

# $T_1$ und $T_2^*$ -Quantifizierung in der menschlichen Lunge

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



vorgelegt von  
**Simon Triphan**  
aus Werneck

Würzburg 2015

Eingereicht am: 3. Dezember 2015  
bei der Fakultät für Physik und Astronomie

1. Gutachter: Peter Jakob
  2. Gutachter: Wolfgang Bauer
- der Dissertation

Vorsitzende(r) Friedrich Reinert

1. Prüfer: Peter Jakob
  2. Prüfer: Wolfgang Bauer
  3. Prüfer: Haye Hinrichsen
- im Promotionskolloquium

Tag des Promotionskolloquiums: 5. Oktober 2016

Doktorurkunde ausgehändigt am: .....

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen der MR-Bildgebung</b>	<b>8</b>
2.1	Kernspins	8
2.2	Hochfrequenzanregung	9
2.3	$T_1$ -Relaxation	9
2.4	$T_2^*$ -Relaxation	11
2.5	Schichtkodierung und Hochfrequenzpulse	12
2.6	Bildgebung mit MR	13
2.6.1	Ortskodierung und der k-Raum	14
2.6.2	Symmetrie der Auslese	16
2.6.3	Spoiler und Dephasiergradienten	17
2.7	Radiale Bildgebung	17
2.8	dc-Gating	18
<b>3</b>	<b>Physiologische und MR-Eigenschaften der Lunge</b>	<b>20</b>
3.1	Anatomie der Lunge	20
3.2	COPD, Lungenkrankheiten	23
3.3	Entwicklung der funktionellen Lungen-MRT	24
3.4	$T_1$ im Lungenparenchym	26
3.4.1	$T_1$ unter Sauerstoffeinfluss	27
3.5	$T_2^*$ im Lungenparenchym	29
3.5.1	$T_2^*$ unter Sauerstoffeinfluss	32
<b>4</b>	<b>Optimierte <math>T_1</math>-Quantifizierung in der Lunge</b>	<b>33</b>
4.1	Inversion Recovery (IR) SnapShot FLASH	33
4.1.1	Inversion Recovery	33
4.1.2	Studienaufbau und Sequenzparameter	35
4.1.3	Ergebnisse: Patientenmessungen	36
4.1.4	Phantommessungen	37
4.1.5	Ergebnisse: Phantommessungen	39
4.1.6	Diskussion	39
4.2	$T_1$ -mapping mittels radialem IR-FLASH	40

4.2.1	Aufnahmeschema . . . . .	42
4.2.2	Sliding window Rekonstruktion und KWIC-Filter . . . . .	46
4.2.3	Korrektur des dc-Signals für Inversion Recovery . . . . .	47
4.2.4	Sequenzparameter . . . . .	49
4.2.5	Ergebnisse . . . . .	50
4.2.6	Diskussion . . . . .	51
<b>5</b>	<b>2D UTE zur <math>T_2^*</math>-Quantifizierung in der Lunge</b>	<b>55</b>
5.1	UTE-Sequenzen . . . . .	55
5.1.1	Halbpulse . . . . .	56
5.1.2	VERSE-Pulse . . . . .	58
5.1.3	Schichtprofilmessungen . . . . .	60
5.1.4	Rampensampling und Trajektorienmessung . . . . .	61
5.2	$T_2^*$ -Quantifizierung . . . . .	64
5.2.1	$T_2^*$ -Messung mittels Multigradientenecho . . . . .	64
5.2.2	Parameter für die 2D UTE Messung . . . . .	65
5.2.3	Ergebnisse . . . . .	65
5.2.4	Dynamische $T_2^*$ -Messung . . . . .	66
5.2.5	Diskussion . . . . .	69
<b>6</b>	<b>Kompartimentverhalten von <math>T_1</math> und <math>T_2^*</math></b>	<b>72</b>
6.1	Kombinierte $T_1$ und $T_2^*$ -Quantifizierung mit 2D-UTE . . . . .	72
6.1.1	Sequenzparameter . . . . .	73
6.1.2	Ergebnisse . . . . .	73
6.1.3	Diskussion . . . . .	76
6.2	$TE$ -Abhängigkeit des beobachteten $T_1$ . . . . .	78
6.2.1	Erweitertes Kompartimentmodell . . . . .	78
6.2.2	Datenauswertung und Parameterfits . . . . .	79
6.2.3	Ergebnisse . . . . .	80
6.2.4	Abhängigkeit des gemessenen $T_2^*$ von $T_1$ -Gewichtung . . . . .	84
6.2.5	Diskussion . . . . .	86
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>89</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>93</b>

---

# 1 Einleitung

Lungenkrankheiten gehören in den westlichen Industrieländern zu den häufigsten Todesursachen: Lungenkrebs ist mit 1.6 Millionen Todesfällen in 2012 [Mor14] global eine der häufigsten Todesursachen, insbesondere in den wohlhabenden Industrienationen: In Europa ist Lungenkrebs die häufigste Todesursache unter den Krebserkrankungen mit ca. 350000 Fällen in 2012. Chronische Lungenerkrankungen tragen ebenfalls deutlich zur Sterblichkeit bei: Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) führte 2010 zu insgesamt 2.8 Million Todesfällen, was in diesem Jahr der dritthäufigsten Todesursache weltweit entspricht [Bur15].

Während zur Behandlung von Krebs erfolgreiche Früherkennung für einen Heilerfolg essentiell ist, sind für die Behandlung chronischer Erkrankungen therapiebegleitende Untersuchungen nötig. Die üblichen Herangehensweisen stützen sich dabei vor allem auf die Spirometrie zur Lungenfunktionsmessung: Dabei werden Größen wie die FEV1 (Forced Expiratory Volume in 1 second, Einsekundenkapazität) oder VC (Vital Capacity, Vitalkapazität) bestimmt. Allerdings hängen diese nicht nur stark von der Mitarbeit des Patienten ab, sondern liefern stets auch nur globale Werte für die gesamte Lunge. Eine weniger von der Mitarbeit beeinflusste Untersuchungsmöglichkeit ist die Ganzkörper- oder Bodyplethysmographie, die aber ebenfalls nur Werte für die ganze Lunge bestimmen kann.

Um tatsächlich lokale Informationen zur Lungenfunktion zu gewinnen, sind also bildgebende Verfahren nötig: Dazu werden die Szintigraphie, bei der der Zerfall radioaktiver Marker in der Lunge detektiert wird und vor allem die CT (Computertomographie) verwendet. Da bei der CT die Abschwächung von Röntgenstrahlen im Körper benutzt wird, um aus Messungen mit vielen Positionen und Richtungen ein dreidimensionales Bild zu erzeugen, ist diese allerdings, so wie die Szintigraphie auch, mit einer Strahlenbelastung verbunden. Dies macht die Verwendung dieser Methoden für Verlaufsmessungen, um eine Therapie zu beobachten, weniger geeignet.

Es ist also interessant, sowohl die Morphologie der Lunge als auch deren ortsabhängige Funktion zu betrachten. Die MRT (Magnetresonanztomographie) bietet sich hierbei an, um eine öfters wiederholbare Messung zu erreichen, da keine ionisierende Strahlung eingesetzt wird. Aufgrund der physikalischen Eigenschaften der Lunge ist die Anwendung der MRT dort zwar besonders schwierig, aber verschiedene

Methoden wurden entwickelt, um diese auszugleichen [Ber91a; Ber91b; May92]. Das Potential der MRT zur Lungenbildgebung liegt aber vor allem in der funktionellen Bildgebung: Dynamische Kontrastmitteluntersuchungen erlauben die Messung der lokalen Perfusion [Kor96]. Allerdings können Kontrastmittel bei Patienten, die dagegen allergisch sind oder deren Nierenfunktionen gestört ist, nur eingeschränkt eingesetzt werden. Es wurden daher mit Arterial Spin Labelling und Fourier Decomposition auch Methoden entwickelt, die eine solche Untersuchung ohne Kontrastmittel erlauben.

Während die kontrastmittelgestützte Perfusionsmessung die verbreitetste Methode zur funktionellen Lungen-MRT ist, erlaubt sie nur indirekte Rückschlüsse auf die Ventilation der Lunge. Allerdings wurde mit der sauerstoffverstärkten Bildgebung (oxygen enhanced lung imaging) eine Möglichkeit gefunden, die Sauerstoffaufnahme in der Lunge direkt abzubilden: Da eine erhöhte Konzentration von Sauerstoff im Atemgas die  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Relaxationszeiten in der Lunge reduziert [Ede96; Jak01; Pra05], lässt er sich darüber sichtbar machen. Im Zuge der Entwicklung von Methoden, um diese Parameter zu quantifizieren, stellte sich dabei heraus, dass diese auch unabhängig von der Sauerstoffkonzentration diagnostische Informationen liefern können [Jak04; Job14].

In dieser Arbeit soll nun die Möglichkeit, die Quantifizierung von  $T_1$  und  $T_2^*$  in der Lunge auf deren besondere Eigenschaften hin zu optimieren, betrachtet werden: Hierbei wird mit dc-Gating [Spr90] eine Methode benutzt, um mit Hilfe des MR-Signals selbst Parameterkarten aus freier Atmung rekonstruieren zu können und damit gleichzeitig längere Messzeiten als während eines Atemanhalts zu erlauben. Die Erweiterung der Inversion Recovery SnapShot FLASH Messung [Dei92] zur  $T_1$ -Quantifizierung für eine radiale Aufnahme unter freier Atmung wird in Abschnitt 4 beschrieben.

Um die besonders kurzen  $T_2^*$ -Zeiten im Lungenparenchym auszugleichen und besser bestimmen zu können, wird eine auf 2D-UTE Implementierung basierende Methode entwickelt. Abschnitt 5 beschäftigt sich mit der Implementation der 2D-UTE und den damit durchgeführten  $T_2^*$ -Messungen.

---

Schließlich wird in dieser Arbeit betrachtet, wie die durch die hier entwickelten Methoden gemessenen und in der Literatur zuvor dokumentierten  $T_1$ -Zeiten zustandekommen. Die Zusammensetzung und die Struktur des Lungenparenchyms führt effektiv zu einem effektiven  $T_1$ . Das sichtbare  $T_1$  hängt daher von der Echozeit ab, bei der es gemessen wird, da der Beitrag der verschiedenen Kompartimente des Gewebes von der Echozeit abhängen. In Abschnitt 6 wird die Zusammenführung der zuvor beschriebenen Methoden zu einer kombinierten Messung von  $T_1$  und  $T_2^*$  sowie die Untersuchung dieser Echozeitabhängigkeit des gemessenen  $T_1$  beschrieben.

## 2 Grundlagen der MR-Bildgebung

Da sich diese Arbeit hauptsächlich mit der optimierten Messung von  $T_1$  und  $T_2^*$  sowie deren Nutzung zur funktionellen Bildgebung befasst, beschränkt sich das folgende Kapitel auf die dafür notwendigen Grundlagen. Für eine umfassende Beschreibung der Grundlagen und Theorie der Magnetresonanztomographie (MRT) sei auf [Bro14] und [Lev01] verwiesen.

### 2.1 Kernspins

Die MRT beschäftigt sich mit der Detektion atomarer Kernspins, wobei hier ausschließlich Wasserstoffkerne, also **Protonen**, relevant sind. Diese Spins haben jeweils magnetische Momente, die sich bei einer Anzahl von Spins vektoriell zu einer makroskopischen **Magnetisierung**  $\vec{M}$  addieren.

Ähnlich wie ein Kreisel im Gravitationsfeld der Erde präzediert die Magnetisierung um die Richtung des magnetischen Hintergrundfelds  $\vec{B}_0$  (siehe Abb. 1a), wenn sie nicht exakt parallel dazu ausgerichtet ist. Die Resonanz in der MRT bezieht sich nun auf die Präzessionsfrequenz  $f_L$ , die **Larmorfrequenz**:

$$f_L = \frac{\gamma}{2\pi} \cdot B_0 \quad (1)$$

Diese ist proportional zur Amplitude von  $B_0$  am Ort des Spins, wobei der Proportionalitätsfaktor  $\gamma = 2\pi \cdot 42.576 \text{ MHzT}^{-1}$  als **gyromagnetisches Verhältnis** bezeichnet wird. Die Richtung von  $\vec{B}_0$  wird im Folgenden mit  $z$  identifiziert.

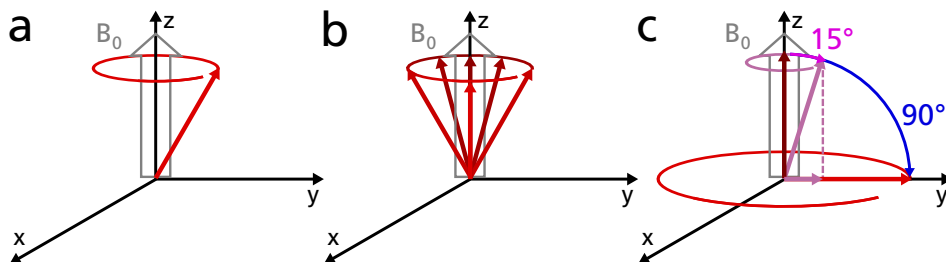


Abbildung 1: Präzession (a), Phasenverteilung (b) und Hochfrequenzanregung (c) eines Magnetisierungsvektors in einem Hintergrundfeld  $B_0$ .



Entgegengesetzt ausgerichtete Magnetisierungsvektoren heben sich gegenseitig auf. Da im thermischen Gleichgewicht die Präzessionsphasen von Spins mit ansonsten gleichem  $f_L$  statistisch verteilt sind, hat die Gesamtmagnetisierung im ungestörten Zustand keine  $M_{x,y}$ -Komponente senkrecht zu  $z$ , d.h. in der  $x, y$ -Ebene (Abb. 1b). Da jedoch die Ausrichtung parallel zu  $\vec{B}_0$  energetisch günstiger ist als entgegengesetzt, besteht eine Nettomagnetisierung  $M_z > 0$ .

## 2.2 Hochfrequenzanregung

Atomkerne sind zwar quantenmechanische Objekte, aber innerhalb der in der MRT relevanten Energieskalen und großen Spinanzahlen ist eine klassische Betrachtung von Ensembles von Isochromaten, d.h. Spins mit der gleichen Larmorfrequenz, in der Regel ausreichend. Im Folgenden beschränkt sich die Diskussion daher auf Magnetisierungsvektoren, die jeweils ein solches Ensemble darstellen.

Die Spinmagnetisierung wird dann erst messbar, wenn sie in die  $x, y$ -Ebene gedreht wird, da die Präzession dann eine Spannung in Empfangsspulen induzieren kann. Einen  $M_{x,y}$ -Anteil erzeugt man üblicherweise durch **Hochfrequenzpulse**, mit der Resonanzfrequenz rotierende magnetische Wechselfelder  $B_1$ .

Wie weit die Magnetisierung durch die Anregung gedreht wird bzw. wie viel davon in die  $x, y$ -Ebene gelangt, wird durch den **Flipwinkel**  $\alpha$  angegeben (siehe Abb. 1c), wobei  $\alpha$  durch die Dauer  $d_p$  und Amplitude  $B_1$  des Hochfrequenzpulses bestimmt wird. Ein Puls mit  $\alpha = 90^\circ$  dreht das gesamte  $\vec{M}$  in die  $x, y$ -Ebene, wobei größere Auslenkungen ebenfalls möglich sind: Ein  $180^\circ$ -Puls bewirkt, dass die Magnetisierung antiparallel zu  $\vec{B}_0$  ausgerichtet wird (wenn sie zuvor im Gleichgewicht war).

Nach einer Anregung findet eine Relaxation der Magnetisierung statt, die in einen longitudinalen Anteil in  $z$ -Richtung und einen transversalen Anteil senkrecht dazu unterteilt werden kann.

## 2.3 $T_1$ -Relaxation

Aus historischen Gründen wird die longitudinale Relaxation mit dem Zeitkoeffizienten  $T_1$  auch als Spin-Gitter-Relaxation bezeichnet, da sie durch Interaktion der Spins mit ihrer Umgebung entsteht, in Festkörpern also mit dem atomaren Gitter.  $T_1$ -Relaxation bewirkt, dass aus der  $z$ -Richtung gedrehte Magnetisierung wieder in diese

Richtung zurückkehrt, wobei der zeitliche Verlauf einer Exponentialfunktion folgt:

$$M_z(t) = (M_z(0) - M_0) \cdot e^{-t/T_1} + M_0 \quad (2)$$

Hierbei ist  $M_z(0)$  die longitudinale Komponente der Magnetisierung direkt nach der Drehung und  $M_0$  die Gleichgewichtsmagnetisierung (die immer in  $z$ -Richtung zeigt).

Da Magnetisierung in der  $x, y$ -Ebene nur für beschränkte Zeit (bestimmt von  $T_2^*$ ) detektiert werden kann, bestimmt das für die Anregung verfügbare  $M_z$  das Signal in der Messung. Aus Gl. 2 ergibt sich damit wiederum, dass sich die verfügbare Magnetisierung nach einer Anregung erst langsam wieder aufbaut. Startet man nach einer relativ zu  $T_1$  kurzen Zeit bereits eine weitere Messung, wird nur ein Teil der Magnetisierung angeregt und das MR-Signal fällt schwächer aus: Dies wird als Sättigung des Signals bezeichnet.

Dies ist nicht nur für die Wahl der Parameter einer MR-Messung relevant, um möglichst viel Signal messen zu können, sondern auch weil  $T_1$  stark zwischen verschiedenen Geweben variiert: In einem Hauptfeld von  $B_0 = 1.5$  T zeigen Muskeln beispielsweise  $T_1 \approx 900$  ms [Bro14] und Blut  $T_1 \approx 1450$  ms [Bar97], wobei diese Werte nicht nur von  $B_0$  sondern auch von der Temperatur abhängen. Der  $T_1$ -**Kontrast** einer MR-Sequenz kann daher durch die Wahl des Abstands zwischen Anregungen und des Flipwinkels eingestellt werden: Je kürzer das  $T_1$  in einem Gewebe (oder auch einer Gruppe von Protonen, die am gleichen Ort sein können), desto mehr Signal liefert dieses bzw. desto heller erscheint es im Bild. Dies erlaubt insbesondere die Abgrenzung von Geweben mit ansonsten sehr ähnlicher Protonendichte.

$T_1$ -Zeiten lassen sich auch gezielt mittels sogenannter **Kontrastmittel** manipulieren: Diese beschleunigen lokal die Relaxation, wodurch sich das messbare Signal deutlich erhöhen lässt. Da dies nur an den Orten geschieht, an die das Kontrastmittel gelangt, lässt sich dieses detektieren, was z.B. Perfusionsmessungen [Kor96] ermöglicht. Solche Kontrastmittel sind in der Regel paramagnetisch, wobei in medizinischen Anwendungen hauptsächlich auf Gadolinium basierende Moleküle verwendet werden. Dass wie in 3.3 erwähnt auch molekularer Sauerstoff paramagnetisch und daher als endogenes Kontrastmittel [Ede96] verwendbar ist, ist für diese Arbeit jedoch besonders wichtig (siehe dazu Abschnitt 3.4.1).

## 2.4 $T_2^*$ -Relaxation

Die mit  $T_2^*$  bezeichnete transversale oder Spin-Spin-Relaxation entsteht durch den Verlust der **Phasenkohärenz** von Kernspins nach einer Anregung: Wenn zum Zeitpunkt  $t = 0$  die Magnetisierungsvektoren eines Spinensembles in der  $x, y$ -Ebene parallel ausgerichtet sind (so wie direkt nach einer Hochfrequenzanregung), aber mit unterschiedlicher Frequenz präzedieren, laufen sie auseinander, bis sie gleichmäßig in der Ebene verteilt sind. Da sich entgegengesetzt ausgerichtete Magnetisierungsvektoren gegenseitig aufheben, fällt das messbare Signal dadurch bis zur vollständigen Auslöschung ab. Lokale Inhomogenitäten des Magnetfelds führen nun entsprechend der Larmorbedingung in Gl. 1 zu eben solchen unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen und damit einer Dephasierung, die ebenfalls einer Exponentialfunktion folgt:

$$M_{x,y}(t) = M_{x,y}(0) \cdot e^{-t/T_2^*} \quad (3)$$

Hierbei ist  $M_{x,y}$  der Anteil der Magnetisierung in der  $x, y$ -Ebene, senkrecht zu  $\vec{B}_0$ .

$T_2^*$  wird dabei üblicherweise in die Beiträge von Inhomogenitäten in zwei Größenordnungen aufgeteilt, wobei sich deren Inverse, die **Relaxationsraten**, addieren:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2'} + \frac{1}{T_2} \quad (4)$$

$T_2$  entsteht durch mikroskopische (intramolekulare) oder fluktuierende Magnetfeldgradienten und Diffusion der Protonen und wird auch als irreversible Relaxation bezeichnet.  $T_2'$  beschreibt die Dephasierung durch statische Magnetfeldgradienten auf einer derartigen räumlichen Größenskala, dass sie für die Dauer des Experiments als zeitlich konstant angesehen werden können.

Da ihr Einfluss sich daher mittels einer Spin-Echo-Messung aufheben lässt, wird dies auch als reversible Relaxation bezeichnet: Hierbei wird die Magnetisierung nach der Anregung durch einen  $180^\circ$ -Puls innerhalb der  $x, y$ -Ebene invertiert (refokussiert), sodass sich der Einfluss statischer Felder innerhalb entsprechender Zeit wieder aufhebt. In der klinischen MRT ist dies zur Erzeugung von  $T_2$ -Kontrast verbreitet und wichtig, im Kontext dieser Arbeit ist allerdings  $T_2$  von vergleichsweise geringer Bedeutung. Im Allgemeinen erzeugen Spin-Echo-basierte MR-Sequenzen eine Gewichtung des Signals mit  $T_2$  und die in dieser Arbeit ausschließlich benutzten Gradientenecho-Sequenzen  $T_2^*$ -Gewichtung.

