könnte zwar problemlos CS betrieben werden, allerdings ist es unsinnig die Methode ein stark artefaktbehaftetes Bild rekonstruieren zu lassen. Des Weiteren ist dieses dreMR-Bild auch weit weniger sparse als das Referenzbild in (a).

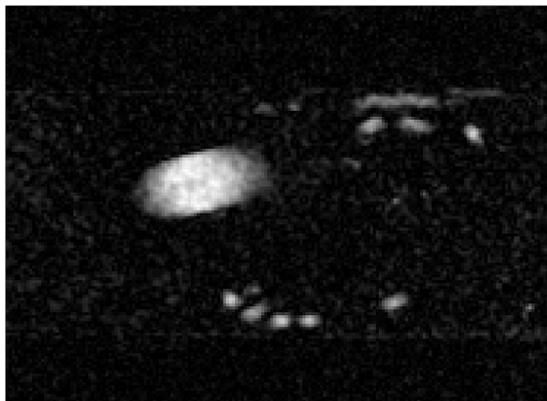
Aus dem Referenzbild (das keine Phase aufweist) wurde mit der Fourier Transformation ein „perfekter“ k -Raum erstellt. Dieser spiegelt den Fall wieder dass es zwischen den Bildern mit positivem und negativem Offset-Feld keine relative Phase gibt. Er kann ohne weitere Schritte maskiert werden und dient als Anhaltspunkt, wie gut CS mit dreMR funktionieren würde, falls es das oben beschriebene Problem nicht gäbe. Bei der Maskierung wurde die mittleren 30% des k -Raums voll erhalten und der Rest des k -Raumes mit den Undersampling-Faktoren 1,8 und 3,3 zufällig verworfen. Dann wurde der CS Algorithmus benutzt, um die Daten wieder aufzufüllen. Die Grafiken (c) und (e) zeigen die rekonstruierten Bilder für den „perfekten“ k -Raum. Man erkennt in beiden Bildern, dass die Strukturen etwas unschärfer werden, aber alle wichtigen Strukturen noch zu erkennen sind. Wichtig ist, dass es gibt keine Regionen mit falsch positiver Intensität gibt.

Für den Test unter realen Bedingungen wurden die aufgenommenen k -Räume von positivem und negativem Offset-Feld einzeln maskiert. Die Masken enthielten wieder die mittleren 30% des k -Raumes voll und haben außen Undersampling-Faktoren von 1,8 und 3,3. Mit dem oben beschriebenen Verfahren wurden die Daten um ihre Phase bereinigt. Anschließend wurden die k -Räume subtrahiert und wieder der CS Algorithmus angewendet. Die Ergebnisse sind in Grafiken (d) und (f) zu sehen. Die Pfeile in beiden Bildern markieren Stellen, an denen sicher vorhandenes dreMR-Signal nicht mehr eindeutig zu erkennen ist oder an denen falsch positives Signal entstanden ist. Zusätzlich fällt auf, dass der CS Algorithmus dazu neigt, horizontale und vertikale Kanten einzuführen.

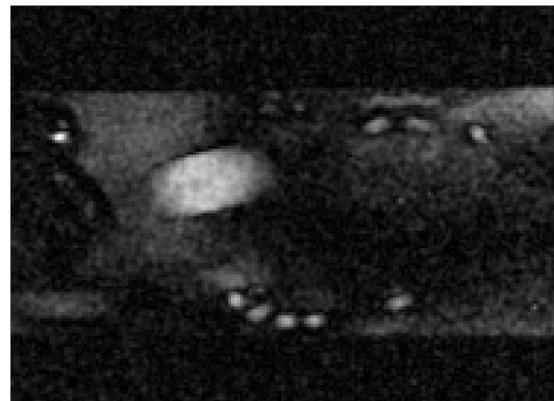
Fazit

Als Fazit lässt sich ziehen, dass die Verbindung von dreMR und CS bei „perfekten“ Ausgangsdaten ohne relative Phase funktioniert. Bei der gegebenen Matrixgröße und dem vorhandenen SNR kann ein Undersampling-Faktor von 2 – 3 gewählt werden. Höheres Undersampling hat keine brauchbaren Ergebnisse ergeben. Hier zeigt sich, dass die Begleitumstände von dreMR-Messungen — kleine Matrixgrößen, 2D Messungen und eher geringes SNR — nicht die optimalen Voraussetzungen für CS schaffen.

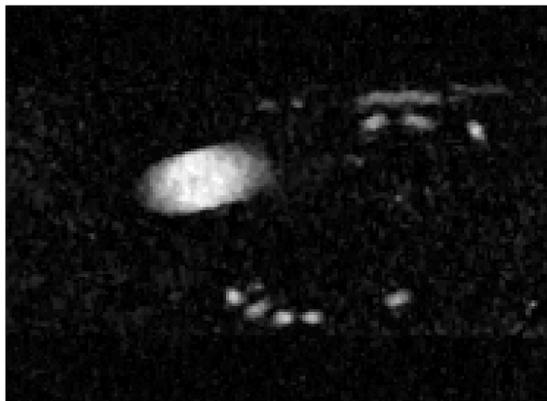
Bei der Verwendung von realen Daten haben sich selbst kleine Undersampling-Faktoren schon als problematisch erwiesen. Hier muss grundsätzlich in Frage gestellt werden, ob sich CS lohnt. Das größte Problem ist, dass es Stellen mit falsch positiver Intensität und Stellen mit verschwindender Intensität gibt, die die Interpretation der dreMR-Bilder stark verfälschen.



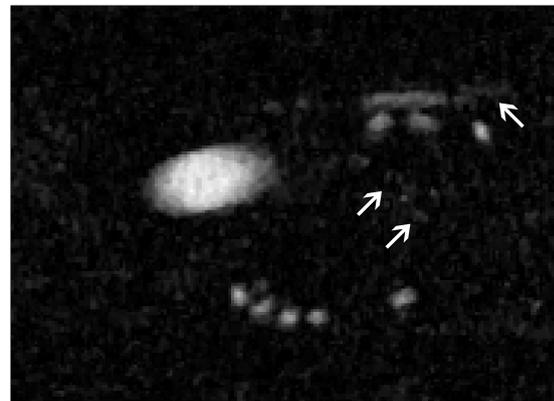
(a) dreMR-Referenz



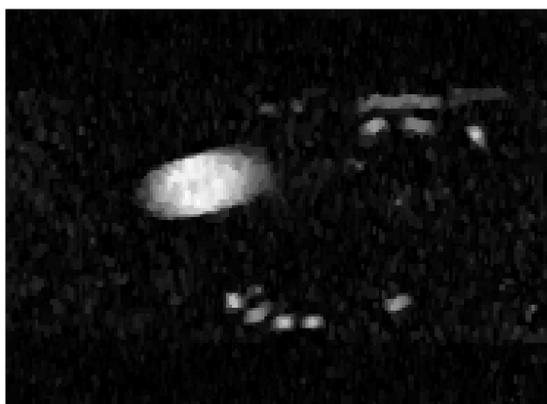
(b) dreMR mit komplexer Subtraktion



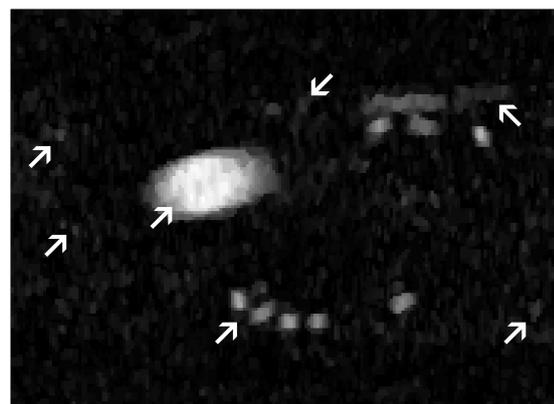
(c) perfekte Daten mit US Faktor 1,8



(d) reale Daten mit US Faktor 1,8



(e) perfekte Daten mit US Faktor 3,3



(f) reale Daten mit US Faktor 3,3

Abbildung 11.4.2: **Compressed Sensing**. (a) Das Referenzbild ist ohne CS rekonstruiert. (b) Das dreMR-Bild mit komplexer Subtraktion ohne CS zeigt starke Artefakte. (c) CS mit „perfekten“ Daten und Undersampling (US) Faktor 1,8. (d) CS mit realen Daten und Undersampling (US) Faktor 1,8. (e) CS mit „perfekten“ Daten und Undersampling (US) Faktor 3,3. (f) CS mit realen Daten und Undersampling (US) Faktor 3,3. Die Pfeile markieren Stellen mit besonders großen Unterschieden.

Danksagung

Im Anschluss möchte ich all denen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, ganz herzlich danken:

- Prof. Dr. Peter Jakob für die Themenstellung, die Betreuung meiner Arbeit und vor allem für die vielen fruchtbaren Diskussionen über die Ergebnisse und die Marschrichtung von dreMR
- Dr. Karl-Heinz Hiller für die Finanzierung der Arbeit und die Hilfe bei der Interpretation aller biologischen Ergebnisse