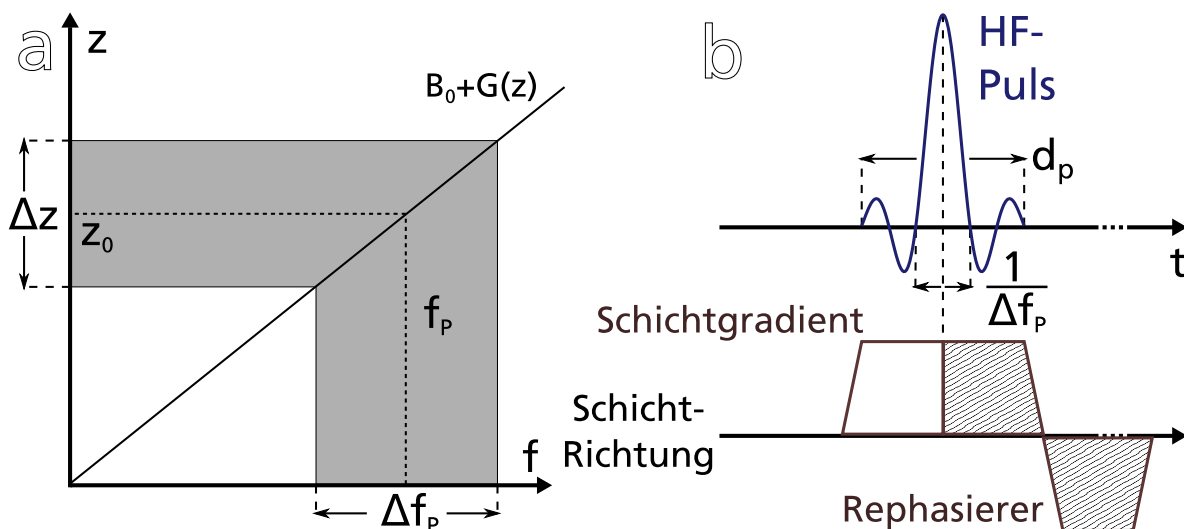


Abbildung 2: Schichtselektion bei MR-Bildgebung: **a**: Die Anregung wird auf eine Schicht beschränkt, entsprechend der Bandbreite des Pulses. **b**: Der Schichtgradient muss während des Anregungspulses geschaltet werden und verläuft entlang der Richtung, in der die Schicht liegt. Die schraffierten Flächen müssen gleich sein, um den dephasierenden Effekt des Gradienten auszugleichen.

## 2.5 Schichtkodierung und Hochfrequenzpulse

Wird die Hochfrequenzanregung der Kernspins durch einen frequenzmodulierten Puls durchgeführt, lässt sie sich durch einen gleichzeitig geschalteten Gradienten auf eine Schicht beschränken: Durch die Verschiebung der Larmorfrequenz werden nur die Spins angeregt, für die der Puls resonant ist (Abb. 2a).

Wenn der Schichtauswahlgradient in  $z$ -Richtung geschaltet wird, ergibt sich für die Dicke  $\Delta z$  der angeregten Schicht

$$\Delta z = \frac{2\pi\Delta f_p}{\gamma G_z} \quad (5)$$

wobei  $\Delta f_p$  die Bandbreite des Pulses und  $G_z$  die Amplitude des Schichtauswahlgradienten ist. Die Position der Schicht hängt von der zentralen Frequenz des Pulses  $f_p$  ab:

$$z_0 = \frac{2\pi f_p - \gamma B_0}{\gamma G_z} \quad (6)$$

Sofern der Flipwinkel des Anregungspulses klein ist (d.h.  $\alpha < 30^\circ$ ), ergibt sich

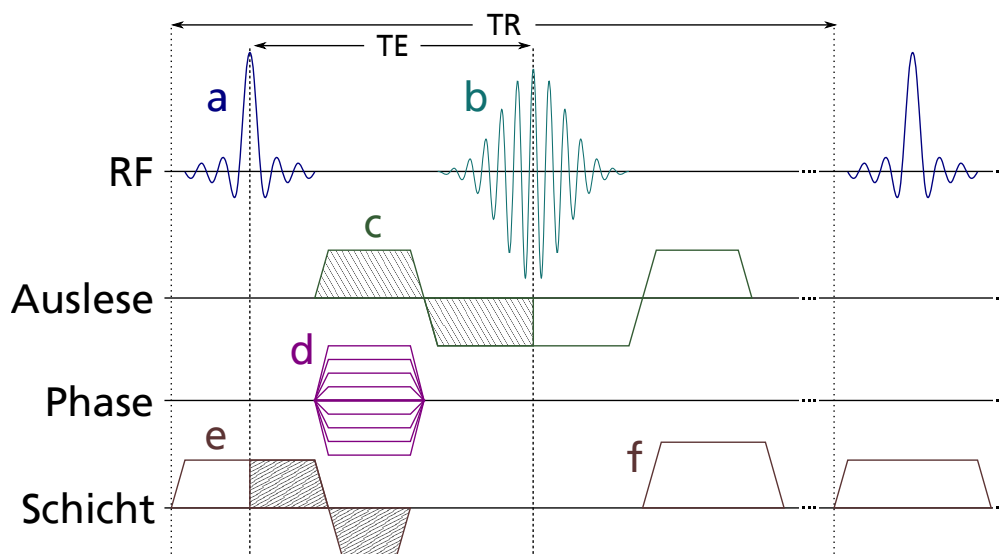


Abbildung 3: Pulsprogramm für ein gespoiltes Gradientenecho (GRE), der FLASH-Sequenz.

hierbei die Fouriertransformierte der Pulsform als Schichtprofil. Als Schichtprofil wird hierbei die räumliche Verteilung der HF-Anregung senkrecht zur Schichtebene bezeichnet. Da die Fouriertransformierte einer Rechtecksfunktion die sogenannte **sinc**-Funktion  $\text{sinc}(x) = \frac{\sin x}{x}$  ist, benutzt man für möglichst gleichmäßige Schichtprofile häufig sinc-förmige Pulse. Die Messungen in dieser Arbeit verwenden daher alle solche Pulse. Dieser Zusammenhang zwischen Schichtprofil und Pulsform ist insbesondere für die Halbpulse, die 2D UTE-Bildgebung ermöglichen und in Abschnitt 5.1.1 diskutiert werden, wichtig.

Für den Fall eines sinc-Pulses ist das Inverse der Bandbreite  $\frac{1}{\Delta f_p}$  gerade die Dauer des Hauptmaximums. Anstatt die Bandbreite selbst anzugeben, benutzt man häufig das **Zeit-Bandbreite-Produkt**  $tbp = \Delta f_p \cdot d_p$  mit der Dauer des Pulses  $d_p$ . Für einen sinc-Puls ist dies die Anzahl der Haupt- und Nebenmaxima, in Abb. 2 also  $tbp = 2$ .

## 2.6 Bildgebung mit MR

Für die MR-Bildgebung wird zwar auch eine Vielzahl anderer Methoden eingesetzt, da aber die im Rahmen dieser Arbeit benutzten Sequenzen auf der sogenannten Fast Low Angle SHot (FLASH)-Sequenz [Haa86] basieren, werden die Vorgehensweisen zur Bildgebung hier an diesem Beispiel erklärt. Das grundlegende Pulsprogramm der FLASH-Sequenz ist in Abbildung 3 gezeigt.

Dem Namen entsprechend werden beim FLASH in schneller Abfolge Hochfrequenzpulse mit kleinen Flipwinkeln eingestrahlt, wodurch sich ein Magnetisierungsgleichgewicht einstellt. Dieses wird dann erreicht, wenn durch  $T_1$ -Relaxation zwischen Pulsen gerade soviel Magnetisierung wieder aufgebaut wird, wie durch die Anregung aus der  $z$ -Richtung gedreht wurde. Die Amplitude  $M_0^*$  im Gleichgewicht hängt dabei von der Repetitionszeit  $TR$  (dem zeitlichen Abstand zwischen zwei Anregungen), dem Flipwinkel  $\alpha$  und der  $T_1$  ab:

$$M_0^* = M_0 \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}}{1 - \cos \alpha_{eff} \cdot e^{-\frac{TR}{T_1}}} \quad (7)$$

Je größer der Flipwinkel und kürzer  $TR$ , desto stärker wird daher die  $T_1$ -Gewichtung. Umgekehrt ergibt sich aus Gl. 7 für ein bestimmtes  $T_1$  und  $TR$  ein optimaler Flipwinkel, der das maximale Gleichgewichtssignal liefert, der Ernst-Winkel:

$$\alpha_E = \arccos(e^{-TR/T_1}) \quad (8)$$

Die Zeit zwischen HF-Anregung und dem Zeitpunkt, zu dem das Zentrum des  $k$ -Raums aufgenommen wird, wird als **Echozeit**  $TE$  bezeichnet. Während dieser Zeit liegen die angeregten Spins in der  $x, y$ -Ebene und dephasieren daher entsprechend ihrer  $T_2^*$ -Zeit. Abhängig vom  $T_2^*$  des untersuchten Gewebes kann  $TE$  also sehr wichtig sein: Da im Lungenparenchym  $T_2^*$  extrem kurz ist, ist es daher sinnvoll ein möglichst kurzes  $TE$  zu verwenden, um nach Gl. 3  $M$  zu maximieren. Viele der im Folgenden erwähnten Anpassungen zielen genau darauf ab.

### 2.6.1 Ortskodierung und der $k$ -Raum

Nach Gl. 1 macht ein örtlich veränderliches Magnetfeld auch die Präzessionsfrequenz ortsabhängig. Die Ortskodierung in der MRT nutzt dies aus, um mit Hilfe von Gradientenfeldern die Position von Spins zu kodieren: **Frequenzkodier-** oder **Auslesegradienten** (Abb. 3c) werden gleichzeitig zur Signalaufnahme geschaltet, **Phasenkodiergradienten** (Abb. 3d) vor der Aufnahme. Die Messung des Signals beobachtet allerdings die Spinpräzession über die Zeit und nicht die Frequenzen direkt. Die Messung liefert daher eine Reihe von Ortsfrequenzen, findet also effektiv im  **$k$ -Raum** (Abb. 4) statt. Die 0. Ortsfrequenz (oder 'direct current, **dc-Signal**') im  $k$ -Raum-Zentrum

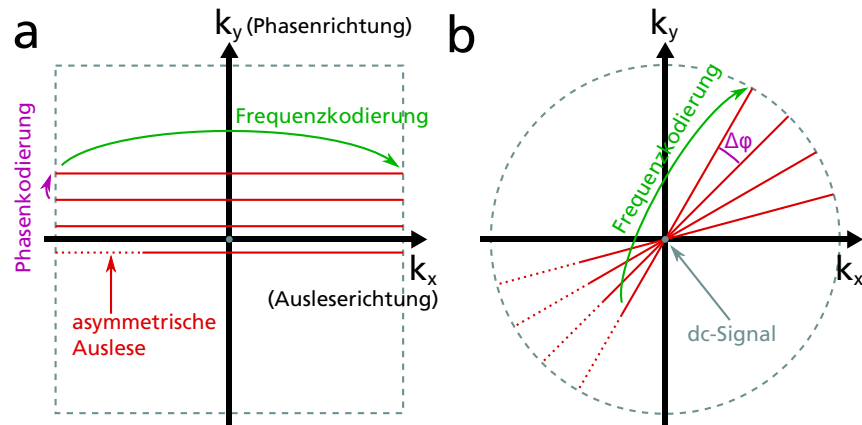


Abbildung 4: Der k-Raum bei kartesischer (a) und radialer (b) Kodierung. Die hier gezeigten Zeilen bzw. Projektionen stellen jeweils eine Auslese mit 50% Asymmetrie dar.

entspricht dabei dem mittleren Signal aller angeregten Spins, niedrige Ortsfrequenzen den groben Formen bzw. dem Kontrast des Bilds und hohe Ortsfrequenzen den Details bzw. Kanten im Bild.

Ein Gradient mit konstanter Stärke entspricht dabei einer **Trajektorie** (d.h. Weg) in Form einer geraden Linie im k-Raum, wobei der zeitliche Fortschritt im k-Raum proportional zur Amplitude des Gradienten ist. Aus einem vollständig abgedeckten k-Raum erhält man erst über eine mehrdimensionale **Fouriertransformation** wieder ein Bild. Die Richtungen im k-Raum entsprechen dabei denen im Bildraum.

In Abbildung 3 ist das in der klinischen MR für fast alle Anwendungen übliche **kartesische** Aufnahmeschema gezeigt: Dabei wird mit jeder Anregung eine parallele Zeile (siehe Abb. 4a) im k-Raum ausgelesen: Die Frequenzkodiergradienten sind in jeder Zeile die gleichen und die Phasenkodiergradienten variieren in der Amplitude, wobei das Timing jeweils gleich bleibt. Die maximale Stärke der Kodiergradienten und die Abtastrate (bzw. **Bandbreite**), mit der das MR-Signal gemessen wird, bestimmen zusammen das Ausmaß des abgebildeten Bereichs, das **Field of View** (FoV), und die Größe der **Matrix** aus Voxeln, mit der dieses dargestellt wird.

Die Gradienten in Abb. 3 sind trapezförmig dargestellt, da sie nicht beliebig schnell angeschaltet werden können, sondern über die Dauer einer **Steigzeit** hochgefahren werden müssen. Der Anstieg eines Gradienten ist dabei (im Idealfall) linear. In jedem Fall beschränken daher die Steigzeit des Gradientensystems (also der Spulen und die diese ansteuernden Verstärker) und die benötigte Gradientenstärke, wie schnell

Gradienten hochgefahren bzw. ausgeschaltet werden können und damit vor allem auch, welches  $TE$  und  $TR$  möglich ist.

### 2.6.2 Symmetrie der Auslese

Für die meisten MR-Anwendungen benutzt man eine **symmetrische** Auslesekodierung: Anstatt das Signal von der 0. Ortsfrequenz ausgehend zu höheren hin auszu-lesen, verschiebt man die Spinphasen erst durch einen **Dephasierer** und liest von hohen Ortsfrequenzen an einer Seite des k-Raumes über die 0. bis zu den hohen am anderen Ende aus. Die k-Raum-Mitte wird dann zur zeitlichen Mitte des Auslesegradienten ausgelesen (d.h. in Abb. 3c sind die schraffierten Flächen gleich). Auf diese Weise kann mit einer einzigen Anregung eine ganze Zeile des k-Raums ausgelesen werden.

Bei einem **asymmetrischen** Echo hingegen wird ein kürzerer Dephasiergradient benutzt und ein Teil des k-Raumes nicht ausgelesen, was ein kürzeres  $TE$  erlaubt. Der fehlende Abschnitt lässt sich aber aus dem gemessenen berechnen, da die Fouriertransformation einer reellen Funktion (bzw. eines reellen Bilds) symmetrisch ist: Im MR-Experiment ist die Phase der Magnetisierung in der angeregten Schicht ungleichmäßig verteilt, verläuft aber relativ flach. Es genügt daher, den inneren Bereich des k-Raums vollständig aufzunehmen, daraus eine grob aufgelöste Phasenkarte zu bestimmen und mit deren Hilfe die fehlenden Daten aus der anderen Seite zu berechnen [Lee02]. Dieses Verfahren wird als POCS bezeichnet und wurde für die kartesischen Messungen in dieser Arbeit verwendet.

Einen Teil des äußeren k-Raums nicht aufzunehmen, bedeutet zwar auch einen Verzicht auf Signal (dessen Aufnahme sich in der Gesamtmesszeit kaum niederschlagen würde), wenn  $T_2^*$  jedoch entsprechend kurz ist, ergibt sich hierbei aber insgesamt ein Gewinn durch das kürzere  $TE$ . Für alle Messungen im Rahmen dieser Arbeit wurden daher Echos asymmetrisch ausgelesen, wobei man die Asymmetrie in der Regel in Prozent angibt: 0% Asymmetrie entspricht einem konventionellen symmetrischen Echo, 50% einem k-Raum-Zentrum nach einem Drittel des Auslesegradienten und 100% Asymmetrie einem Beginn der Auslese direkt im Zentrum.



### 2.6.3 Spoiler und Dephasiergradienten

Immer wenn ein Magnetfeldgradient geschaltet wird und somit Larmorfrequenzen verschiebt, führt dies auch zu einer **Dephasierung** von Spins: Die Phasendifferenz zwischen Spins an unterschiedlichen Stellen des Gradienten nimmt zu, sodass diese sich schließlich gegenseitig aufheben, analog zur  $T_2^*$ -Dephasierung, die durch unbeabsichtigte Magnetfeldinhomogenitäten auftritt.

Dies wird im Fall von **Spoiler**-Gradienten (Abb. 3f) ausgenutzt, um gezielt Magnetisierung zu dephasieren. Im speziellen Fall der FLASH-Sequenz soll sichergestellt werden, dass sich kein Signal von früheren Anregungen mit dem aktuell zu messenden überlagert, was zu Artefakten führen würde [Eps96].

Meistens muss Dephasierung allerdings vermieden werden um Signal zu erhalten, weshalb **Rephasierer** nötig sind, um diesen Effekt auszugleichen: Da Spins auch während der Kodierung präzedieren, dephasieren sie von dem Zeitpunkt an, zu dem die Anregung das Zentrum des k-Raums (in Schicht-Richtung) passiert. Bei einem konventionellen, symmetrischen sinc-Puls ist das die Hälfte der Pulsdauer. Der Rephasierer des Schichtauswahlgradienten in Abb. 3e hebt entsprechend die Dephasierung durch einen Gradienten mit umgekehrtem Vorzeichen auf, so dass die Spinphasen wieder zusammenlaufen: Die schraffiert gezeichneten Flächen müssen jeweils gleich groß sein.

Die für Spoiler, De- und Rephasierer nötige Zeit ist dabei maßgebend für die Grenzen, in denen  $TE$  und  $TR$  gewählt werden können.

## 2.7 Radiale Bildgebung

Frequenz- und Phasenkodierung sind prinzipiell unabhängig und lassen sich beliebig kombinieren. Um ein artefaktfreies Bild zu erhalten, ist lediglich eine vollständige Abdeckung des k-Raumes nötig. Die **radiale Kodierung** (Abb. 4b) setzt dabei Frequenzkodierung in zwei Richtungen ein und verzichtet auf Phasenkodiergradienten.

Anstatt paralleler Zeilen im k-Raum werden **Projektionen** (oder auch Speichen bzw. spokes), die durch das k-Raum-Zentrum führen, aufgenommen. Der k-Raum wird durch Drehen der Projektionen um ein Winkelinkrement  $\Delta\phi$  abgedeckt. Eine einfache Möglichkeit ist hierbei die **lineare** Winkelverteilung, bei der  $n$  Projektionen in gleichbleibendem Abstand angeordnet werden, d.h. das Inkrement ist  $\Delta\phi = 2\pi/n$ .

Die diskrete Fouriertransformation, die zur Rekonstruktion kartesisch aufgenommener Bilder angewandt wird, erfordert gleichmäßige Abstände im  $k$ -Raum. Für radiale (und andere nichtkartesische) Aufnahmeschemata gibt es die Möglichkeit, über convolution gridding oder GROG [Sei07] erst die aufgenommenen Daten in einen kartesischen  $k$ -Raum zu übertragen, oder die zur Rekonstruktion der Bilder in dieser Arbeit verwendete nicht-uniforme diskrete Fouriertransformation [Fes03], die aus beliebigen Trajektorien direkt ein Bild liefert, zu verwenden.

### 2.8 dc-Gating

Führt man eine Messung durch, während Bewegung in der untersuchten Schicht stattfindet, führt dies bei einem kartesischen Aufnahmeschema in der Regel zu sogenannten 'ghosting'-Artefakten, da Phasenkodierschritte nicht zusammenpassen. Bei einer radialen Aufnahme (oder ausreichender Mittelung des inneren  $k$ -Raums) zeigt sich hingegen eine Überlagerung des Zeitverlaufs. Bereiche, die sich in Bewegung befinden wie z.B. Lungengefäße während Atmung sind daher entsprechend unscharf.

Mit Hilfe von dc-Gating lässt sich eine solche Bewegung retrospektiv (d.h. nach der Messung) korrigieren: Die Verteilung der Intensitäten im  $k$ -Raum entspricht wie in Abschnitt 2.6.1 beschrieben, räumlichen Frequenzen: Die äußeren Bereiche des  $k$ -Raumes enthalten Kanteninformationen bzw. die höher aufgelösten Bestandteile des Bildes, während der Bildkontrast in der Mitte des  $k$ -Raumes gespeichert ist. Der zentrale Punkt des  $k$ -Raumes enthält dementsprechend die 0. räumliche Frequenz des Bildes, die komplexe Summe aller Intensitäten (bzw. deren Mittelwert).

Betrachtet man nun das Signal, das von einer einzelnen Empfangsspule aufgenommen wird, kann dieses im Laufe der Zeit veränderlich sein [Spr90]: Die Sensitivität der Spule nimmt mit der Entfernung ab, insbesondere wenn es sich um eine Oberflächenspule handelt, die auf dem untersuchten Subjekt liegt. Bewegt sich Gewebe aus dem Sensitivitätsbereich hinaus oder hinein, sinkt bzw. steigt das Gesamtsignal, das die Spule empfängt. Das gleiche gilt, wenn Gewebetypen unterschiedlich viel Signal liefern und sich unter der Spule bewegen.

Bei einer *in vivo*-Messung am Menschen ist ein solches Verhalten z.B. durch das Schlagen des Herzens oder die Atembewegung der Lunge gegeben: Das Lungenparenchym liefert deutlich weniger MR-Signal als die Gewebe unterhalb des Zwerchfells. Betrachtet man daher im Laufe mehrere Atemperioden das Signal im  $k$ -Raum-

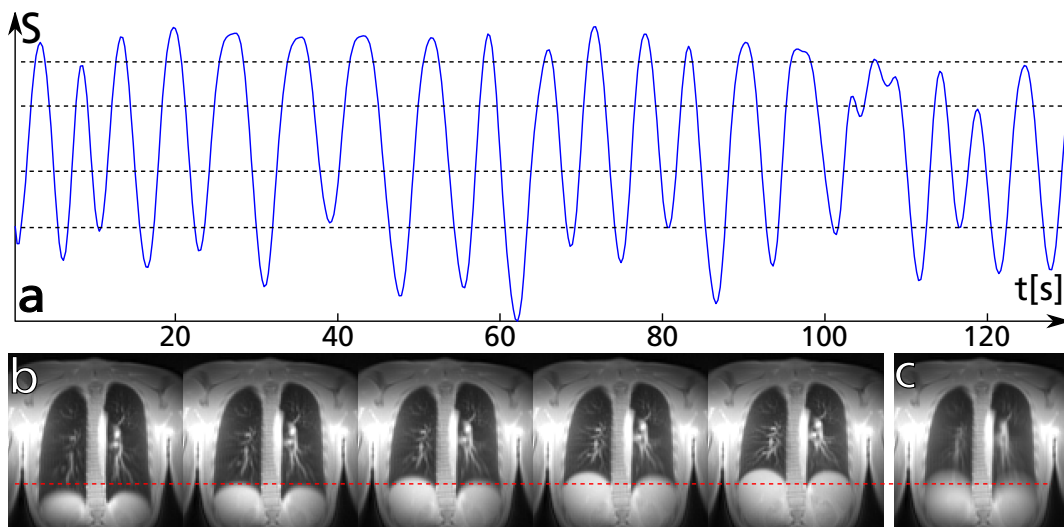


Abbildung 5: **a**: MR-Signal im k-Raum Zentrum (dc-Signal), gemessen mit einer einzelnen Spule an einem gesunden Probanden. Die horizontalen Linien zeigen die Grenzwerte für jeweils 20% der gesamten Daten.

**b**: Zum dc-Signal in **a** gehörige, mit 2D UTE gemessene Bilder. Projektionen wurden nach den dort gezeigten Grenzwerten ausgewählt.

**c**: Bild aus der Rekonstruktion aller Projektionen ohne Gating. Dies ist identisch zum Mittelwert der Bilder in **b**.

Zentrum, empfangen von einer Spule nahe des Zwerchfells, d.h. das **dc-Signal**, zeigt sich eine Oszillation, die mit der Atmung synchron verläuft, wie in Abb. 5a gezeigt.

Anhand des dc-Signals lässt sich daher jeder Phasenkodierschritt bzw. radiale Projektion einem Atemzustand zuordnen. Indem man nur die Projektionen, deren dazugehöriges dc-Signal zwischen zwei Grenzwerte fällt, für die Rekonstruktion eines Bildes benutzt, kann man diese auch auf einen entsprechenden Atemzustand einschränken. Beispielsweise entsprechen die in Abb. 5a gezeigten Grenzwerte einer Verwendung von jeweils 20% der Daten für einen Atemzustand. Die damit erzeugten Bilder sind in Abbildung 5b gezeigt. Das dc-Signal kann dabei durch eine weitere Messung ohne Kodierung aufgenommen werden, ist jedoch bei einer radial kodierten Aufnahme bereits in den zur Bildgebung verwendeten Projektionen enthalten.

### 3 Physiologische und MR-Eigenschaften der Lunge

In diesem Kapitel soll zunächst ein grundlegende Beschreibung des Aufbaus und der Funktion der Lunge gegeben werden. Darauf folgt als Hintergrund eine kurze Zusammenfassung der vorangegangenen Entwicklung im Bereich der funktionellen Lungenbildung mittels MRT. Die für diese Arbeit wichtigsten MR-Eigenschaften der Lunge, die  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Relaxationszeit, werden zum Schluss diskutiert.

#### 3.1 Anatomie der Lunge

Die menschliche Lunge (Abbildung 6) besteht aus zwei Lungenflügeln, die wiederum in Lappen unterteilt sind. Dabei hat der rechte Flügel einen Ober-, Mittel- und Unterlappen, während der linke keinen Mittellappen besitzt und etwas kleiner ist, da das Herz auf der linken Seite etwas Platz einnimmt.

Sowohl die luft- als auch die blutführenden Strukturen in der Lunge sind baumartig aufgebaut: Die Luftröhre (Trachea) spaltet sich zunächst in die beiden Hauptbronchien für den linken und rechten Lungenflügel auf. Die Hauptbronchien verzweigen sich anschließend in die einzelnen Lappenbronchien. In den Lungenlappen teilen sich die Bronchien weiter in Segmentbronchien, Subsegmentbronchien, Bronchiolen, Bronchioli terminales und Bronchioli respiratorii auf, welche schließlich über Ductus alveolares in die Alveolarsäckchen münden, in denen die Lungenbläschen (Alveoli pulmonales, **Alveolen**) lokalisiert sind (Abbildung 7). Die Atemwege werden dabei durch Knorpelspangen stabilisiert, wobei der Knorpelanteil nach außen (distal) hin abnimmt und ab den Bronchiolen nicht mehr nachweisbar ist.

Die Alveolen dehnen sich im eingeatmeten Zustand (Inspiration) aus und weisen (in der gesunden Lunge) Durchmesser zwischen 50  $\mu\text{m}$  in Expiration und 250  $\mu\text{m}$  in Inspiration auf. Sie sind mit Alveolarepithelzellen ausgekleidet, sodass eine zwischen 0.1  $\mu\text{m}$  bis 1.5  $\mu\text{m}$  dicke Schicht, die Blut-Luft-Schranke, zwischen dem Gasraum und den Kapillaren existiert. Das Lungenepithelgewebe in den Atemwegen erzeugt auch Schleim (Surfactant), der mit Hilfe von Flimmerhärchen (Zilien) auf der Oberfläche der Epithelzellen Staub und andere Verunreinigungen aus der Lunge transportiert.

Wie die Atemwege verzweigen sich auch die Blutgefäße in der Lunge, nur dass diese in hinein- (arterielle) und herausführende (venöse) Gefäße aufgeteilt werden können: Der Truncus Pulmonalis spaltet sich in die Lungenarterien für die beiden

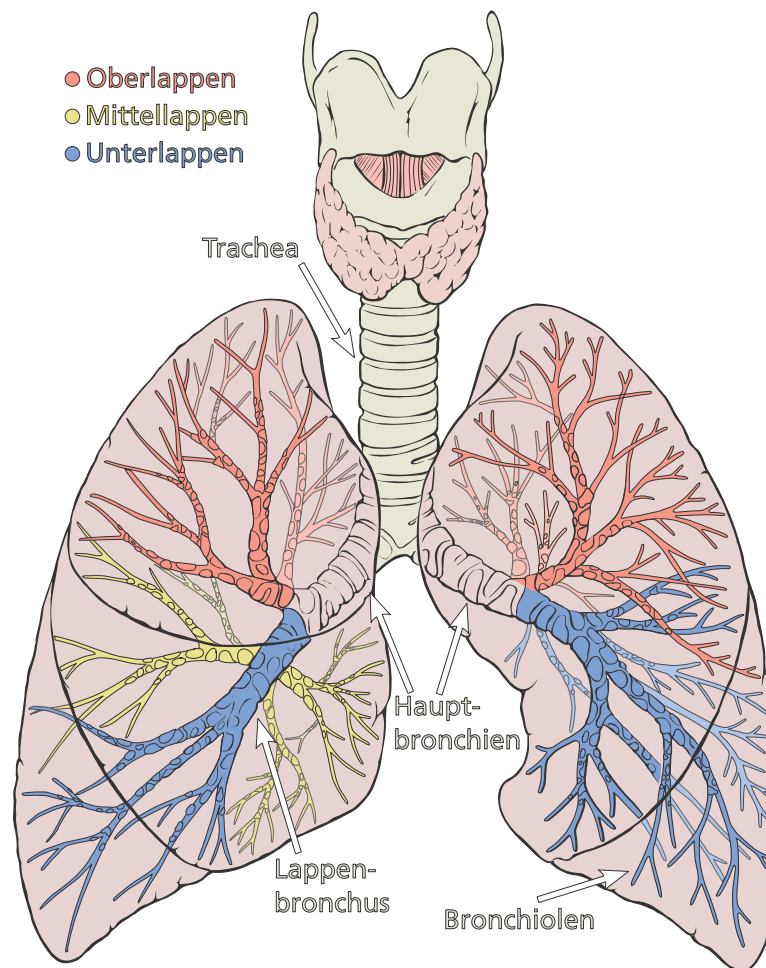


Abbildung 6: Diagramm der Lunge mit Aufteilung der Bronchien. Die Atemwege unterschiedlicher Lungenlappen sind farblich getrennt dargestellt. Entsprechend der Verjüngung der Atemwege nimmt auch der Alveolenanteil in den Lappen nach außen zu. Urheber: Patrick J. Lynch, Medizinischer Illustrator

Lungenflügel auf. Diese verzweigen sich zunehmend weiter in kleinere Gefäße und schließlich in die nur ca. 5  $\mu\text{m}$  dicken Kapillaren, die die Alveolen umgeben. Von dort laufen Kapillaren dann wieder zu größeren Gefäßen zusammen und vereinen sich zu den Lungenvenen, die in den linken Vorhof des Herzens münden. Das sauerstoffreiche Blut wird von dort durch den linken Ventrikel über die Aorta in den Körperkreislauf gepumpt.

Das Lungengewebe (Lungenparenchym) als Ganzes ist elastisch, da es von aus Kollagenfasern bestehendem Bindegewebe durchzogen ist: In Ruheatmung bewirkt

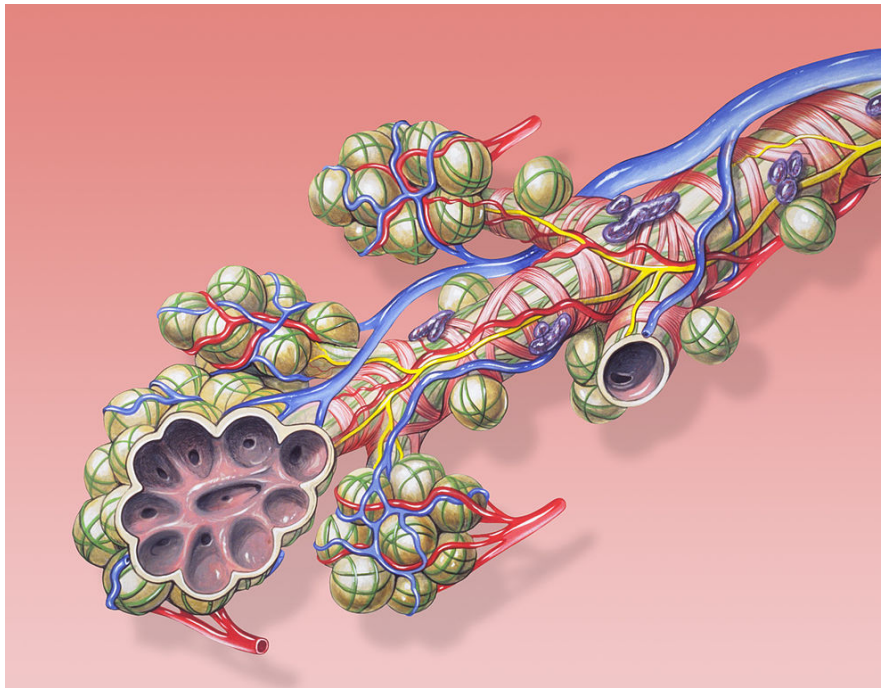


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Terminalbronchien, Alveolen und Kapillaren.  
Urheber: Patrick J. Lynch, Medizinischer Illustrator

in erster Linie die Kontraktion des Zwerchfells zusammen mit der Zwischenrippenmuskulatur beim Einatmen die Entfaltung der Lunge, wobei durch den entstehenden Unterdruck Luft eingesogen wird. Beim Ausatmen entspannen sich die Muskeln, wodurch sich das elastische Lungengewebe wieder zusammenzieht und die Atemluft entweicht. Bei angestrenzter Atmung wird die übrige Atemmuskulatur der Thoraxwand aktiviert, um tiefere Atemzüge zu ermöglichen und dadurch den Luftdurchsatz zu erhöhen.

#### **Hypoxische Vasokonstriktion**

Besonders für die funktionelle Bildgebung wichtig ist die in Abschnitt 3.3 erwähnte pulmonäre **hypoxische Vasokonstriktion** (Euler-Liljestrand-Mechanismus [Eul46]): Die arteriellen Gefäße im Lungenparenchym erweitern sich in der Gegenwart von Sauerstoff bzw. verengen sich bei Sauerstoffmangel. Dies dient im natürlichen Zustand einerseits dazu, den durch Gravitation erzeugten Druckunterschied auszugleichen, hilft aber auch, Blut effizient innerhalb der Lunge zu verteilen: Auf diese

Weise wird in schlecht belüftete Lungenbereiche weniger Blut gepumpt, das dort ohnehin nicht ausreichend oxygeniert werden würde. Allerdings kann dieser Vorgang bei lange anhaltender Hypoxie, so wie im Fall chronischer Krankheiten, problematisch werden. Im Kontext funktioneller Lungenbildung ist es jedenfalls wichtig zu wissen, dass durch diesen Effekt ein Ventilationsdefekt in der Regel auch einen Perfusionsdefekt nach sich zieht. Reine Perfusionsdefekte in ansonsten noch gut belüfteten Lungenarealen können allerdings auch auftreten, wenn die Blutgefäße selbst betroffen sind.

## 3.2 COPD, Lungenkrankheiten

Der Begriff **Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)** oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung wird übergreifend für das Auftreten von Lungenemphysem und chronischer Bronchitis verwendet, wobei diese beiden Aspekte häufig gemeinsam vorkommen. Die COPD wird in den meisten Fällen durch Tabakrauchen verursacht, wobei auch andere Formen der Luftverschmutzung und in seltenen Fällen genetische Faktoren wie  $\alpha_1$ -Antitrypsin-Mangel Auslöser sein können. Im Jahr 2013 war die COPD mit 2.9 Millionen Toten weltweit eine der häufigsten Todesursachen [Mor14]. Allerdings ist für COPD aufgrund zunehmend alternder Bevölkerungen in vielen Ländern eine steigende Zahl an Sterbefällen zu erwarten [Mat06].

Die **chronische Bronchitis** ist eine anhaltende Entzündung der Atemwege, bei der verstärkte Schleimproduktion und Verdickung der Atemwegswände zu einer Verengung des durchströmten Querschnitts der Bronchien führt. Der steigende Atemwegswiderstand (Bronchialobstruktion) verschlechtert die Belüftung der Alveolen und erschwert den Betroffenen insbesondere das Ausatmen.

Als **Emphysem** bezeichnet man eine krankhafte Veränderung des Alveolargewebes, bei der die Lungenbläschen überbläht erscheinen und die Trennwände zwischen benachbarten Alveolen abgebaut werden. Der Volumenanteil an Luft im Gewebe steigt hierdurch, was auch zu einem höheren Totraumvolumen (Luft, die bei Ausatmung nicht ausgetauscht wird) führt. Durch den Verlust von Alveolen wird außerdem die zum Sauerstoffaustausch zur Verfügung stehende Lungenoberfläche deutlich verkleinert. Zusätzlich wird in betroffenen Abschnitten das Gefäßbett abgebaut, wodurch auch die Perfusion abnimmt.

Bronchialobstruktion und Lungenemphysem liegen bei Patienten mit COPD oft

gleichzeitig vor und führen in den betroffenen Lungenabschnitten zu einer deutlichen Funktionsstörung des Gewebes mit vermindertem Austausch von  $\text{CO}_2$  und  $\text{O}_2$ . Beide Pathologien beeinflussen sich gegenseitig, beispielsweise wenn die Verengung der Atemwege den Luftaustausch behindert und zur Überblähung der Alveolen führt. Darüber hinaus zeigen Emphysem und chronische Bronchitis eine von Patient zu Patient stark variierende regionale Verteilung und unterschiedlichen Ausprägungsgrad [Lyn]. Die sogenannte **Phänotypisierung** befasst sich mit der Identifizierung von Patientengruppen mit bestimmten Merkmalen (Phänotypen), welche für die weitere Therapie und Prognose von Bedeutung sind. Von besonderem Interesse sind hierbei eben der Emphysem- und der Atemwegstyp als bildgebungsbaasierte Phänotypen und für die individuelle Therapie. Die funktionelle Lungen-MRT bietet hier das Potential zur nichtinvasiven Charakterisierung und Verlaufskontrolle der Patienten und dürfte insbesondere im Rahmen klinischer Studien mittelfristig Bedeutung erlangen.

In dieser Arbeit werden primär Messungen an COPD-Patienten gezeigt und die dort beobachteten Einflüsse auf  $T_1$  diskutiert, aber funktionielle MRT ist für eine Vielzahl anderer Krankheitsbilder interessant [Wie12]: **Asthma** ist ebenfalls eine chronische, entzündliche Erkrankung der Atemwege und diagnostisch oft schwer von COPD zu unterscheiden. **Mukoviszidose** (oder zystische Fibrose, CF) ist eine Erbkrankheit, die verschiedene Körpersekrete zähflüssiger macht. Dies wirkt sich in der Lunge stark aus, wodurch Atemwege blockiert werden. Die MR-Perfusion hat sich als besonders günstig zur Beobachtung von CF herausgestellt, da hier vor allem Untersuchungen bei sehr jungen Menschen interessant sind. **Lungenkrebs** schließlich hat eine sehr schlechte Prognose im späten Stadium, weswegen Methoden zur Früherkennung und zum Staging (Stadienbestimmung) gesucht werden.

### 3.3 **Entwicklung der funktionellen Lungen-MRT**

Aus dem in Abschnitt 3.1 beschriebenen Aufbau des Lungengewebes ergeben sich drei primäre Schwierigkeiten bei der Untersuchung der Lunge mittels MRT [Wil12]: Niedrige Protonendichte, die Inhomogenität des Magnetfelds und die Atembewegung. Dies führte zunächst dazu, dass MR-Bilder des Lungenparenchyms nur geringe Auflösung, wenig Signal bzw. Kontrast und oft störende Bewegungsartefakte aufwiesen. Zur visuellen Untersuchung von Lungenerkrankungen setzte sich primär die



Computertomographie (CT) durch, da diese sehr hohe Auflösungen auch in der kurzen Zeit eines für Patienten akzeptablen Atemanhalts ermöglicht. In der klinischen Routine ist daher Lungen-MRT nach wie vor vergleichsweise unüblich.

Da Bilder in einem einzelnen Atemanhalt aufzunehmen erst durch die Entwicklung von Verfahren für parallele Bildgebung [Pru99; Gri02] wirklich praktikabel wurde, wurden auch Möglichkeiten, Lungenbildgebung unter freier Atmung durchzuführen untersucht. Dazu wurden einerseits externe Atemsensoren [Mol06] analog zur getriggerten Herzbildgebung entwickelt, aber auch Verfahren, Atemzustände mit MRT selbst zu detektieren: Hierbei kann sowohl der Atemzustand durch eine gezielte Navigatormessung bestimmt werden [Sch01], sodass die eigentliche Messung zum richtigen Zeitpunkt ausgelöst wird, oder die einzelnen Elemente der Messung anhand von Navigatorinformationen retrospektiv jeweils dem passenden Zustand zugeordnet werden [Oec09].

Es wurden gleichzeitig auch angepasste Herangehensweisen für die inhomogenen Magnetfelder in der Lunge [Ber91a; Ber91b; May92] vorgeschlagen, was schließlich zu der Entwicklung und Anwendung von **Ultra Short TE (UTE)** Sequenzen [Hat96; Hat99a] führte. Deren Verbreitung ist allerdings durch ihre hohen Anforderungen an die Scannerhard- und -software noch stark eingeschränkt. Fortschritte im Bereich der 3D-UTE-Bildgebung [Joh13] haben die Möglichkeiten der morphologischen Lungen-MRT zwar deutlich verbessert, dennoch bleibt der Abstand zur CT in der Darstellung kleiner Atemwege und Pathologien groß.

Dass CT mit Strahlenbelastung einhergeht, ist jedoch bei einer Anwendung für die Beobachtung von Therapien bzw. Krankheitsverläufen besonders problematisch. In diesem Zusammenhang zeigte sich die Stärke der MRT in der Möglichkeit zur **funktionellen Bildgebung**: Während hyperpolarisierte Edelgase [Kau98] und  $^{19}\text{F}$ -haltige Gase zur Untersuchung des Gasraumes benutzt werden können (und wieder eigene, charakteristische Probleme aufweisen), beschränkt sich die Behandlung in dieser Arbeit ausschließlich auf die Protonen-MRT. Aufgrund des Verhaltens der hypoxischen Vasokonstriktion erwiesen sich hier dynamische Perfusionsmessungen mit Hilfe von injizierten Kontrastmitteln [Kor96; Fin04] oder Arterial Spin Labelling [Mai99b] als besonders wertvoll.

Perfusionskarten liefern allerdings nur indirekte Schlüsse auf die Lungenfunktion. Als Möglichkeit, die Ventilation direkt zu messen, wurde stattdessen vorgeschlagen, die paramagnetischen Eigenschaften von molekularem Sauerstoff ( $\text{O}_2$ ) zu

benutzen [Ede96]: Wenn sich die Konzentration an gelöstem  $O_2$  im Gewebe erhöht, verkürzt dies  $T_1$ . Damit kann eine entsprechend  $T_1$ -gewichtete Sequenz zunächst bei Raumluft aufgenommen und danach unter Beatmung mit reinem Sauerstoff wiederholt werden. Ein die  $T_1$ -Verkürzung reflektierender Signalanstieg zeigt damit die Ventilation im Lungenparenchym an. Den Verlauf dieses Signals über die Zeit nach einem Atemgaswechsel zu Messen erlaubt es auch, den Ein- bzw. Auswaschvorgang des Sauerstoffs in der Lunge zu beobachten.

Im Folgenden wurden auch schnelle Methoden zur  $T_1$ -Quantifizierung benutzt, um anstatt des Signalanstiegs  $T_1$  selbst und dessen Änderung  $\Delta T_1$  zu messen [Jak01; Jak04; Mai99a]. Hierbei zeigte sich einerseits, dass  $T_1$ -Karten allein zusätzliche Informationen über das Gewebe liefern, da sich bei pathologischen Veränderungen auch  $T_1$  im Parenchym ändert, aber auch dass das  $O_2$ -vermittelte  $\Delta T_1$  die Sauerstofftransferfunktion (Oxygen Transfer Function, OTF) abbildet: Eine Überlagerung aus Ventilation, Diffusion und Perfusion.

Da der Paramagnetismus von  $O_2$  auch die magnetische Suszeptibilität  $\chi$  im Gasraum beeinflusst, ist eine Konzentrationsänderung dort ebenfalls beobachtbar. Daher wurde, um die Ankunft des Sauerstoffs in den Alveolen anstatt in Lösung zu detektieren, vorgeschlagen  $T_2^*$ -Messungen zu verwenden [Pra05]. Auch hier erweist sich nicht nur die Änderung in  $T_2^*$  als interessant, sondern auch das Basis- $T_2^*$  selbst, da es durch die Struktur des Parenchyms bestimmt wird.

#### **3.4 $T_1$ im Lungenparenchym**

Das messbare  $T_1$  in der Lunge wird durch deren Struktur und Zusammensetzung bestimmt, wobei  $T_1$  üblicherweise als ein monoexponentieller Wiederaufbau der Magnetisierung genähert wird [Jak04; Gaa12]: Dabei wird angenommen, dass das Lungengewebe sowohl Protonen, die an Makromolekülen gebunden sind, als auch freie Protonen in beweglichem Zustand (Lungenwasser) enthält [Gan96; Ail96]. Die gebundenen Protonen sind dabei nicht direkt messbar, beeinflussen aber das MR-Signal der freien Protonen durch den Austausch von Magnetisierung, was sich z.B. durch Magnetisierungstransferbildgebung [Wol89] sichtbar machen lässt. Wenn der Austausch zwischen diesen beiden Kompartimenten entsprechend schnell ist, ergibt sich

daraus ein gemeinsames, effektives  $T_1$  aus der Summe der Relaxationsraten:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{f_{LW}}{T_{1,LW}} + \frac{1-f_{LW}}{T_{1,MM}} \quad (9)$$

Wobei  $f_{LW}$  der Anteil der freien Protonen,  $T_{1,LW}$  das dazugehörige  $T_1$  und  $T_{1,MM}$  die Relaxationszeit der an Makromoleküle gebundenen Protonen sind. Auch wenn  $f_{LW}$  groß ist, kann  $T_1$  dennoch deutlich durch das gebundene Kompartiment beeinflusst sein, sofern  $T_{1,MM}$  entsprechend kurz ist. Pathologische Veränderungen können dieses Verhältnis beeinflussen, so wie z.B. Lungenfibrose zu einer Zunahme an Collagen und damit einer größeren Anzahl an gebundenen Protonen führen könnte.