- Dr. Martin Blaimer für seine Vorüberlegungen auf dem Gebiet und seine große Hilfe bei Fragen und Problemen
- Dr. Florian Fidler für seine Unterstützung bei Design und Bau der Hardware und seine vielen Anregungen
- Dr. Felix Breuer für die Unterstützung bei der Erstellung neuer Sequenzen
- Sabine Voll für ihre unermüdliche Hilfe bei allen Tiermessungen und auch bei allen sonstigen Belangen
- Steffen Lothar für die extrem fruchtbare Zusammenarbeit und seine immerwährende Bereitschaft, über Probleme zu diskutieren
- Ralf Kartäusch, Steffen Lothar, Markus Düring, Daniel Gensler, Stefan Wintzheimer und Michael Ledwig für die ganzen Gespräche über MR und auch nicht-MR Themen
- Arne Grünewald für seine große Hilfe als Diplomand auf dem Gebiet der quantitativen Messungen
- Philipp Kagerbauer für seine Hilfe bei Tiermessungen
- André Fischer für die Durchführung der CS-Auswertung der Daten
- Stephanie Weibel für die Bereitstellung von Mäusen für die Tiermessungen
- Jamu Alford, Chad Harris, David Lurie, Silvio Aime und Brian Rutt für die vielen Diskussionen über dreMR
- Thomas Basse-Lüsebrink für die vielen netten Diskussionen
- Thomas Kampf für seine Hilfe, immer wenn es theoretisch wurde
- Dr. Philipp Mörchel für unsere interessanten Gespräche im Büro
- Eberhard Munz und Andreas Hopfgartner für die wunderschönen Stunden, in denen wir Filmgeschichte geschrieben haben
- Alexander Gotschy für die Möglichkeit, einmal über den Tellerrand von dreMR hinaus zuschauen
- der ganzen EP5 für die große, allgemeine Hilfsbereitschaft und ein sehr angenehmes Arbeitsklima
- meiner Schwester und meinen Eltern für ihre große Unterstützung und die Gelegenheit, meine Arbeit aus dem Blickpunkt eines Nicht-Physikers zu betrachten