Das Lungenwasser liefert das primäre MR-Signal und kann als aus Blut (in den Gefäßen befindliches, oder intravaskuläres Wasser) und aus dem umgebenden Gewebe (Wasser außerhalb der Blutgefäße, d.h. extravaskuläres) bestehend gesehen werden. Da Blut hierbei einen vergleichsweise großen Anteil ausmacht (in [Car14] wurde ein Blutvolumenanteil in der Größenordnung von 35% gemessen) und das  $T_1$  von reinem Blut bei etwa  $T_{1,Blut} \approx 1450$  ms [Bar97] liegt, ergibt sich ein verglichen mit anderen Organen relativ langes  $T_1$  in der Lunge: Es wurden mit konventionellen Echozeiten in der gesunden Lunge  $T_1$ -Zeiten zwischen etwa 1150 ms und 1333 ms gemessen [Jak01; Sta05]. Sowohl Blut- als auch Lungen- $T_1$  schwanken deutlich von Proband zu Proband, wobei  $T_1$  im Blut auch vom Hämokrit abhängt [Hue00]. Das Verhältnis zwischen extra- und intravaskulärem (also Blut) Lungenwasser (bzw. der Blutvolumenanteil) trägt also auch zum gesamt- $T_1$  bei. Da über den Euler-Liljestrand-Mechanismus die Durchblutung an die Ventilation gekoppelt ist, bewirkt auch dies ein durch Pathologie veränderliches  $T_1$ .

### 3.4.1 $T_1$ unter Sauerstoffeinfluss

Wenn paramagnetische Moleküle oder Ionen in Wasser gelöst sind, beschleunigt dies den Spinaustausch zwischen Protonen und damit die Relaxation: Spins ungepaarter Elektronen können mit den Kernspins von Wasserstoff austauschen und bieten angeregten Spins einen zusätzlichen Relaxationspfad. Für paramagnetische Moleküle in Lösung ergibt sich für deren additiven Beitrag zur Relaxationsrate [Blo48]

$$\frac{1}{T_{1p}} = \frac{12\pi^2\gamma^2\eta}{5kT} N \cdot \mu_{eff}^2 \quad (10)$$

und damit eine Rate proportional zu deren Anzahl pro Volumen  $N$ . Die Schwierigkeit, die Viskosität der Flüssigkeit  $\eta$  und das genaue  $\mu_{eff}$ , das effektive magnetische Moment, zu bestimmen machen eine empirische Betrachtung sinnvoll.

Die Konzentration gelösten Sauerstoffs hängt über das Henry-Gesetz vom Partialdruck ab:

$$c_{O_2}(FO) = p_{O_2}(FO) \cdot k_{H,O_2} = P \cdot FO \cdot k_{H,O_2} \quad (11)$$

Hierbei ist  $c_{O_2}$  die Konzentration in der Lösung und  $p_{O_2} = P \cdot FO$  der Partialdruck von Sauerstoff (aus dem Atmosphärendruck  $P$  und der Sauerstoffkonzentration im Gas  $FO$ ).  $c_{O_2}$  in Lösung ist also direkt proportional zur Konzentration im Gas: Mit der Henry-Konstante für  $O_2$  in Blutplasma (bei 37°C)  $k_{H,O_2} = 10.4 \mu\text{mol}/(1 \cdot \text{bar})$  [Val03] ergibt das  $c_{O_2}(21\%) = 2.22 \mu\text{mol}/\text{l}$  bzw.  $c_{O_2}(100\%) = 10.5 \mu\text{mol}/\text{l}$ .

Dieser Anteil ist sehr viel geringer als der an Hämoglobin gebundene: Ein Gramm Hämoglobin kann bis zu 1.34 mL Sauerstoff binden. Da Hämoglobin ca. ein Drittel der Masse von Blut ausmacht, entspricht das unter normoxischen (21%  $O_2$ ) Bedingungen einer um den Faktor 70 größere Menge an  $O_2$  als im Blut in Lösung geht. Das Bindungsverhalten von Hämoglobin ist an das natürliche Vorkommen von Sauerstoff in der Luft angepasst: Die Sättigung des Hämoglobins in arteriellem Blut liegt bei gesunden Menschen in Raumluft bereits zwischen 96% und 99%.

Molekularer Sauerstoff ( $O_2$ ) ist allerdings aufgrund seiner Molekülstruktur paramagnetisch und beschleunigt daher die  $T_1$ -Relaxation wie in Gl. 10 beschrieben: Messungen ergaben [Hue00]

$$\frac{1}{T_1(p_{O_2})} = \frac{1}{T_1(0)} + 4.38 \cdot 10^{-4} \text{ s}^{-1} \text{ mmHg}^{-1} \cdot p_{O_2} \quad (12)$$

für  $T_1$  in Abhängigkeit von  $p_{O_2}$  in Blutproben mit einem Hämatokrit von 60%. Während sich eine Erhöhung der Sauerstoffkonzentration also kaum auf an Hämoglobin gebundenen Sauerstoff auswirkt, ändert sich die Konzentration an gelöstem  $O_2$  proportional zur Änderung im Gas, was wiederum zu einer relativen Änderung in der Relaxationsrate führt, beim Wechsel zwischen Raumluft und 100%  $O_2$  also nach Gl. 10 und 11:

$$\Delta 1/T_1 = \frac{1/T_{1,O_2} - 1/T_{1,Luft}}{1/T_{1,Luft}} \propto \Delta c_{O_2} \propto \Delta FO \quad (13)$$

Da dies eine relative Änderung der Relaxationsrate ist, lässt sich die auch die

Änderung der Relaxationszeit  $\Delta T_1$  als identisch dazu definieren, indem man diese auf  $T_{1,O_2}$  normiert:

$$\Delta T_1 = \Delta 1/T_1 = \frac{T_{1,Luft} - T_{1,O_2}}{T_{1,O_2}} \quad (14)$$

Nach [Hue00] sind damit bis zu  $\Delta T_1 \approx 25\%$  unter idealen Bedingungen möglich.

Da die  $T_1$ -Verkürzung von  $\Delta FO$ , also von der Gegenwart gelösten Sauerstoffs und damit dessen lokaler Verteilung abhängt, lässt sich  $\Delta T_1$  als Maß für die Ventilation in der Lunge verwenden. Zu Beachten ist dabei allerdings, dass das letztendlich messbare lokale  $\Delta T_1$  einerseits von  $p_{O_2}$  in den Blutgefäßen abhängt, das von der Diffusion durch die Alveolarwände beeinflusst und linear vom  $p_{O_2}$  in den Alveolen bestimmt wird. Der Diffusionsgradient zwischen Alveolarraum und Kapillaren wird im folgenden vernachlässigt, da er nur einem zusätzlichen relativen Faktor entspricht und sich mit den hier relevanten Messungen auch nicht von der Sauerstoffkonzentration im Gasraum trennen lässt. Andererseits wird gelöster und gebundener Sauerstoff im Blut abtransportiert, wobei die Transportrate von der lokalen Perfusion abhängt. Da diese Aspekte beide unabhängig von der Ventilation gestört sein können, wurde daher die Oxygen Transfer Function ( $\Delta T_1 = OTF \cdot \Delta FO$ ) als Proportionalitätsfaktor postuliert [Jak04].

Diese Arbeit soll in Abschnitt 4 die schrittweise Entwicklung einer auf die Messung in der Lunge optimierte Methode zur  $T_1$ -Quantifizierung und deren Anwendung zur sauerstoffverstärkten Bildgebung beschreiben. Weiterhin werden im Folgenden auch die Gültigkeit des für  $T_1$  im Lungenparenchym oben gezeigten Modells und die für die Sauerstoffabhängigkeit von  $T_1$  gemachten Annahmen diskutiert.

### 3.5 $T_2^*$ im Lungenparenchym

Abgesehen von Diffusionseinflüssen spielen in der Lunge  $B_0$ -Gradienten auf drei verschiedenen Skalen eine Rolle für die Entstehung der  $T_2^*$ -Relaxation:

- Makroskopische Gradienten erstrecken sich über mehrere Voxel im MR-Bild oder verlaufen senkrecht zur Bildebene und hängen vom Tomograph, der Gegenwart von Fremdkörpern und der Position des Patienten darin ab. Bei Bildgebung in der Nähe der Nasennebenhöhlen oder metallischer Implantate kann dies Probleme verursachen. In der Lunge sind diese Gradienten allerdings verglichen mit den durch kleinere Strukturen verursachten klein und liefern daher

keine medizinisch relevante Informationen. Makroskopische Gradienten können auch zu einer Abweichung der Relaxation von einem reinen exponentiellen Verlauf führen, aufgrund der starken mesoskopischen Gradienten in der Lunge ist dies jedoch vernachlässigbar.

- Mesoskopische Gradienten werden durch Strukturen im Gewebe in der gleichen Größenordnung wie die Voxel selbst verursacht, so wie beispielsweise den Alveolen im Lungenparenchym. Sie tragen also in der Lunge die Strukturinformationen, die diagnostisch interessant sein könnten. Die Überlegungen und Messungen in dieser Arbeit befassen sich daher primär mit diesen Gradienten und der  $T_2'$ -Komponente der Relaxation, die im Lungenparenchym die überwiegende ist.
- Mikroskopische Gradienten schließlich hängen von der molekularen Umgebung der Spins ab und werden von der Zusammensetzung des Gewebes bzw. dessen Konsistenz bestimmt. Sie bewirken die mit  $T_2$  bezeichnete Komponente der Relaxation.  $T_2$  liegt in der Lunge in der Größenordnung von 60 ms bis 100 ms [Hat99b], sodass dessen Beitrag nach Gl. 4 für die hier behandelte Gradientenecho-Bildgebung im Lungenparenchym gering ist.

Mesoskopische Gradienten entstehen immer dann, wenn Volumina mit unterschiedlichen magnetischen Suszeptibilitäten  $\chi$  aufeinandertreffen: Paramagnetische Materialien mit  $\chi > 0$  verstärken das Hauptfeld des MR-Tomographen, diamagnetische mit  $\chi < 0$  wirken dem Feld entgegen. Betrachtet man die Lunge als eine Art Schwamm aus Alveolen, die von Kapillaren umgeben sind, bilden sich an den Grenzflächen zwischen diesen Kompartimenten eben solche  $B_0$ -Gradienten (Abb. 8a).

Die Suszeptibilität  $\chi_B$  von Blut wird durch die Sauerstoffsättigung  $Y$  des Hämoglobins, den Hämatokrit  $Hct$  (die Konzentration an roten Blutkörperchen, die Hämoglobin enthalten) und der Konzentration an gelöstem Sauerstoff  $c_{O_2}$  (wichtig, wie oben beschrieben, für  $T_1$ ) bestimmt. Für die Summe der Suszeptibilitäten von Erythrozyten und Plasma gilt [Spe01]:

$$\chi_B = ((-9.25 + (1 - Y) \cdot 3.27) \cdot Hct - 9.07 \cdot (1 - Hct)) \cdot 10^{-6} + c_{O_2} \cdot \chi_{O_2} \quad (15)$$

Für die Annahme, dass die Kapillaren in der Lunge zu gleichen Teilen venöses Blut mit einer Sauerstoffsättigung von 56% ( $\chi_B(56\%) = -8.57 \cdot 10^{-6}$ ) und arterielles

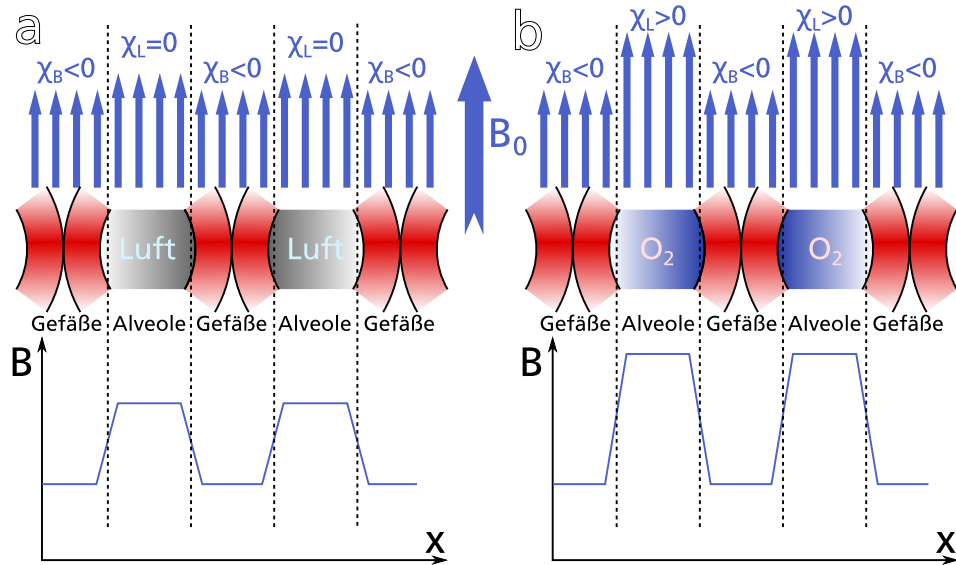


Abbildung 8: Schematisches Modell der Gradienten und Suszeptibilitäten im Lungenparenchym unter normoxischen (a) und hyperoxischen (b) Bedingungen.

Blut mit einer Sättigung von 96% ( $\chi_B(96\%) = -9.09 \cdot 10^{-6}$ ) enthalten, ergibt sich daraus eine mittlere magnetische Suszeptibilität von  $\chi_B \approx -8.83 \cdot 10^{-6}$ .  $\chi_L$  im Gasraum der Alveolen ist, unter Vernachlässigung der ca. 0.9% Argon in Raumluft, durch das Mischungsverhältnis  $FO$  von Sauerstoff und Stickstoff und deren Suszeptibilitäten [Lab05] bestimmt:

$$\chi_L(FO) = FO \cdot \chi_{O_2} + (1 - FO) \cdot \chi_{N_2} = FO \cdot 1.69 \cdot 10^{-6} - (1 - FO) \cdot 5.89 \cdot 10^{-9} \quad (16)$$

In Raumluft ergibt sich damit  $\chi_L(21\%) = 0.35 \cdot 10^{-6}$  und für die Suszeptibilitätsdifferenz  $\chi_L - \chi_B = \Delta\chi \approx 9.18 \cdot 10^{-6}$  unter normoxischen Bedingungen.

Unter der Voraussetzung, dass dieses System sich im static dephasing (also nicht durch Diffusion dominierten) Regime befindet, gilt für das oben genannte Schwamm-Modell als Abschätzung für die Relaxationsrate  $1/T_2^*$  [Yab97]:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{2\pi}{9\sqrt{3}} \gamma B_0 \cdot \eta \cdot \Delta\chi \quad (17)$$

Hier ist  $\eta = \frac{V_{Gas}}{V_{gesamt}}$  der Volumenanteil des Gasraumes am Gesamtvolumen, wobei die Alveolen als klein gegenüber der Größe der Voxel im MR-Bild angenommen werden

müssen. Daraus ergibt sich auch sofort, dass  $T_2^*$  in Inspiration kürzer als in Expiration ist, da dann der Luftanteil in der Lunge höher und die Alveolen größer sind.

Als Beispiel liefert Gleichung 17 bei einem Raumlufanteil von 50% bei  $B_0 = 1.5T$  ein  $T_2^* \approx 1.3$  ms. Dies entspricht einer sehr viel schnelleren Relaxation als in den meisten anderen Geweben im Körper. Um das Signal aus dem Lungenparenchym zu maximieren und  $T_2^*$ -Werte in dieser Größenordnung bestimmen zu können, empfiehlt sich daher die Verwendung einer UTE-Sequenz, wie sie in Kapitel 5 beschrieben wird. Zur Quantifizierung von Parametern im Parenchym, so wie  $T_1$ , sind ebenfalls möglichst kurze Echozeiten sinnvoll, da ein höheres Signal auch eine genauere Bestimmung erlaubt.

### 3.5.1 $T_2^*$ unter Sauerstoffeinfluss

Da die Suszeptibilität  $\chi_L$  ( $FO$ ) im Alveolarraum durch die Sauerstoffkonzentration  $FO$  dort bestimmt wird, ändert sich mit  $FO$  auch  $\Delta\chi$  und Gl. 17 entsprechend also auch  $T_2^*$ :

$$\Delta T_2^* := \frac{T_{2,Luft}^* - T_{2,O_2}^*}{T_{2,O_2}^*} \approx \frac{T'_{2,Luft} - T'_{2,O_2}}{T'_{2,O_2}} \propto \Delta FO \quad (18)$$

Hierbei ist die relative Änderung  $\Delta T_2^*$  als auf  $T_{2,O_2}^*$  normiert definiert, analog zu  $\Delta T_1$  in Abschnitt 3.4.1. Einer Zunahme von  $FO = 21\%$  zu  $FO = 100\%$  ergibt mit den  $\chi$ -Werten aus 3.5 einen maximalen relativen Unterschied von 12.4% für  $\Delta\chi$  und damit auch  $\Delta T_2^*$ . Aus Gl. 15 ergibt sich dabei einerseits, dass im Gegensatz zu  $T_1$  in Blut oder Gewebe gelöster Sauerstoff einen vernachlässigbar geringen Effekt auf  $\Delta\chi$  und  $\Delta T_2^*$  hat. Die Oxygenierungsrate von Hämoglobin wirkt sich zwar andererseits deutlich auf  $T_2^*$  aus, ist aber unter normoxischen Bedingungen allerdings bereits sehr hoch und nimmt damit auch bei Atmung von 100%  $O_2$  kaum noch zu.



## 4 Optimierte $T_1$ -Quantifizierung in der Lunge

### 4.1 Inversion Recovery (IR) SnapShot FLASH

#### 4.1.1 Inversion Recovery

Nach Gleichung 7 lässt sich aus zwei Messungen mit unterschiedlichem Flipwinkel  $T_1$  bestimmen [Fra87]. Allerdings tritt darin nicht der beabsichtigte Flipwinkel  $\alpha$  selbst, sondern der **effektive Flipwinkel**  $\alpha_{eff}$  auf. Dieser hängt von der Homogenität sowohl des Hauptfelds  $B_0$  als auch des Anregungsfelds  $B_1$  ab. Insbesondere ist  $\alpha_{eff}$  nicht überall in der angeregten Schicht gleich: Ein endlicher sinc-Puls erzeugt kein völlig gleichmäßiges Profil, sodass  $\alpha_{eff}$  an den Rändern des Schichtprofils abweicht (siehe dazu auch Abschnitt 5.1, wo auch ausgemessene Schichtprofile gezeigt sind). Da sich dies besonders in ungleichmäßigen Feldern (wie in der Lunge) verzerrend auswirken kann, bietet sich dort eine andere Herangehensweise, basierend auf der Look-Locker-Sequenz an [Dei92] (Abb. 9):

Wird nach einer globalen Inversion der Spins die Magnetisierung im Folgenden kontinuierlich durch nur kleine Auslenkungen (wie bei einer FLASH-Messung) gestört, ergibt sich eine **effektive Relaxation** mit der Zeitkonstante  $T_1^*$ :

$$M(t_i) = M_0^* - (M_0 + M_0^*) \cdot e^{t_i/T_1^*} \quad (19)$$

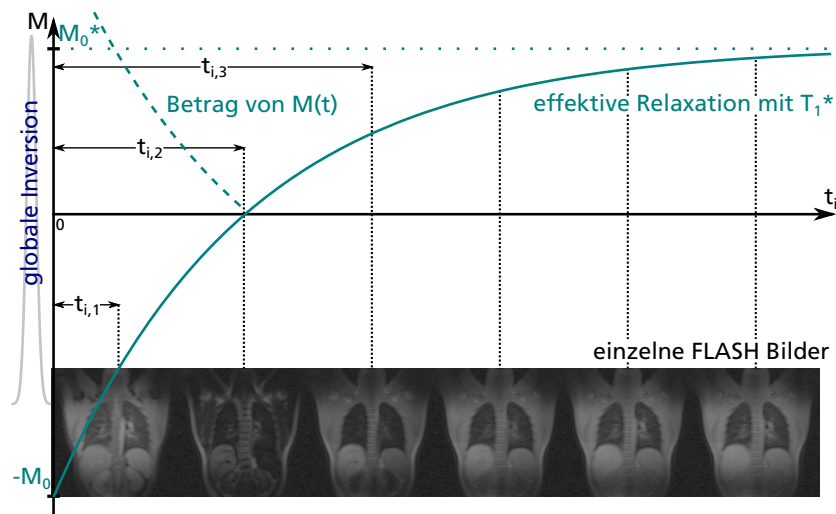


Abbildung 9:  $T_1$ -Messung mittels eines Inversion Recovery SnapShot FLASH.

Diese hängt sowohl vom eigentlichen  $T_1$  des Gewebes ab, als auch von den Parametern der Messung, namentlich  $TR$  und  $\alpha_{eff}$ . Während der Messung in die Schicht einfließendes Blut in einem anderen Sättigungszustand wirkt sich dabei ebenfalls wie eine Hochfrequenzanregung aus.

$\alpha_{eff}$  hängt von den lokalen Feldern ab und wäre daher aufgrund der sehr inhomogenen Magnetfelder in der Lunge ebenfalls ungleichmäßig und aufwändig zu bestimmen, da aber sowohl  $M_0^*$  als auch  $T_1^*$  von  $\alpha_{eff}$  abhängen, lässt sich über das **Inversionsverhältnis**  $M_0^*/M_0$  wieder  $T_1$  in der ungestörten Relaxation bestimmen:

$$T_1 = T_1^* \cdot \frac{M_0}{M_0^*} \quad (20)$$

Voraussetzung hierfür ist, wie oben erwähnt, dass  $\alpha_{eff}$  als klein genähert werden kann. Dafür kommt  $\alpha_{eff}$  in dieser Gleichung aber nicht mehr vor, sodass dessen lokale Schwankungen irrelevant sind.

Nach dem Schalten eines Inversionspulses können also mit konstantem  $TR$  und kleinen Flipwinkeln eine Reihe von FLASH-Bildern aufgenommen werden. Betrachtet man den Betrag des Signals, beobachtet man zunächst einen Abfall des Signals von  $M_0$  zu 0 und darauf folgend wieder einen Anstieg zu einer Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0^*$ . Aus diesem Signalverlauf ließe sich zwar  $T_1^*$  direkt fitten, dies hat aber den Nachteil, dass das Signal in der Nähe des Nulldurchgangs einer Rice-Verteilung folgt, was zu einer deutlich ungenaueren  $T_1$ -Bestimmung führt. Eine bessere Herangehensweise ist eine **Phasenkorrektur**: Man kann in den komplexwertigen Einzelbildern des Inversion Recovery das Signal direkt nach der Inversion als reellwertig und negativ annehmen. Damit sollte die Phase  $\Phi(0)$  des komplexen Signals über der angeregten Schicht überall  $-\pi$  sein. Von dort ausgehend kann man in jedem Voxel und zu jedem Zeitpunkt jeweils  $\Phi(t_i)$  um die Phase zum Zeitpunkt 0 verschieben:

$$M_{corr}(t_i) = -M(t_i) \cdot e^{-i \cdot \Phi(0)} \quad (21)$$

Der Imaginärteil des Signals enthält dann nur noch Rauschen und kann verworfen werden, während der Realteil von negativen zu positiven Werten verläuft. Aus den reellwertigen Bildern lassen sich dann mittels eines Parameterfits entsprechend Gleichung 19 voxelweise  $M_0$ ,  $M_0^*$  und  $T_1^*$  bestimmen, wobei die Inversionszeit  $t_i$  jedes Bildes durch den Zeitpunkt gegeben ist, zu dem das k-Raum-Zentrum für dieses

Bild aufgenommen wurde. Mit Hilfe von Gleichung 20 lässt sich daraus dann für jedes Voxel  $T_1$  bestimmen, also eine  $T_1$ -Karte berechnen. Alle in dieser Arbeit gezeigten  $T_1$ -Karten und -Mittelwerte wurden über einen solchen Fit mit Phasenkorrektur berechnet.

Eine weitere für die Anwendung in der Lunge geeignete Methode zur  $T_1$ -Quantifizierung ist eine Half-Fourier Turbo Spin Echo (HASTE) mit einer Inversion Recovery Präparation [Che98]: Hierbei wird ebenfalls ein Inversionspuls von der Messung benutzt, und nach einem bestimmten  $t_i$  Magnetisierung angeregt und ausgelesen, wobei hier die Informationen für das gesamte Bild aus einer einzigen Anregung bezogen werden (i.e. ein sogenanntes Single-shot). Aus mehreren solchen Bildern mit unterschiedlichen  $t_i$  mit jeweils einer Inversion pro Bild lässt sich wieder eine  $T_1$ -Karte fitten. Dies ist zwar sehr schnell, lässt sich aber nicht ohne weiteres unter freier Atmung durchführen. Vor allem ergibt sich hierbei eine auf  $T_2$  basierende Gewichtung und keine praktikable Möglichkeit, gleichzeitig  $T_2^*$ -Effekte, z.B. durch Sauerstoffatmung, zu untersuchen. Im Hinblick auf die kombinierte Messung in Kapitel 6 wurde in dieser Arbeit daher eine auf dem FLASH basierende Sequenz bevorzugt.

#### 4.1.2 Studienaufbau und Sequenzparameter

27 Patienten mit COPD und 12 Patienten mit Asthma wurden mit einem kartesischen IRSnapShot FLASH wie in Abschnitt 4.1.1 beschrieben untersucht. Dabei wurde jede Messung insgesamt 4 mal wiederholt: Jeweils unter Raumluftbedingungen und Beatmung mit reinem Sauerstoff und die gleichen Messungen am folgenden Tag erneut, um die Reproduzierbarkeit der Messungen zu untersuchen.

Zum Vergleich wurden auch 13 gesunde Probanden bei Versorgung mit beiden Atemgasen untersucht. Sowohl für Patienten als auch die Probanden wurden die gleichen Atemmasken aus weichem Kunststoff mit einem Reservoirbeutel verwendet. Diese Masken schließen allerdings nur eingeschränkt dicht.

Hierbei wurden eine Matrix von  $128 \times 64$  bei einem Field of View von  $50 \times 50 \text{ cm}^2$  und einer Schichtdicke von 15 mm verwendet, wobei 9-10 Schichten pro Patient aufgenommen wurden (von denen 6-8 tatsächlich die Lunge abdecken). Für die Auslese wurde ein 50% asymmetrisches Echo mit einer Echozeit von  $TE = 750 \mu\text{s}$  verwendet, um den Signalverlust durch  $T_2^*$ -Relaxation zu minimieren. Aus  $TR = 3 \text{ ms}$  ergibt sich damit eine Dauer pro Einzelbild (und damit Zeitauflösung) von  $\Delta t_i = 192 \text{ ms}$ ,

wobei die Inversionszeit des ersten Bilds  $t_i(1) = 106$  ms ist. Mit 32 Einzelbildern pro Inversion ergibt sich damit eine Gesamtmesszeit von  $TA = 6.15$  s, was sich für COPD-Patienten gut in einem Atemanhalt bewältigen ließ.

Um die kurze Echozeit zu ermöglichen, wurden zur Anregung Pulse mit  $400$   $\mu$ s Dauer und einem Zeit-Bandbreite-Produkt von  $tbp = 1.6$  verwendet. Als Flipwinkel wurden  $\alpha = 8^\circ$  gewählt, nachdem sich aus Testmessungen in der Lunge ein  $\alpha_{\text{eff}} \approx 4^\circ$  ergab, was recht gut dem Ernstwinkel für dieses  $TR$  und das zu erwartende  $T_1$  entspricht.

### 4.1.3 Ergebnisse: Patientenmessungen

Bei den gesunden Probanden ergibt sich ein mittleres  $T_1$  von  $1203 \pm 44$  ms unter Raumluft, verglichen mit  $1104 \pm 30$  ms unter reinem Sauerstoff, was einer relativen Verkürzung von  $\Delta T_1 = 8.2\% \pm 2.2\%$  entspricht. Diese Werte liegen in dem nach der Literatur zu erwarteten Bereich, wobei auch die deutliche Schwankung der nativen  $T_1$ -Werte von Proband zu Proband zu erwarten ist.

Im Vergleich ist das native  $T_1$  in der Lunge der Asthma-Patienten mit  $1197 \pm 51$  ms und der COPD-Patienten mit  $1110 \pm 80$  ms kürzer und schwankt im untersuchten Kollektiv auch stärker. Bei Sauerstoffbeatmung sinken diese Werte auf  $1132 \pm 50$  ms bei Asthma bzw.  $1060 \pm 73$  ms bei COPD, was jeweils einer Verkürzung von  $5.4\% \pm 1.9\%$  bzw.  $4.4\% \pm 1.2\%$  entspricht. Verglichen mit den gesunden Probanden ergibt ein t-Test für eine Differenz im mittleren  $T_1$  mit  $p = 0.74$  für Asthma-Patienten keinen statistisch signifikanten Unterschied, mit  $p < 2 \cdot 10^{-5}$  aber einen deutlichen für COPD.

Die zwei Messungen an aufeinander folgenden Tagen waren im Mittel um 2.7% (Raumluft) bzw. 3.2% (100%  $O_2$ ) verschieden. Ein gepaarter Student's t-Test ergibt jeweils  $p < 1 \cdot 10^{-4}$  für die Übereinstimmung der Wiederholungsmessungen.

In Abbildung 10 sind  $T_1$ -Karten eines Freiwilligen und zweier COPD-Patienten gezeigt. Wie in Abb. 10a zu sehen, ist  $T_1$  in der gesunden Lunge in der Regel sehr homogen und wird durch Atmen reinen Sauerstoffs deutlich verkürzt: Das mittlere  $T_1$  in der gesamten Lunge innerhalb der gezeigten Schicht wurde hier von  $1200 \pm 57$  ms auf  $1106 \pm 46$  ms, also um  $\Delta T_1 = 7.9\%$  verkürzt.

Im Vergleich dazu erscheint  $T_1$  und die Änderung von  $T_1$  in den Lungen der COPD-Patienten inhomogener: In der in Abb. 10c bzw. d mit 1 markierten region of

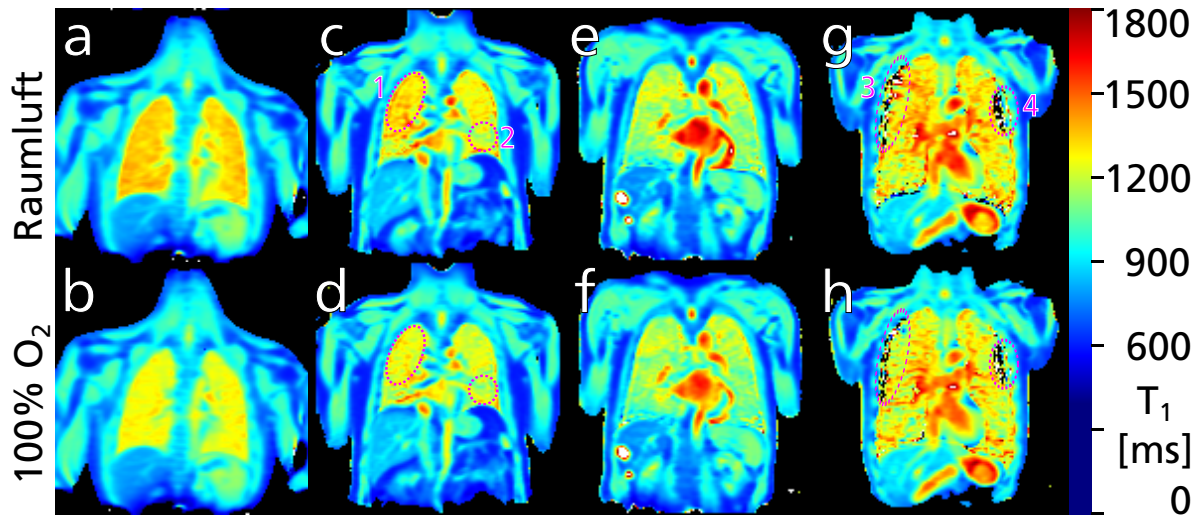


Abbildung 10:  $T_1$ -Karten eines gesunden Freiwilligen (a,b) und dreier COPD-Patienten (c-h), gemessen mit dem kartesischen IRSnapShot unter Raumluft- (a,c,e,g) bzw. Sauerstoffbeatmung (b,d,f,h).

interest (ROI) findet sich eine Reduktion  $T_1$  von  $1184 \pm 85$  ms auf  $1091 \pm 81$  ms, also um  $\Delta T_1 = 7.9\%$ . In ROI 2 dagegen zeigt sich eine Verkürzung in  $T_1$  von  $1017 \pm 92$  ms auf  $987 \pm 92$  ms, was  $\Delta T_1 = 2.9\%$  entspricht.

Um die im Mittel kürzeren  $T_1$  bei COPD zu demonstrieren, sind  $T_1$ -Karten eines weiteren Patienten in Abb. 10e und f dargestellt. Hier ist das mittlere  $T_1$  in der gesamten Lunge vor  $974 \pm 121$  ms bzw. mit reinem Sauerstoff  $953 \pm 116$  ms, also  $\Delta T_1 = 2.2\%$ .

In einigen der Patientenmessungen finden sich auch Bereiche wie die in Abb. 10g und h markierten, in denen die  $T_1$ -Quantifizierung fehlschlägt. Wenn die Abweichung des Signalverlaufs von Gl. 20 zu groß wird, können diese automatisch (hier schwarz) markiert werden. In jedem Fall bleibt aber ein Rand aus unzuverlässigen  $T_1$ -Werten.

#### 4.1.4 Phantommessungen

Um das Zusammenwirken der Protonenkompartimente in der Lunge zum effektiven  $T_1$  zu untersuchen, wurden auch Messungen an einem *ex vivo*-Phantom durchgeführt. Dieses besteht aus einer mit  $\text{NiSO}_4$  befüllten Kunststoffschale, die eine explantierte Schweinelunge enthält. Da das Explantat kein Blut enthält, wird hierbei nur der

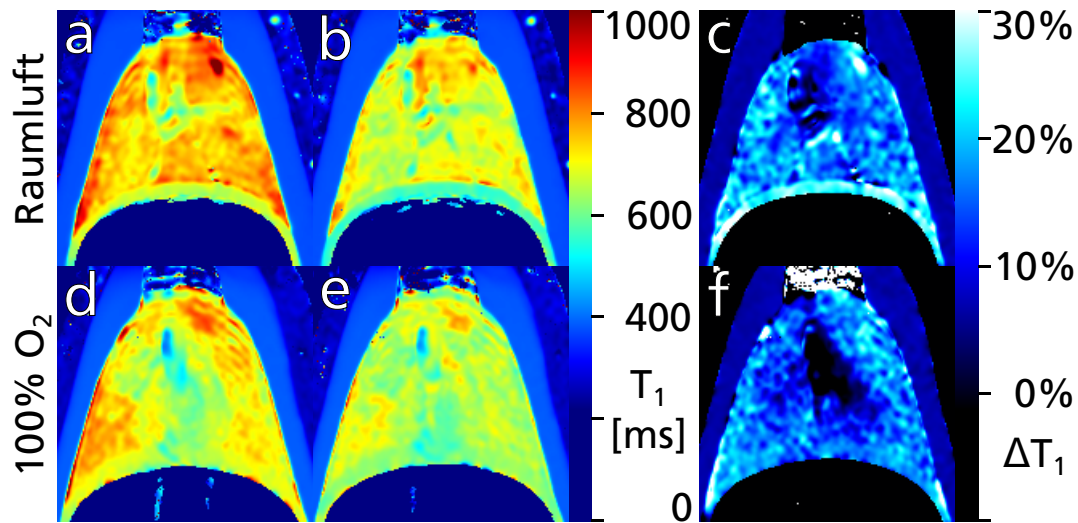


Abbildung 11:  $T_1$ -Karten aus zwei Phantommessungen und dazugehörige  $\Delta T_1$ -Karten.

in Abschnitt 3.4 beschriebene extravaskuläre Anteil des Lungenwassers dargestellt, einschließlich der an Makromolekülen gebundenen Protonen.

Da bei Phantommessungen kein Zeitdruck durch Atemanhalte besteht, wurde hierbei eine Matrix von  $128 \times 128$  Pixeln verwendet und 128 Einzelbilder auf insgesamt 8 Inversionen aufgeteilt, wobei jeweils  $\tau = 5$  s Pausen zwischen den Teilmessung gelassen wurden. Als Zeitauflösung ergibt sich damit  $\Delta t_i = 48$  ms. Die restlichen Parameter waren identisch zu den in Abschnitt 4.1.2 angegebenen. Über eine insgesamt längere Messzeit zu mitteln ist insofern sinnvoll, da die Protonendichte im Explantat aufgrund des fehlenden Blutanteils noch kleiner als *in vivo* ist.

Das Explantat in der Schale wird mit Luft gefüllt, indem mittels eines Kompressors ein Unterdruck erzeugt wird, wodurch sich die Lunge selbst aufbläst. Durch die Luftröhre kann dabei entweder direkt Raumluft aus der Umgebung angesaugt werden oder reiner Sauerstoff (oder eine Gasmischung) aus einem Reservoir. Dies wurde benutzt, um wie für die Patienten- und Probandenuntersuchungen jeweils eine Messung bei 21% und eine Wiederholung bei 100% Sauerstoff durchzuführen. Zwischen den Messungen wurde das Gas in der Lunge durch mit Hilfe des Kompressors simulierte Atemzüge ausgetauscht.

#### 4.1.5 Ergebnisse: Phantommessungen

$T_1$ - und  $\Delta T_1$ -Karten von Phantommessungen mit zwei verschiedenen frischen Explantaten sind in Abbildung 11 gezeigt. In insgesamt 3 Messungen wurden Zeiten von  $T_1 = 616 \pm 80$  ms bis  $T_1 = 754 \pm 58$  ms bei Raumluft und  $T_1 = 540 \pm 48$  ms bzw.  $T_1 = 652 \pm 61$  ms bei 100% Sauerstoff gefunden, entsprechend relativen Reduktionen zwischen 12% und 14%.

Die hier gefundenen  $T_1$ -Zeiten sind also deutlich kürzer als *in vivo*, zeigen aber dennoch deutliche, durch Sauerstoff verursachte Reduktionen. Abbildung 11 zeigt auch, dass  $T_1$  in den blutleeren großen Gefäßen noch kürzer ist als im Parenchym.

#### 4.1.6 Diskussion

Dass die relative Verkürzung von  $T_1$  in den Asthma- und COPD-Patienten geringer als in den Probanden ausfällt, entspricht den Erwartungen. Allerdings zeigen die höheren Verkürzungen in Abschnitt 6.1.2, die mit dichter schließenden Masken gemessen wurden, dass die Änderung stark von der tatsächlichen Sauerstoffversorgung abhängt. Dies kann auch als primärer Grund für die Schwankungen in den gemessenen  $T_1$ -Reduktionen in den gesunden Probanden gesehen werden.

Allerdings fällt auch auf, dass  $T_1$  in den Patientenmessungen im Mittel kürzer ausfällt.  $T_1$ -Karten wie in Abb. 10c zeigen, dass sich bei Patienten Bereiche mit längerem  $T_1$  und größerem  $\Delta T_1$  und solche mit kurzem Basis- $T_1$  und geringerem  $\Delta T_1$  finden. Da, wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, aufgrund von hypoxischer Vaskokonstriktion Perfusionsdefekte mit Ventilationsdefekten einhergehen bzw. auch die krankhafte Gewebsveränderung in einem Lungenemphysem zu einem Abbau des Kapillarbetts führen kann, lassen sich diese kurzen  $T_1$ -Zeiten in Teilen oder der gesamten Lunge der COPD-Patienten auf eine Reduktion des Blutanteils zurückführen [Job14]: Da das  $T_1$  von reinem Blut in der Größenordnung von 1450 ms liegt [Bar97], also länger ist als das im Lungengewebe gemessene, führt ein höherer Blutanteil auch zu einem höheren  $T_1$ .

Die Phantommessungen unterstützen diese Erklärung: Die dort gemessenen  $T_1$ -Zeiten sind deutlich kürzer, entsprechend des dort nicht vorhandenen Blutkompartiments. Insbesondere zeigt sich dort aber auch eine deutliche Reduktion von  $T_1$  durch erhöhte Sauerstoffzufuhr. Da im Phantomaufbau ein vollständiger Gasaustausch sichergestellt ist und keine restliche Raumluft in die Lunge gelangen kann, lässt sich

sogar ein vergleichsweise hohes  $\Delta T_1$  erreichen. In Bezug auf die Betrachtung der  $O_2$ -Abhängigkeit von  $T_1$  in Abschnitt 3.4.1 bedeutet das, dass der Sauerstoff-Partialdruck über dem Gewebe ausschlaggebend ist: Sauerstoff löst sich im beobachteten Gewebe in vergleichbarer Größenordnung, auch wenn gar kein Blut vorhanden ist.

Schließlich zeigen Karten wie die in Abb. 10g, dass die  $T_1$ -Bestimmung in Patienten schwieriger als in gesunden Probanden sein kann. Dies passiert in der Regel dann, wenn die Lunge durch emphysematische Veränderung stark überbläht ist. Neben dem noch geringeren Signal ist es für Kranke auch schwieriger, länger die Luft anzuhalten. Die in dieser Arbeit entwickelten Anpassungen der Messmethode zielen daher darauf ab, durch kürzere Echozeiten und Aufnahmen in freier Atmung eine robustere Quantifizierung zu erzielen.

## 4.2 $T_1$ -mapping mittels radialem IR-FLASH

Das in Abschnitt 2.7 eingeführte radiale sampling bringt mehrere Vorteile, insbesondere für die  $T_1$ -Quantifizierung in der Lunge, mit sich:

- Da das Zentrum den Bildkontrast kodiert, steht dieser damit auch für jeden Zeitpunkt zur Verfügung, so dass durch passende Auswahl von Projektionen Bilder mit unterschiedlichen Kontrasten rekonstruiert werden können.
- Da keine Zeit für Phasenkodierung aufgewandt werden muss, kann die dafür sonst nötige Zeit in  $TE$  eingespart werden.
- Asymmetrische readouts sind zwar auch kartesisch möglich, radiale Trajektorien können aber direkt im k-Raum Zentrum beginnen, wobei die andere Seite des Raumes durch ein Weiterdrehen der Projektion ausgelesen werden kann. Algorithmen zur Berechnung fehlender Bereiche des k-Raums sind dabei nicht nötig.
- Da jede Projektion durch das k-Raum Zentrum führt, enthält sie bereits ein für **Gating** verwendbares **dc-Signal** (siehe Abschnitt 2.8). Damit lassen sich aus Messungen unter freier Atmung gewünschte Atemzustände rekonstruieren. Der erste Vorteil der freien Zusammensetzbarkeit von Projektionen ist dafür ebenfalls günstig.



- Zusätzlich zur Möglichkeit von dc-Gating sind radial aufgenommene Bilder im Allgemeinen sehr viel robuster gegenüber (restlicher) Bewegung und leiden eher unter Unschärfe als störenden Bewegungsartefakten, da die Abdeckung zur Mitte des k-Raumes hin zunimmt. Da das Herz ständig schlägt und direkt neben der Lunge liegt, trifft sich das für diese Anwendung ebenfalls gut.
- **Undersampling**, d.h. ein unvollständig abgedeckter k-Raum, führt bei radialer Auslese zu inkohärenten Artefakten, die weniger störend wirken als in kartesischen, solange das undersampling nicht zu stark wird. Abhängig von der Wahl der Rekonstruktionsparameter kann dies auch in eine lediglich reduzierte Auflösung umgesetzt werden.