Eigene Veröffentlichungen

Journal-Veröffentlichungen

- Hoelscher UC, Jakob PM (2012), Eddy Current Compensation for Delta Relaxation Enhanced MR by Dynamic Reference Phase Modulation, Magn. Reson. Mater. Phy, DOI 10.1007/s10334-012-0335-6
- Hoelscher UC et al. (2012), Quantification and Localization of Contrast Agents using Delta Relaxation Enhanced Magnetic Resonance at 1.5 T, Magn. Reson. Mater. Phy, 25(3), 223-231
- Hölscher UC, Clow SD, Weinacht T (2009), Ultrafast atomic phase modulation, Phys. Rev. A, 80(1), 11812-4
- Clow SD, Hölscher UC, Weinacht T (2009), Achieving 'perfect' molecular discrimination via coherent control and stimulated emission, New Journal of Physics, 11, 115007-11
- Lothar S et al. (2013), 3D Gradient System for two B₀ Field Directions in Earth Field MRI, Magn. Reson. Mater. Phy, DOI 10.1007/s10334-013-0376-5

Vorträge

- Eddy Current Compensation for Delta Relaxation Enhanced MR by Dynamic Reference Phase Modulation (2012), ESMRMB 29th Annual Scientific Meeting, PN218 - 1. Platz des Young Investigator Awards
- Effective and Flexible Eddy Current Compensation for Delta Relaxation Enhanced MR Imaging (2012), ISMRM 20th Annual Meeting, PN2758
- Combining Fast Field-Cycling and Magnetic Resonance Imaging (2011), 7th Conference on Field Cycling NMR Relaxometry, O25

Konferenz-Beiträge

- Hoelscher UC et al. (2012), Relaxation Dispersion Contrast of Tissue at 1.5 T, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med, 20, 3466
- Hoelscher UC et al. (2011), Reference free Localization and Quantification of Contrast Agents using Relaxivity Dispersion at 1.5T, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med, 19, 2734
- Hoelscher UC et al. (2011), Localization and Quantification of Contrast Agents using FFC MRI at 1.5 T, 7th conference on Field Cycling NRM Relaxometry, P2
- Hoelscher UC et al. (2010), Unambiguous Localization of Contrast Agents via B_0 -Field-Cycling, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med., 18, 4939

Konferenz-Beiträge als Zweitautor

- Gotschy A et al. (2012), Multikanal B_1^+ -Phasen und -Magnituden-Mapping mittels einer Bloch-Siegert-BURST Sequenz, 14. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM, G1 - 1. Platz des Gorterpreises

- Lothar S et al. (2012), 3D Gradient System for two B_0 Field Directions by using Concomitant Fields in Earth Field MRI, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med, 20, 2592
- Gotschy A et al. (2012), Rapid and low SAR B_1 -Mapping using a BURST-based Bloch-Siegert-Shift Sequence, Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med, 20, 1732
- Lothar S et al. (2011), Optimized Adiabatic and Nonadiabatic Field-Cycling Control Circuit for Prepolarized Earth Field NMR, ICMRM Proceedings, P97
- Lothar S et al. (2011), Portable Earth Field Imager and field-cycling activities, 7th conference on Field Cycling NRM Relaxometry, O22

Ehrenwörtliche Erklärung

Ehrenwörtliche Erklärung gemäß §5 Absatz 2 Ziffern 2 und 5 der Promotionsordnung der Fakultät für Physik und Astronomie der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg vom 22. September 2003.

Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich die Dissertation selbständig und ohne fremde Hilfe angefertigt und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel, d.h. insbesondere auch nicht die Hilfe eines kommerziellen Promotionsberaters, benutzt habe. Alle Ausführungen, die wörtlich oder sinngemäß übernommen wurden, sind als solche gekennzeichnet. Die Dissertation wurde bisher weder vollständig noch teilweise einer anderen Hochschule mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erwerben, vorgelegt. Am 21. August 2008 wurde mir von der State University of New York (SUNY) at Stony Brook der akademische Grad „Master of Arts in Physics“ verliehen. Weitere akademische Grade habe ich weder erworben noch versucht zu erwerben.

Erlangen, 12.8.2013

Uvo Christoph Hölscher