Allerdings müssen dafür auch Nachteile in Kauf genommen werden:

- Da Datenpunkte im k-Raum Zentrum dichter angeordnet sind und Projektionen im Außenbereich auseinanderlaufen, sind  $\frac{\pi}{2}$  mal so viele Projektionen wie parallele Zeilen nötig, um die Nyquist-Bedingung für einen vollständigen k-Raum zu erfüllen [Nyq28].
- Weiterhin erfordert die ungleichmäßige Verteilung auch eine **Density Compensation Function** (DCF) zur Rekonstruktion, um wieder eine gleichmäßige Gewichtung des inneren und äußeren k-Raums zu erzeugen und im Allgemeinen eine deutlich aufwendigere Rekonstruktion. Im Folgenden wird zur Berechnung der DCF das Verfahren nach [Pip99] und zur Rekonstruktion die nicht-uniforme diskrete Fouriertransformation [Fes03] benutzt, auf deren genaue Funktionsweise aber nicht eingegangen.
- Die Gradienten für die radiale Kodierung werden vom MR-Tomographen tatsächlich nicht genau zur vorgesehenen Zeit geschaltet, sondern weisen **Gradientendelays** auf. Für kartesische Kodierung verursachen diese Verzögerungen, die in der Größenordnung von Mikrosekunden liegen, lediglich eine globale Phase im rekonstruierten Bild, sind also für dessen Absolutwert irrelevant. Bei radialer Auslese können Gradientendelays zu Artefakten in der Kantendarstellung führen, da die Auslesegradienten in unterschiedliche Richtungen zeigen.
- Gradientendelays können bis zu einem gewissen Grad korrigiert werden, indem man die Verzögerung abhängig von der Projektionsrichtung ausmisst und

die sich daraus ergebende Phasenverschiebung bei der Rekonstruktion wieder einsetzt. Darüber hinausgehende Abweichungen von der erwünschten **Gradientenform** erfordern allerdings ein aufwändigeres Vorgehen, wie in Abschnitt 5.1.4 für die Auslese in UTE-Sequenzen diskutiert wird. Korrigiert man diese nicht explizit, bleiben (besonders für eine stark asymmetrische radiale Kodierung) Ungenauigkeiten.

Im Folgenden wird die Erweiterung der Inversion Recovery SnapShot FLASH für eine segmentierte, radiale Aufnahme unter freier Atmung beschrieben. Dies erfordert sowohl eine sinnvolle Verteilung der radialen Projektionen als auch eine Korrektur des dc-Signals, um gleichzeitig dc-Gating und  $T_1$ -Quantifizierung zu erlauben.

#### 4.2.1 Aufnahmeschema

Die radialen Projektionen werden auf  $n_i$  Inversionsblöcke verteilt, die jeweils  $n_p$  Projektionen enthalten (siehe Abb. 12). Zwischen den Inversionsblöcken wird eine Pause  $\tau$  gelassen, während der ungestörte Relaxation stattfinden kann. Dies ist nötig, um aus den gemessenen Intensitäten auch  $M_0$  bestimmen zu können. In den gezeigten Messungen wurde  $\tau = 3$  s verwendet. Dies entspricht für die in der Lunge vorkommenden  $T_1$ -Zeiten zwar nur ca.  $2.5 \cdot T_1$ , Vergleichsmessungen mit schrittweise kürzeren  $\tau$  ergaben jedoch, dass dies ausreichend ist. Dies lässt sich dadurch begründen, dass Lungengewebe stark durchblutet ist und nach der Messung einfließendes Blut ungesättigte Spins in die Messschicht transportiert und dadurch die Relaxation beschleunigt.

Die radialen Projektionen müssen nach der Messung sowohl ihrer jeweiligen Inversionszeit als auch mittels dc-Gating bestimmten Atemzuständen zugeordnet werden. Wenn allerdings Projektionen im Zuge von dc-Gating verworfen werden, kann die lineare Winkelanzahl zu großen Lücken im k-Raum und damit Artefakten führen. In diesem Fall ist eine **quasi-zufällige** Winkelverteilung sinnvoller, da dies zu einer ebenfalls statistischen Verteilung der durch Gating entstehenden Lücken führt. Eine solche günstige Verteilung lässt sich mit dem **Goldenen Winkel**  $\phi_G$  als Inkrement erreichen, wobei dieser vom Goldenen Schnitt  $\Phi$  abgeleitet ist:

$$\Phi = \frac{1 + \sqrt{5}}{2} = \frac{1}{\Phi} + 1; \quad \phi_G = \frac{360^\circ}{\Phi} = 222.5^\circ$$

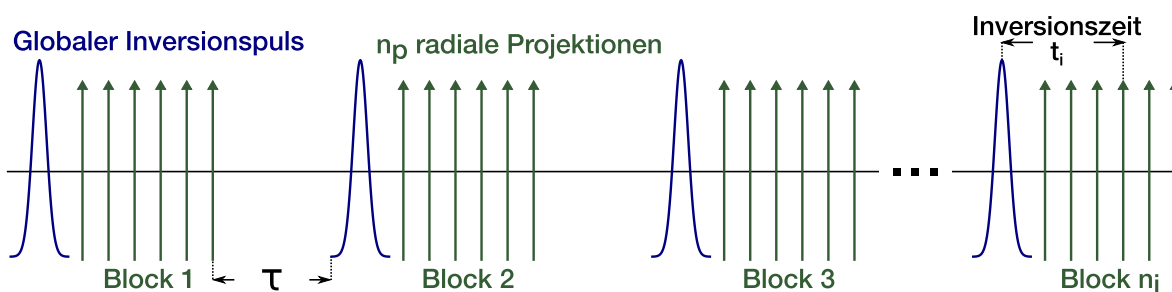


Abbildung 12: Aufnahmeschema für das radiale Inversion Recovery für  $n_i = 4$  Inversionsblöcke und  $n_p = 6$  Projektionen pro Block. Jeder Pfeil steht für die Aufnahme einer radialen Projektion, dauert also  $TR$ . Diese Projektionen werden hinterher nach  $t_i$  sortiert und dann über ein Rekonstruktionsfenster, das schrittweise verschoben wird, zu Einzelbildern zusammengesetzt.

Dies führt zu einer Verteilung, bei der jede weitere Projektion in die größte Lücke zwischen den bereits gemessenen fällt, wobei die Abdeckung jeweils dann am gleichmäßigsten ist, wenn gerade eine **Fibonacci-Zahl** an Speichen aufgenommen wurde. Üblicherweise werden für radiale MR symmetrische Projektionen und  $\frac{1}{2} \cdot \phi_G = 111.2^\circ$  als Inkrement verwendet. Für die in dieser Arbeit zwecks  $TE$ -Minimierung ausschließlich benutzten stark asymmetrischen Projektionen ergibt der volle Goldene Winkel allerdings eine deutlich gleichmäßigere  $k$ -Raum-Abdeckung.

Um aus der Inversion Recovery Messung Bilder mit verschiedenen  $T_1$ -Gewichtungen zu erzeugen, müssen die Projektionen nach  $t_i$  sortiert werden. Je nach Wahl von  $n_p$  und  $n_i$  ergäbe dies eine möglicherweise sehr ungleichmäßige Verteilung der Projektionen im  $k$ -Raum. Setzt man hingegen das Winkelinkrement zwischen direkt aufeinanderfolgenden Projektionen auf  $\phi_G \cdot n_i$  und das Inkrement zwischen den jeweils ersten Projektionen aufeinanderfolgender Inversionsblöcke auf  $\phi_G$ , ergibt sich wieder ein Inkrement von  $\phi_G$ , nachdem die Projektionen nach  $t_i$  sortiert wurden. Eine Fibonacci-Zahl aufeinanderfolgender Projektionen liefert dann wieder eine optimal gleichmäßige Verteilung im  $k$ -Raum.

Die effektive Anordnung radialer Trajektorien bei einer Inversion Recovery Messung ist in Abbildung 13 dargestellt. Abb. 13a und 13b zeigen, dass sowohl eine entsprechend gewählte lineare Winkelverteilung als auch die modifizierte Goldener Winkel-Verteilung eine gleichmäßige Abdeckung liefern, wenn Projektionen sortiert werden. Eine konventionelle Goldener Winkel-Verteilung kann dagegen eine ungleichmäßige Abdeckung erzeugen, je nach Wahl von  $n_i$  und  $n_p$  (ein besonders

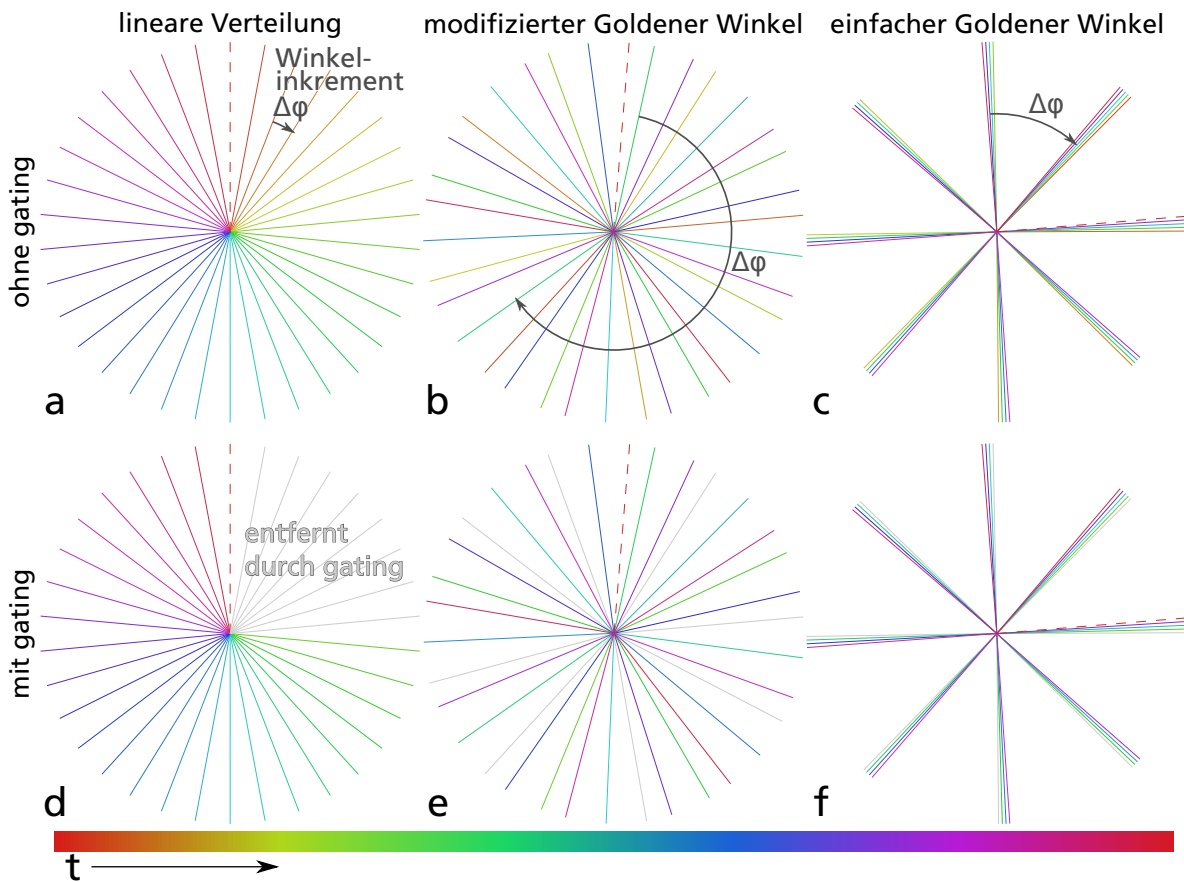


Abbildung 13: Verteilung 34 asymmetrischer radialer Trajektorien unter verschiedenen Winkelverteilungen. Projektionen sind entsprechend ihrer chronologischen Anordnung eingefärbt, wobei die letzte Projektion gestrichelt dargestellt ist. **a/d** Lineare Verteilung. **b/e** Verteilung nach dem Goldenen Winkel, angepasst für segmentiertes Inversion Recovery. **c/f** Einfache Verteilung nach dem Goldenen Winkel ohne Anpassung, wenn ein Inversionsblock  $n_p = 18$  Projektionen enthält. **a-c** Alle Projektionen **d-f** Verteilung, nachdem die ersten 8 Projektionen beim Atemgating weggelassen wurden.

ungünstiger Fall ist in Abb. 13c gezeigt). Der Vorteil der Goldenen Winkel zeigt sich, wenn Gating eingesetzt wird: In der linearen Verteilung (Abb. 13d) entstehen große Lücken, da zeitlich aufeinanderfolgende Projektionen auch im  $k$ -Raum nahe beieinander liegen. Da durch Goldene Winkel aufeinanderfolgende Projektionen jedoch einen großen Abstand haben, verteilen sich die beim Gating entfernten Projektionen über den ganzen  $k$ -Raum (Abb. 13e). Dies ist gleichzeitig auch für die Abtastung der Inversion Recovery-Kurve sinnvoll, da so alle Zeitpunkte gleichmäßig über den  $k$ -Raum verteilt werden.

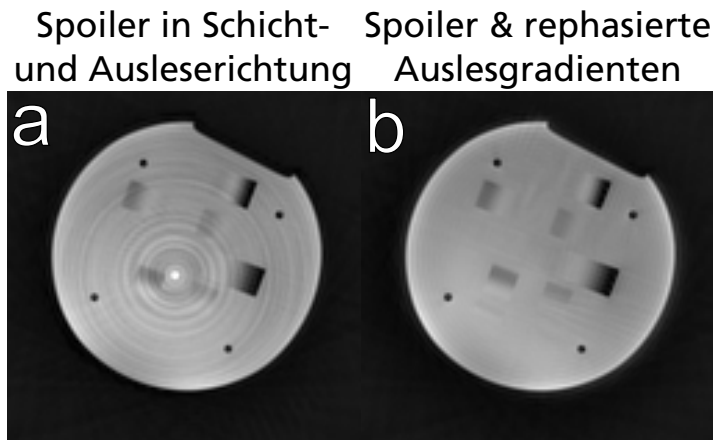


Abbildung 14: Rekonstruktion einer Phantommessung über die 2. Hälfte eines Inversion Recovery, mit Spoilern in der gleichen Richtung wie Schicht- und Auslesegradienten (a) und mit Spoilern nur in Schichtrichtung und rephasierten Auslesegradienten (b).

Allerdings hat die Goldener-Winkel-Verteilung (so wie jede für eine retrospektive Sortierung möglichst gleichmäßige quasi-zufällige Verteilung) den Nachteil, dass stark unterschiedliche Kodiergradienten aufeinander folgen: Große Abstände im k-Raum entsprechen hohen Gradientenamplituden. Wie in Abschnitt 2.6.3 beschrieben, verlässt man sich in einer FLASH-Sequenz aber darauf, dass keine in früheren  $TR$  angeregte Magnetisierung zum Signal beiträgt.

Bei einer linearen Winkelverteilung (bzw. auch linearer kartesischer Abtastung) ist das kein Problem, da sich die Kodiergradienten nur allmählich ändern und Spins effektiv immer weiter in der gleichen Richtung dephasiert werden. Bei der Goldenen-Winkel-Verteilung hingegen haben aufeinanderfolgende Kodiergradienten oft entgegengesetztes Vorzeichen in einer Raumachse, was dazu führt, dass sie gegenseitig als Rephasierer wirken. Die sonst übliche Verwendung von Gradienten in der gleichen Richtung wie die Auswahlgradienten um restliche Magnetisierung in FLASH-Sequenzen zu 'löschen', ist dabei daher nicht ausreichend, was zu Artefakten, wie in 14a gezeigt, führen kann.

In der in dieser Arbeit entwickelten Sequenz wurden daher stattdessen die radialen Auswahlgradienten, wie in Abb. 3 dargestellt, am Ende jedes  $TR$  rephasiert (so dass sich auf Dauer kein Gradientenmoment in dieser Ebene aufbaut). Die Spoilergradienten wurden stattdessen immer in Schichtrichtung geschaltet und haben auch stets die gleiche Polarität, selbst bei der Verwendung von UTE-Halbpulsen,

die wechselnde Polarität der Schichtauswahlgradienten erfordern. Der Effekt dieser Anpassung ist in Abb. 14 zu sehen.

### 4.2.2 Sliding window Rekonstruktion und KWIC-Filter

Um tatsächlich Bilder mit unterschiedlichen Inversionszeiten  $t_i$  zu erhalten, benutzt man eine **sliding window** Rekonstruktion: Ein Auswahlfenster wird über die nach  $t_i$  sortierten Projektionen geschoben, wobei jeweils eine Anzahl  $f_w$  an Projektionen (die **Fensterbreite**) zur Rekonstruktion eines Bilds verwendet wird. Um das nächste Bild zu erhalten, wird dieses Fenster um die **Schrittweite**  $f_s$  verschoben. Diese beiden Parameter können dabei im Prinzip frei gewählt werden, wobei  $f_s$  kleiner als  $f_w$  sein sollte, um die vorhandenen Daten effektiv zu nutzen (dies wird auch als view sharing bezeichnet, da benachbarte Bilder Projektionen teilen).  $f_w$  muss dabei klein genug sein, um unter Beachtung der Segmentierung (also  $n_p$  und  $n_i$ ) ausreichend zeitliche Auflösung im Vergleich zum zu messenden  $T_1$  zu erhalten. Davon abgesehen lässt sich über die Wahl von  $f_w$  wie im Folgenden gezeigt die Genauigkeit bzw. Schärfe der resultierenden  $T_1$ -Karten einstellen.

Die Anforderung ausreichender Zeitauflösung lässt sich auch durch einen KWIC-Filter (K-space Weighted Image Contrast) [Son00; Son04] erfüllen, wenn eine Segmentierung zu viel Zeit erfordern würde (insbesondere bei Messungen im Atemanhalt). Ein beispielhafter KWIC-Filter und eine sich daraus ergebende k-Raum-Verteilung von teilweisen Projektionen ist in Abbildung 15 dargestellt. Das zugrundeliegende Konzept des KWIC-Filters basiert darauf, dass der innere Bereich des k-Raums, der den Kontrast bestimmt, aus einem kurzen Zeitraum befüllt wird, und der äußere Teil aus einem längeren, wobei die Anzahl der Projektionen schrittweise nach außen hin erhöht wird. Die Zeitauflösung, die für den Bildkontrast ausschlaggebend ist, wird dadurch deutlich höher als bei der Verwendung sämtlicher Projektionen im Rekonstruktionsfenster zur Rekonstruktion. Da allerdings auch der Großteil des Signals im k-Raum-Zentrum gemessen wird, enthalten die einzelnen so erzeugten Bilder auch sehr viel Rauschen und ergeben erst durch Parameterfits über den gesamten Zeitverlauf brauchbare Bildqualität in den Parameterkarten.

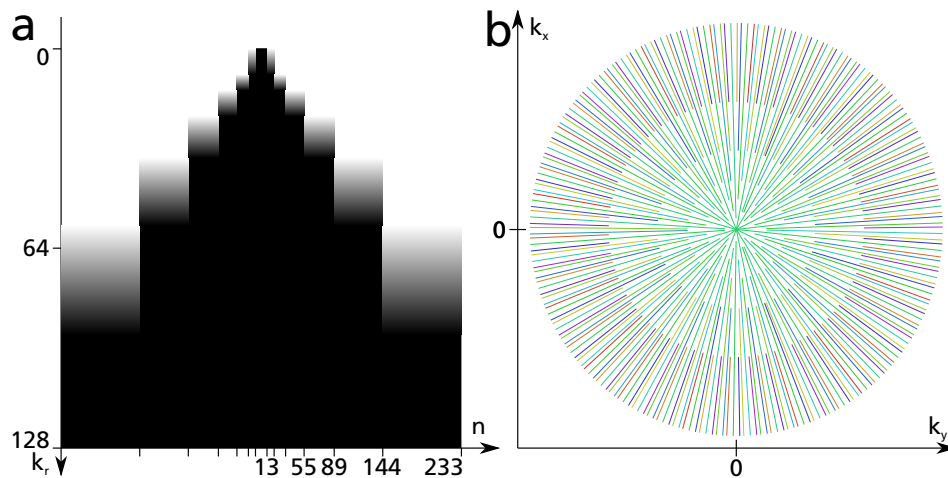


Abbildung 15: **a:** Fensterbreite eines KWIC-Filters mit Fibonacci-Zahlen als Abstufungen. Um Kanten im  $k$ -Raum zu reduzieren, werden Projektionen mit einem linear ansteigenden Abschwächungsfaktor  $0 < f < 1$  multipliziert, was hier durch Helligkeitsabstufungen dargestellt wird. Die Asymmetrie der Auslese ist hier 100%. **b:** Dazugehörige  $k$ -Raum Verteilung. Die Reihenfolge der Projektionen ist durch Farben angedeutet und verläuft von rot über grün zu violett, d.h. Projektionen mit ähnlicher Farbe werden auch zu einem ähnlichen  $t_i$  gemessen.

### 4.2.3 Korrektur des dc-Signals für Inversion Recovery

Aus den sortierten Projektionen kann zwar eine Reihe von Bildern und damit  $T_1$ -Karten berechnet werden, ohne weitere Behandlung erhält man aber zunächst Karten, die über die gesamte Messzeit und damit (in der Lunge) alle Atemzustände gemittelt sind. Bei einer radialen Aufnahme bietet sich jedoch die Verwendung des in Abschnitt 2.8 beschriebenen dc-Gating an.

Während einer Inversion Recovery Messung ist das MR-Signal einer kontinuierlichen Änderung abhängig von  $T_1$  und den Sequenzparametern unterworfen. Dies beeinflusst nicht nur die daraus rekonstruierbaren Bilder, sondern auch das dc-Signal. Dieses entspricht dem gemeinsamen Signal aller Spins in der angeregten Schicht und ändert dementsprechend auch seine Phase und Amplitude, wenn diese invertiert werden. Das dc-Signal stellt also eine Überlagerung von  $T_1$ -Relaxation und Atmung (bzw. zusätzlich auch dem Herzschlag) dar (siehe Abb. 16a).

Wenn allerdings mehrere Inversionen zur Verfügung stehen und diese unabhängig von der Atmung der untersuchten Person stattfinden, lassen sich diese beiden Einflüsse wieder trennen: Summiert man über mehrere Inversion Recovery-Kurven

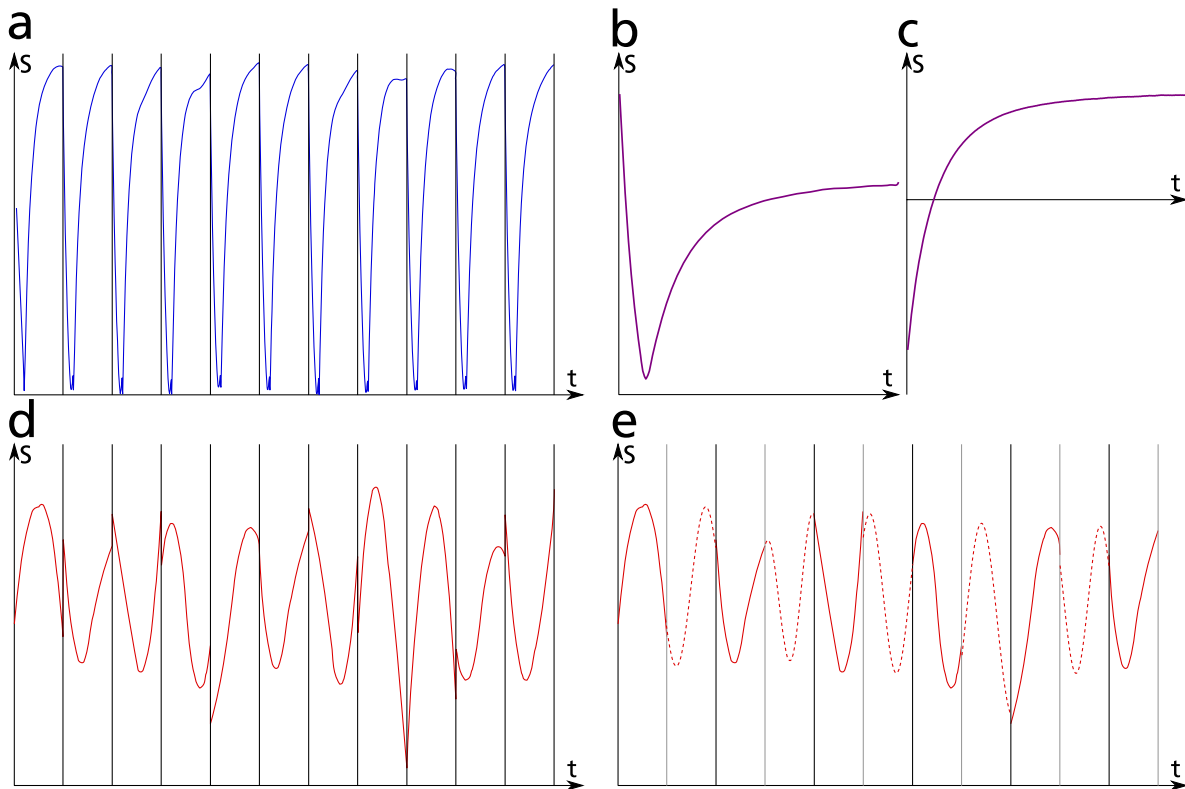


Abbildung 16:  $T_1$ -Korrektur des dc-Signals einer radialen Inversion Recovery Messung. Senkrechte schwarze Striche stehen jeweils für eine Pause zwischen Inversionsblöcken mit einem Inversionspuls vor dem nächsten Block. **a**: Ursprüngliches, geglättetes dc-Signal. **b**: Absolutbetrag der Summe über alle Inversionsblöcke. **c**: Phasenkorrigierte, reelle Summe. **d**: Korrigiertes Signal, bestimmt aus **a** dividiert durch **c**. **e**: Das korrigierte Signal aus **d** mit angedeuteten, in die Pausen zwischen den Inversionsblöcken fortgesetzten Atemkurven.

mit unterschiedlicher Atemdynamik, wird die Signalmodulation durch Atmung herausgemittelt, sofern genug Atemperioden vorkommen. Dies ist in Abb. 16b gezeigt. Diese Signalkurve enthält dann also nur noch die effektive Relaxation mit  $T_1^*$ .

Da das dc-Signal von allen Protonen in der angeregten Schicht stammt, entsteht diese Kurve durch eine Überlagerung sehr vieler  $T_1^*$  bzw.  $T_1$ -Zeiten und ist damit multiexponentiell. Sie lässt sich also nicht durch eine einfache Exponentialfunktion beschreiben. Allerdings ist das auch gar nicht nötig: Nachdem die Kurve durch eine laufende Mittelung geglättet wurde, um Störungen durch Rauschen zu minimieren, kann die Phase im Gleichgewichtsteil (z.B. der zweiten Hälfte der Kurve) bestimmt und von der Phase aller Zeitpunkte abgezogen werden. Der Imaginärteil enthält dann



nur Rauschen und kann weggelassen werden, sodass sich die reellwertige Kurve in Abb. 16c ergibt. Dieses Verfahren entspricht der voxelweisen Phasenkorrektur in Abschnitt 4.1.1.

Da nun die nun vorliegende  $T_1^*$ -Kurve nicht durch Atmung gestört ist, kann man umgekehrt die Atmungskurve erhalten, indem man die Kurve für jeden Inversionsblock vervielfältigt und das gemessene dc-Signal durch diese dividiert. Da die Relaxationskurve für jede Inversion einen Nulldurchgang hat und in dieser Umgebung Rauschsignale durch sehr kleine Werte dividiert werden, ergibt sich an den Nulldurchgängen in der Regel eine Diskontinuität. Da diese allerdings sehr schmal ist, lässt sich das korrigierte Signal mittels einer robusten lokalen Regression (r-LOESS), die Datenpunkte außerhalb von 6 Standardabweichungen ignoriert, glätten, wodurch sich eine reine,  $T_1$ -korrigierte Gatingkurve ergibt.

Ein Beispiel einer solchen Gatingkurve ist in Abb. 16d dargestellt. Hierbei gilt zu beachten, dass das dc-Signal nur die Atmung während der Messung darstellt. Während der Verzögerungszeiten zwischen den Inversionsblöcken, die zur freien  $T_1$ -Relaxation dienen, atmet der Patient aber natürlich weiter. Eine vollständig abgetastete Atemkurve sähe ungefähr so aus wie in Abb. 16e gezeigt. Um die Spule für das gating auszuwählen, wurde die Korrektur für das Signal aller Spulen einzeln angewandt und die dc-Signal-Kurve mit der besten Atemabbildung manuell ausgewählt.

#### 4.2.4 Sequenzparameter

Die Parameter für die radiale Messung wurden basierend auf denen für die kartesische gewählt und optimiert. Für die Anregung wurden die gleichen Pulse wie für die kartesische Messung eingesetzt. Bei den unten gezeigten Messungen ist jeweils das Field of View  $50 \times 50 \times 15 \text{ cm}^3$ , wobei Matrixgrößen von  $128 \times 128$  oder  $192 \times 192$  verwendet wurden. Für die asymmetrische Auslese der radialen Projektionen wurde dabei das k-Raum-Zentrum jeweils nach 6.25% des Auslesegradienten (entsprechend einer Asymmetrie von 87.5%) aufgenommen, was 8 bzw. 12 Punkten auf der Projektion entspricht. Die Echozeit mit  $TE = 550 \mu\text{s}$  ist damit etwas kürzer als bei den kartesischen Messungen, wobei  $TR_{128} = 4.50 \text{ ms}$  bzw.  $TR_{192} = 4.75 \text{ ms}$  verwendet wurden. Davon wurden  $n_p = 640$  bzw.  $n_p = 600$  Projektionen pro Block aufgenommen, d.h. etwa 2.9 s lang, mit  $\tau = 3 \text{ s}$  langen Pausen zwischen den Blöcken.

Da so aufgenommene Messungen nicht zeitlich beschränkt sind, ist die Wahl der Anzahl an Inversionsblöcken essentiell frei und entspricht einem Kompromiss aus Messzeit und SNR. Hier wurden zwischen  $n_i = 10$  und  $n_i = 80$  Blöcken verwendet, entsprechend Messdauern zwischen etwa 1 und 8 Minuten pro Schicht. Die Parameter  $f_w$  und  $f_s$  für die sliding window Rekonstruktion müssen ebenfalls empirisch gewählt werden und sind daher hier bei den jeweiligen Parameterkarten angegeben.

#### 4.2.5 Ergebnisse

Abbildung 17 zeigt mit der radialen Methode gemessene  $T_1$ - und dazugehörige  $M_0$ -Karten um die Auswirkung der Rekonstruktionsparameter und Messzeit zu verdeutlichen: Die Karten in c-f wurden mit Fensterbreite  $f_w = 360$  und Schrittweite  $f_s = 180$  berechnet. Bei a,b,e und f hingegen wurde stattdessen nur jede dritte Projektion verwendet, um eine kürzere Messzeit zu simulieren. Für c&d wurden Projektionen mit KWIC gefiltert, wobei die Breite des Filters zwischen 34 und  $f_w = 360$  variiert. Die Schrittweite des Rekonstruktionsfensters entspricht der minimalen Breite, also  $f_s = 34$ . Bei e&f schließlich wurde ein schmaleres Rekonstruktionsfenster mit  $f_w = 120$  und  $f_s = 60$  benutzt.

Der selbe Datensatz wurde in Abbildung 18 mit verschiedenen Gating-Parametern rekonstruiert: Für (a,b) wurden die 33% aller Projektionen mit dem höchsten dc-Signal benutzt (also genauso wie in Abb. 17), für (e,f) die 33% mit dem niedrigsten dc-Signal und für (c,d) alle.

Abbildung 19 schließlich enthält sowohl die bei Raumluft aufgenommene  $T_1$ -Karte als auch eine in einer zweiten Messung unter Beatmung mit reinem Sauerstoff gemessene. Die relative örtliche  $T_1$ -Verkürzung ist in Abb. 19c in Form einer  $\Delta T_1$ -Karte dargestellt, um gleichzeitig auch die Überlagerung der beiden durch Gating erzeugten Karten zu demonstrieren. Da die  $T_1$ -Verkürzung durch gelösten molekularen Sauerstoff im Blut und Gewebe verursacht wird, bleiben arterielle Gefäße in der Lunge orange in der  $T_1$ -Karte bei 100% und dunkel in der  $\Delta T_1$ -Karte: Gelöster Sauerstoff ist dort nicht mehr vorhanden. Die  $T_1$ -Verkürzung in Gefäßen in der anderen Richtung, so wie in der Aorta, ist hingegen deutlich.

Ein Extremfall der Anwendung von dc-Gating ist in Abbildung 20 gezeigt: Jeweils ein Zehntel aller Projektionen wurde für jede  $T_1$ -Karte verwendet. So lässt sich ein Äquivalent zu einer 'CINE'-Messung wie sie in der Herzbildgebung eingesetzt wird

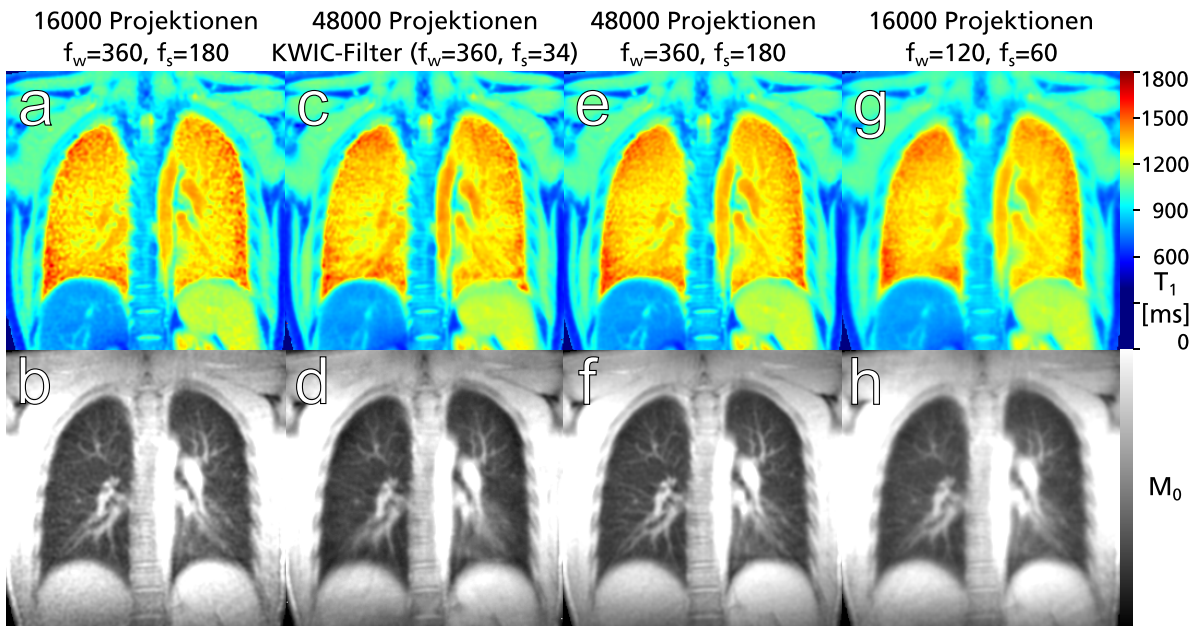


Abbildung 17:  $T_1$ - und  $M_0$ -Karten eines gesunden Freiwilligen, rekonstruiert mit unterschiedlichen Fensterparametern und Projektionenzahlen. **a,b** und **g,h** wurden aus einem Teil der Projektionen berechnet, **c-f** aus allen. Alle Karten sind durch dc-Gating auf Expiration eingestellt, wofür jeweils wiederum ein Drittel aller Projektionen verwendet wurden.

herstellen, die Parameter im Verlauf eines Atemzyklus abbildet. Da die Messung in freier Atmung durchgeführt wird, ist auch eine sehr große Anzahl an Atemzuständen möglich, sofern die Messzeit lange genug ist um ausreichend Projektionen für jeden Zustand und Abschnitt des Inversion Recovery zur Verfügung zu haben.

#### 4.2.6 Diskussion

In Verbindung mit der hier gezeigten Korrektur für Inversion Recovery ermöglicht dc-Gating die Aufnahme von  $T_1$ -Karten in freier Atmung. Damit gemessene Parameterkarten bilden den natürlichen Funktionszustand der Lunge ab: Im Verlauf eines Atemanhalts wird Sauerstoff in der Lunge aufgenommen und von Blut abtransportiert, während sich in freier Atmung hingegen ein Gleichgewicht an gelöstem Sauerstoff und Oxygenierung des Hämoglobins einstellt.

Durch Gating gewonnene Atemzustände haben weiterhin den Vorteil, dass sie es bei mehreren Messungen, so wie hier den unterschiedlichen Atemgasen, erlauben, die Atemzustände aufeinander abzustimmen, indem man gemeinsame Grenzwerte

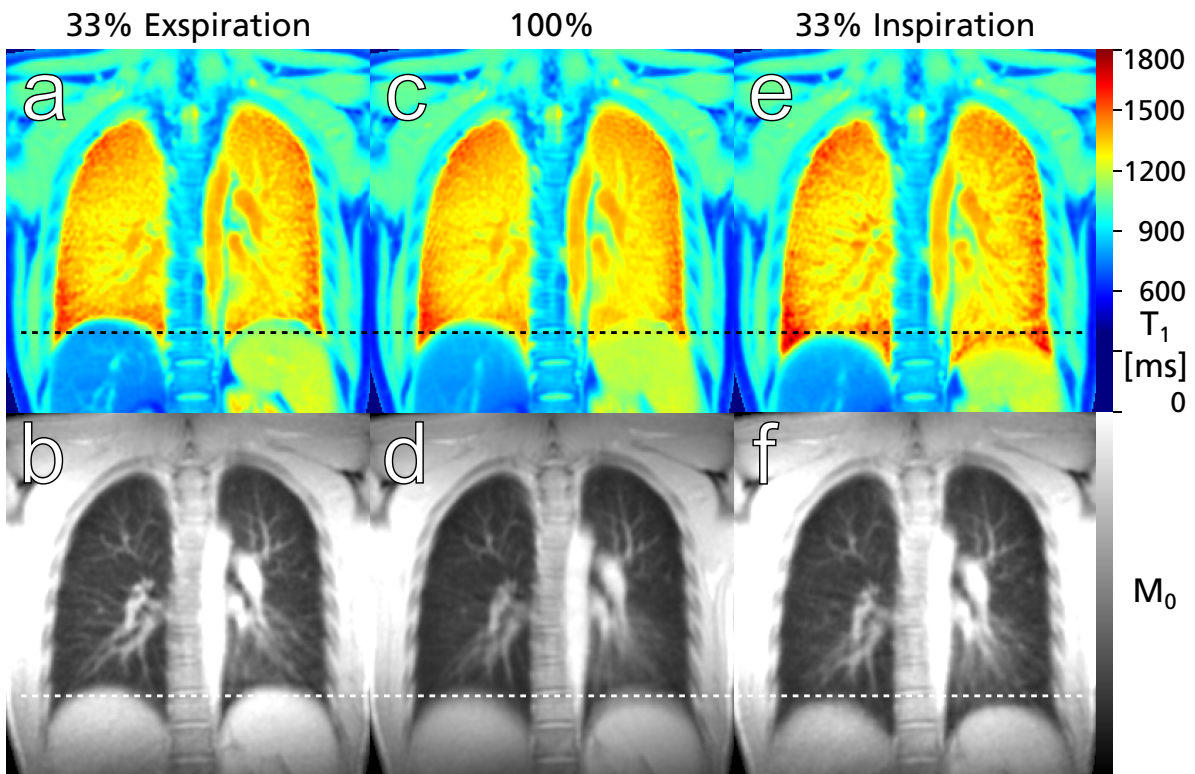


Abbildung 18:  $T_1$ - und  $M_0$ -Karten mit unterschiedlichen Gating-Grenzwerten, wobei für (c,d) gar kein Gating benutzt wurde. Die gestrichelte Linie soll die Zwerchfellposition verdeutlichen.

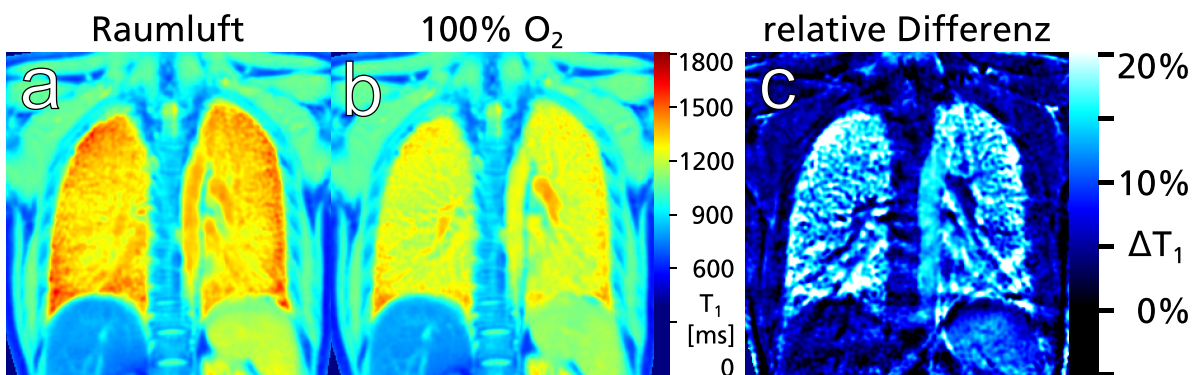


Abbildung 19:  $T_1$ -Karten, gemessen unter Raumluft- (a) und Sauerstoffatmung (b). c zeigt die dazugehörige  $\Delta T_1$ -Karte der relativen Differenz.

für das Signal wählt. Das ist für die Berechnung von Differenzkarten wie die in Abb. 19c besonders nützlich, während man bei Aufnahmen im Atemanhalt das Problem

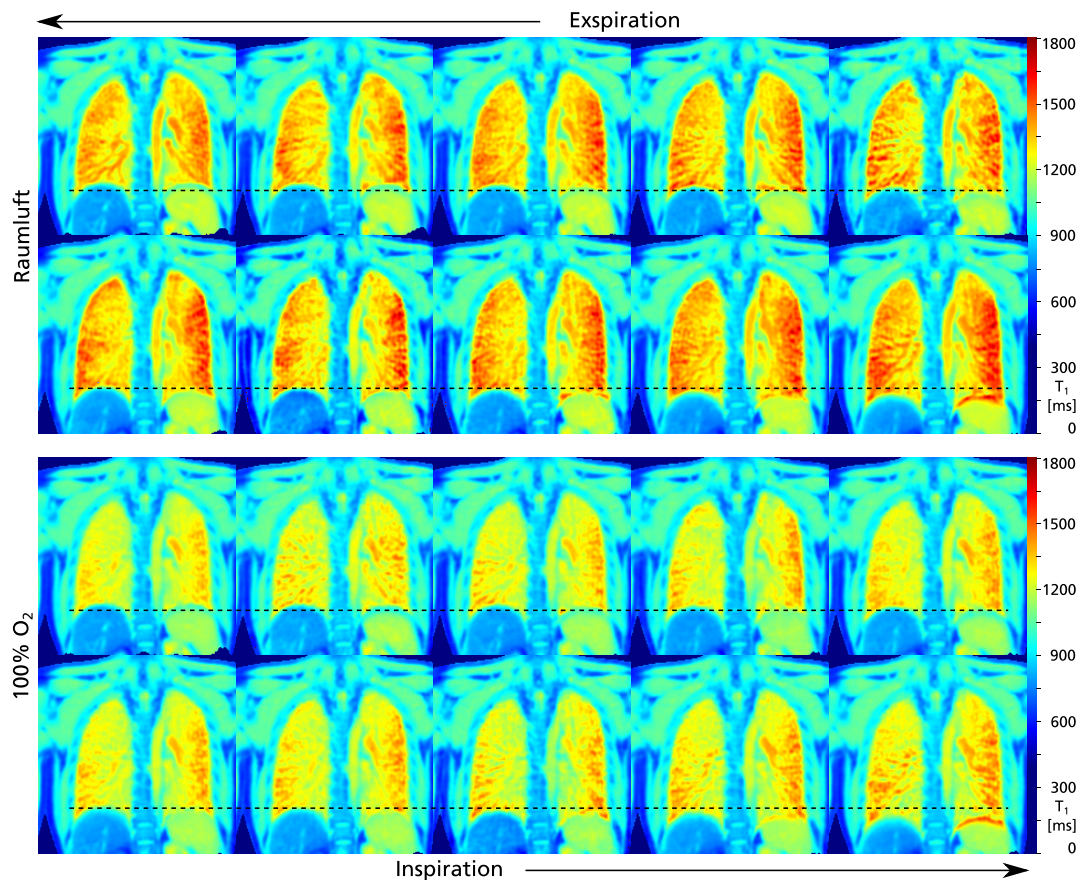


Abbildung 20:  $T_1$ -Karten eines gesunden Freiwilligen unter Raumluft- und Sauerstoffatmung. Jeweils 10% von insgesamt 51000 radialen Projektionen wurden für die Rekonstruktion einer  $T_1$ -Karte benutzt.

hat, dass wiederholte Atemstopps oft nicht zusammenpassen, insbesondere da auch die Tiefe der Atmung durch den Wechsel des Atemgases beeinflusst wird. Während hier und für die Messungen in den folgenden Kapiteln die Spulen für das Gating manuell ausgewählt wurden, ließe sich diese Auswahl wahrscheinlich auch automatisch durchführen, da die Atembewegung charakteristische Eigenschaften hat. Dies wird allerdings gerade durch die abschnittsweise Abtastung des dc-Signals während der  $T_1$ -Messung erschwert und war daher im Rahmen dieser Arbeit noch nicht möglich.

Schließlich ermöglicht eine Messung in freier Atmung prinzipiell auch schlicht längere Messzeiten, wodurch wiederum höhere Auflösungen, besseres SNR durch Mittelung oder eine größere Anzahl an Atemzuständen erreicht werden können. Da die Parameterquantifizierung in der Lunge primär durch das SNR in den für

den fit benutzten Bildern und nicht durch die Ausfüllung des  $k$ -Raums beschränkt wird, ist dies zur Erzeugung hochwertiger Karten nützlich. Die in Abschnitt 4.1.2 besprochenen Messungen an COPD-Patienten zeigten insbesondere, dass eine Reduktion der Dichte des Lungenparenchyms z.B. durch Emphysembildung die  $T_1$ -Quantifizierung mit der ursprünglichen kartesischen Sequenz erschweren bzw. impraktikabel machen kann.

Wie in Abb. 17 und 18 gezeigt, enthält die Rekonstruktion der radialen Methode eine Reihe von Parametern, die prinzipiell frei gewählt werden können. Die Fensterbreite bestimmt, ob die resultierenden  $T_1$ -Karten schärfer, aber dafür verrauschter oder gleichmäßiger aber weichgezeichnet erscheinen: Bei schmalen Rekonstruktionsfenstern entstehen in den Einzelbildern sogenannte Streakings (undersampling-Artefakte). Durch den Parameterfit zur Berechnung der  $T_1$ -Karten verteilen sich diese von jedem Punkt aus über das ganze Bild, vergleichbar z.B. mit der Faltung mit einem Gaußfilter, der ebenfalls ein Weichzeichnen bewirkt.

Hierbei zeigt sich auch, dass der Einsatz eines KWIC-Filters bei einer durch SNR limitierten Anwendung, wie  $T_1$ -mapping in der Lunge, wenig nützt: Der Filter begrenzt lediglich das Signal im inneren  $k$ -Raum-Bereich auf einen kürzeren Zeitraum. Dies liefert allerdings nur einen deutlichen Effekt, wenn die abzutastende Relaxationskurve steil verglichen mit der verfügbaren Zeitauflösung ist. Solange der Abschnitt der Kurve, der ins Rekonstruktionsfenster passt, als linear genähert werden kann, ist das resultierende  $T_1$  gleich. Bei der segmentierten Messung in freier Atmung ist die Kurve durch mehrere Inversionen aber vergleichsweise fein abgetastet. Effektiv ist das Signal bei einer Anzahl an Projektionen, bei der ein KWIC-Filter sinnvoll ist, aber ohnehin zu niedrig als dass die feinere Abtastung der Relaxation durch den Filter helfen würde.

Der Übergang zu einem radialen Aufnahmeschema erlaubt, wie oben beschrieben, außerdem auch ein kürzeres  $TE$  und damit bei dem in der Lunge vorherrschenden  $T_2^*$  eine effizientere Signalausbeute. Um dies noch weiter zu verbessern, erscheint es sinnvoll, die Methode zu einer Ultra Short  $TE$  (UTE)-Aufnahme zu erweitern. Der Aufbau dieser 2D-UTE-Sequenz und deren Anwendung zunächst zur  $T_2^*$ - und dann auch zur  $T_1$ -Quantifizierung ist Thema der folgenden Kapitel.

---

## 5 2D UTE zur $T_2^*$ -Quantifizierung in der Lunge

### 5.1 UTE-Sequenzen

Da wie in Abschnitt 3.5 beschrieben,  $T_2^*$  in der Lunge sehr kurz ist, sind möglichst kurze Echozeiten sinnvoll, um  $T_2^*$  zu bestimmen und möglichst viel Signal aus dem Lungenparenchym zu erhalten. Dies führt zu einem höheren SNR und daher zu einer genaueren Bestimmung der  $T_2^*$ - und  $T_1$ -Relaxationszeiten. Die Verwendung einer UTE-Sequenz (siehe Abb. 21) bietet sich daher an.

Hierbei bedient man sich verschiedener Hilfsmittel, um  $TE$  auf ein Minimum zu verkürzen:

- Um keinen Phasenkodiergradienten schalten zu müssen, wird eine radiale Auslese eingesetzt, wie sie bereits in Abschnitt 2.7 für die Berechnung von  $T_1$ -Karten eingeführt wurde.
- Es gibt zwei grundlegende Herangehensweisen bei der Hochfrequenzanregung, um ultrakurze Echozeiten zu erreichen: 3D und 2D-UTE. Da für 3D-Bildgebung kein Phasenkodiergradient eingesetzt werden soll, muss in alle 3 Raumrichtungen radial ausgelesen werden, was sehr viele Projektionen und daher auch eine lange Messung erfordert. Der Vorteil der 3D-UTE liegt darin, dass der Verzicht auf frequenzmodulierte Pulse und damit auch auf die Schichtkodierung die Verwendung extrem kurzer globaler Rechteckpulse erlaubt. Da keine Schichtkodierung eingesetzt wird, ist für die dazugehörigen Auswahl- und Rephasiergradienten auch keine  $TE$ -verlängernde Zeit nötig.
- Für die Messung in 2 Dimensionen können stattdessen Halbpulse benutzt werden: Dadurch muss nur ein sehr kleiner Teil des Schichtselektionsgradienten (bzw. bei gleichzeitigem Einsatz von VERSE keiner) rephasiert werden und die Auslese kann direkt danach beginnen. Da dies in vergleichsweise kurzer Zeit umsetzbar ist, wird im folgenden die UTE-Sequenz in 2D diskutiert. 3D-UTE Sequenzen sind für morphologische Lungenbildgebung vorteilhaft, die vollständige Abdeckung des  $k$ -Raumes für ein artefaktfreies Bild ist allerdings langwierig und daher für die  $T_1$ -Quantifizierung problematisch.

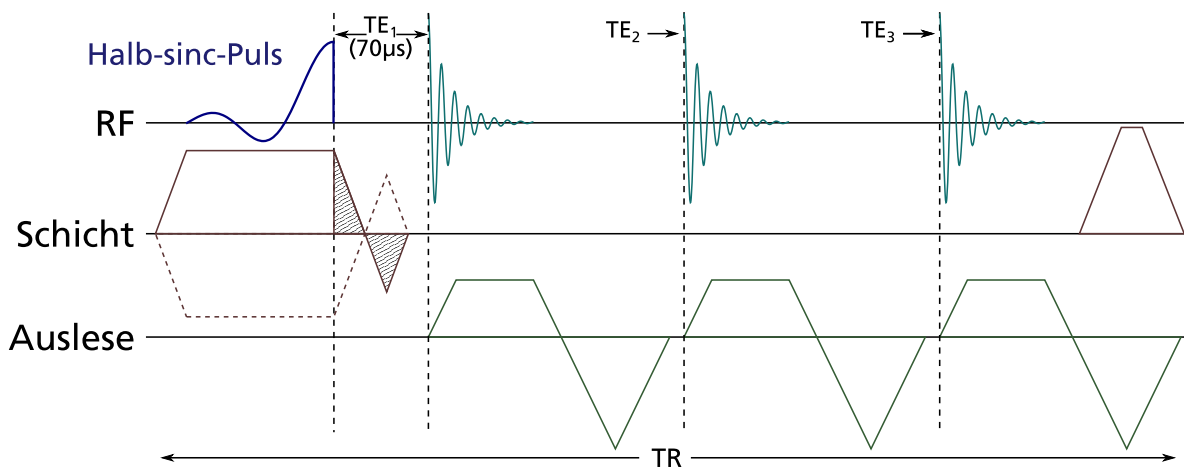


Abbildung 21: Pulsprogramm für das 2D UTE Multigradientenecho. Für jede Projektion muss dies zwei mal mit entgegengesetzten Schichtauswahlgradienten ausgeführt werden (gestrichelt gezeigt). Der schraffierte Abschnitt des Gradienten ist der einzige Teil, der rephasiert werden muss bzw. der entsprechende Rephasiergradient.

- Schließlich soll die Auslese so bald wie möglich nach der Anregung beginnen: Bei einer Ausleseasymmetrie von 100% ist ein Read-Dephasiergradient abgeschlossen und die Frequenzkodierung muss direkt auf der Rampe des Gradienten beginnen.

Das kürzeste verfügbare  $TE$  ist durch die Hardware bestimmt: Das Verstärkersystem des Scanners benötigt eine gewisse Zeit (auch bezeichnet als 'Totzeit'), um zwischen Sendeeinheit und Empfangseinheit umzuschalten. Bei Siemens Avanto, Aera und Skyra sind das 70  $\mu$ s. Zusammen erlauben diese Maßnahmen dieses minimale  $TE$  zu erreichen, allerdings erkaufte man sich dies durch verschiedene Nachteile, die im weiteren behandelt und soweit möglich ausgeglichen werden.

### 5.1.1 Halbpulse

Für kleine Flipwinkel gilt wie in Abschnitt 2.5 beschrieben, dass das angeregte Schichtprofil der Fouriertransformierten des Pulsprofils entspricht. Da die Fouriertransformation linear ist, bedeutet dies auch, dass sich die durch einzelne Teilpulse hervorgerufenen Signale in der Summe im Rahmen dieser Näherung so verhalten wie das Signal eines Gesamtpulses [Pau89].

Da für einen sinc-Puls in der Praxis nur eingeschränkte Zeit und für den Schicht-



auswahlgradient nur endliche Stärke zur Verfügung stehen, ist das Zeit-Bandbreite-Produkt des Pulses ebenfalls beschränkt. Daher hat die Fouriertransformierte des Pulses in Abb. 22a Überschwinger an den Kanten des Rechtecks. Praktisch kompensiert man dies, indem der Puls mit einem Hann-Fenster (bei dem die Endpunkte nicht ganz auf 0 fallen, auch als 'Hanning'-Fenster bezeichnet) filtert. Das dadurch deutlich weichere Profil ist in Abb. 22 ebenfalls gezeigt. Generell gilt, dass mehr Zeit für den

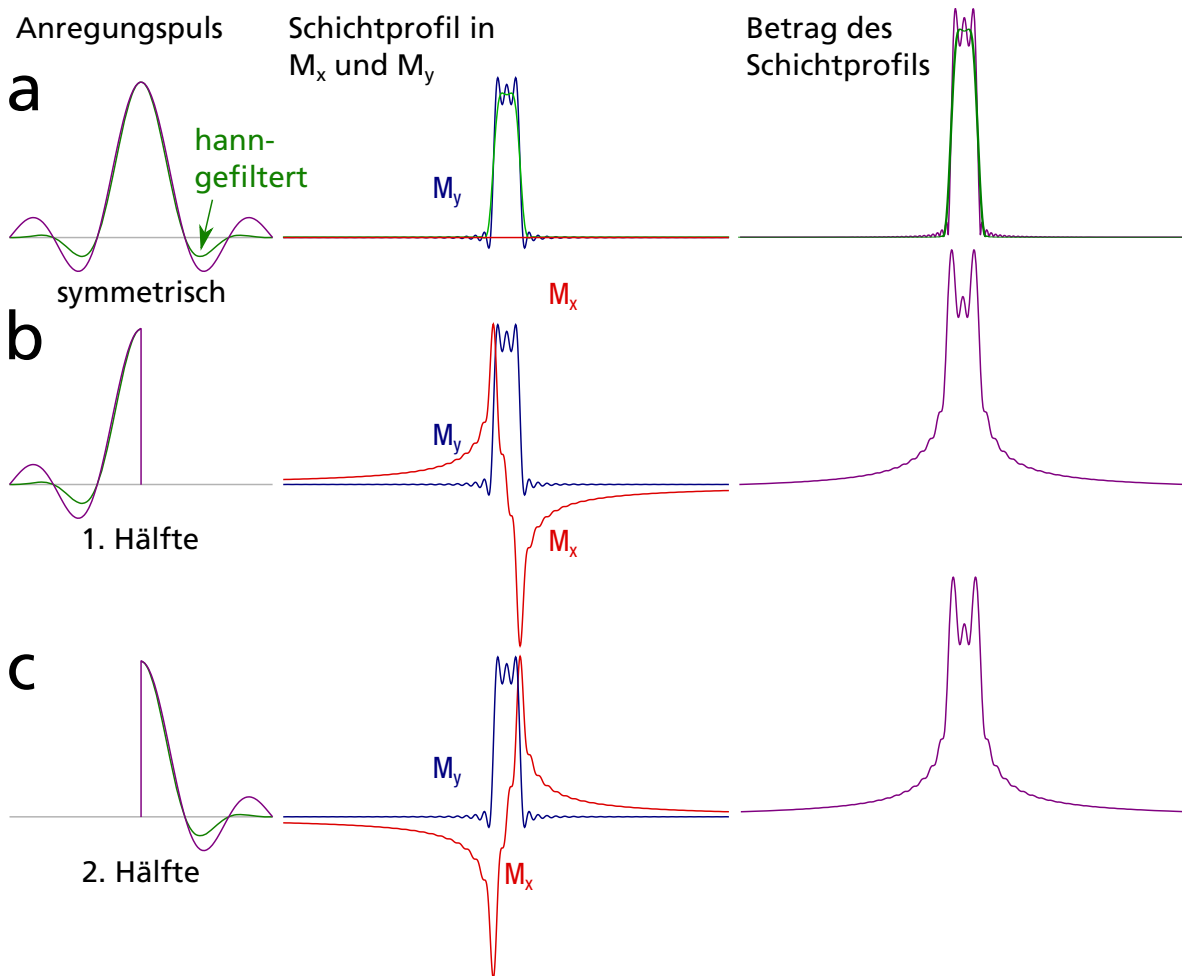


Abbildung 22: Sinc-förmige Pulse und deren simulierte Schichtprofile im Grenzfall kleiner Winkel. **a**: Ein symmetrischer Puls erzeugt nur in einer Polarisationsrichtung innerhalb der  $x, y$ -Ebene eine Anregung, das Profil der orthogonalen Phase hat Amplitude 0. Dies ergibt ein schmales Profil im Betrag der Magnetisierung. **b/c**: 1. und 2. Hälfte eines Halb-sinc-Pulses. Diese erzeugen jeweils ein zusätzliches, asymmetrisches Anregungsprofil in  $y$ -Richtung, was zu einer deutlichen Verbreiterung des Betragsprofils führt. Die Summe der Anregungen liefert wieder ein Profil wie in **a**.

Puls und ein höheres Zeit-Bandbreite-Produkt auch ein besseres bzw. homogeneres Schichtprofil liefern.

Hierbei entspricht der zeitliche Verlauf des Pulses dem Gang durch den  $k$ -Raum in Schichtrichtung, wobei dessen Zentrum mit dem zentralen Maximum des sinc passiert wird. Die Fläche des Schichtgradienten nach dem Zentrum muss effektiv durch einen entgegengesetzten Gradienten rephasiert werden, um wieder ins  $k$ -Raum-Zentrum zu gelangen, analog zu den De- und Rephasierern in der Frequenzkodierung. Bricht man jedoch den Puls nach der Mitte ab, ist dies nicht nötig und die Messung kann direkt beginnen. Allerdings ist damit auch nur die Hälfte des  $k$ -Raumes in Schichtrichtung aufgenommen, was zu einer zusätzlichen Anregung mit orthogonaler Phase führt (siehe Abb. 22b/c). Die Abbildung zeigt aber auch, dass die Summe der Anregungen beider Halbpulse wieder das Profil des ganzen Pulses ergibt: Die Profil in der orthogonalen Richtung sind asymmetrisch und haben für die beiden Halbpulse entgegengesetzte Polarität. Ähnlich wie bei der asymmetrischen Frequenzkodierung ist es nötig, einen vollständigen  $k$ -Raum aufzunehmen, wie man diesen abdeckt kann aber je nach Anwendung optimiert werden, so wie hier für ein minimales  $TE$ .

Ein zeitlich umgekehrter Halbpuls wäre für die UTE-Sequenz nicht hilfreich, da der gesamte Schichtgradient rephasiert werden müsste und während der ganzen Dauer des Pulses (bzw. nachdem dieser das  $k$ -Raum-Zentrum erreicht hat) letztendlich  $T_2^*$ -Zerfall stattfinden würde. Da aber die Amplitude des Gradienten dem Fortschritt durch den  $k$ -Raum entspricht, ergibt ein Invertieren des Gradienten auch einen effektiv umgekehrten Puls. Die beiden Halbpulse können also zeitlich gleich aussehen, wenn sie mit entgegengesetzten Schichtgradienten geschaltet werden, wie in Abb. 21 dargestellt. In diesem Fall ist der einzige Teil des Gradienten, der rephasiert werden muss, die Rampe nach dem Puls selbst. Nach diesem extrem kurzen Rephasierer kann sofort die Auslese beginnen, was ultrakurze Echozeiten ermöglicht.

### 5.1.2 VERSE-Pulse

Die Verwendung von Halbpulsen reduziert  $TE$  effektiv um die Hälfte der Pulsdauer sowie die Dauer des Rephasierers für den dazugehörigen Abschnitt des Schichtauswahlgradienten. Die fallende Flanke des Gradienten und der ihr entsprechende Rephasierer bleiben aber dennoch nötig. Die dafür verwendete Zeit lässt sich aber

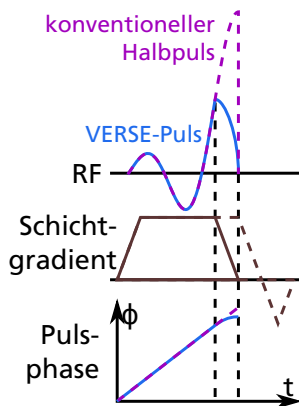


Abbildung 23: VERSE-Pulse verglichen mit konventionellen Halbpulsen. Die Pulsamplitude fällt proportional zum Schichtauswahlgradienten ab. Bei einer Schichtverschiebung muss auch die lineare Phase proportional zum Gradienten (also quadratisch) verlaufen, um Fehler zu vermeiden.

mittels Variable-Rate Selective Excitation (VERSE) [Con88] auch einsparen.

Wie oben beschrieben entspricht bei kleinen Flipwinkeln ein Anregungspuls einer Bewegung durch den  $k$ -Raum in Schichtrichtung. Wie bei der Ortskodierung ist dabei die Geschwindigkeit im  $k$ -Raum proportional zur Stärke des Gradienten. Das Schichtprofil ergibt sich daher aus Bandbreite und Dauer des Pulses zusammen mit der Gradientenamplitude. Allerdings ist es dadurch auch möglich, während einer Anregung einen Schichtauswahlgradienten mit nicht konstanter Amplitude zu benutzen, wenn man den Puls wie in Abb. 23 gezeigt entsprechend anpasst: Ein Anregungspuls, der bis zum Ende der fallenden Rampe des Gradienten dauert, muss in seiner eigenen Amplitude ebenfalls (proportional zum Gradienten) linear über die Dauer der Rampe abnehmen. Im Idealfall ist das Anregungsprofil dieses Pulses dann identisch zu einem normal geformten Puls, der vor der Rampe endet. Dadurch wird nach dem Puls nicht nur die Zeit für die Rampe, sondern auch der dazugehörige Rephasierer eingespart und das minimale  $TE$  beschränkt sich auf die Totzeit des Scanners.

Die Verwendung von VERSE hat allerdings auch mehrere Nachteile: Einerseits basiert die Anpassung des Pulses (und dessen Phase) auf der Annahme, dass die Gradientenform tatsächlich so aussieht wie beabsichtigt. Wie in Abschnitt 5.1.4 für die Ortskodierung diskutiert wird, unterscheiden sich die wirklichen Gradienten aber teilweise deutlich von den in der Sequenz geforderten. Andererseits werden Schichtverschiebungen durch eine lineare Phase auf dem Anregungspuls (entsprechend einer Verschiebung der Pulsfrequenz  $f_p$ ) erzeugt, was bei VERSE-Pulsen eine ebenfalls zum Gradienten proportionale nichtlineare Phase erfordert, auch wenn der Gradient genau dem theoretischen entspricht.

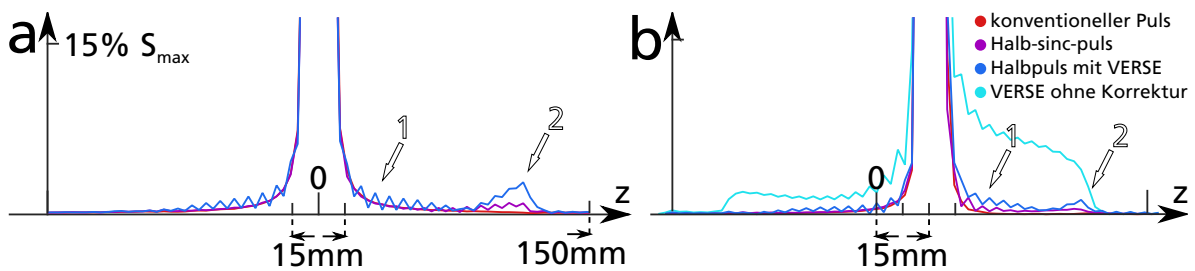


Abbildung 24: Schichtprofile im Isozentrum (b) und einer Schichtverschiebung von 15 mm (c). Die Anregungsprofile eines vollständigen sinc-Pulses und eines Paares von Halb-pulsen mit und ohne VERSE sind gezeigt. In b ist zusätzlich noch das Profil der VERSE-Pulse angegeben, das man ohne Verschiebungskorrektur erhält. Die Pfeile 1 und 2 zeigen die Bereiche größter Abweichung im Profil der Halb-pulse mit und ohne VERSE.

### 5.1.3 Schichtprofilmessungen

Um die Qualität des Schichtprofils bei der Verwendung von Halb-pulsen und VERSE zu untersuchen, wurden Messungen des Schichtprofils durchgeführt. Das Schichtprofil einer Anregung erhält man durch die Aufnahme einer Projektion in Richtung der Schicht, also indem man einfach die Ortskodierung in der gleichen Richtung wie die Schichtgradienten ausspielt.

Das Ergebnis einer Reihe solcher Schichtprofilmessungen an einem Siemens Aera ist in Abb. 24 dargestellt, wobei alle verwendeten Pulse eine Dauer von  $d_p = 1250 \mu\text{s}$  bei  $tbp = 2.0$  hatten. Zum Teil sind die Profile wie gewünscht identisch bzw. kaum zu unterscheiden. Da es wichtig ist, wie viel neben der eigentlich gewünschten Schicht angeregt wird, ist hier die Umgebung um die Schichtmitte gezeigt und nicht die Spitze des Profils bei  $S_{max}$ , die sich kaum zwischen den Pulstypen unterscheidet.

Der konventionelle Puls ergibt ein gleichmäßiges, symmetrisches Profil und stellt den Goldstandard dar. Allerdings zeigt sich beim Halb-puls-Profil noch eine kleine Anregung neben der eigentlich gewünschten Schicht (Pfeil Nr. 2): Da das k-Raum-Zentrum der Anregung bei Halb-pulsen am Ende des Pulses liegt, also in der Nähe einer Kante im Gradientenverlauf, sind diese anfällig für Abweichungen in der Gradientenform. Solange diese Abweichungen klein sind, sind sie allerdings tolerierbar. Bei VERSE-Pulsen liegt allerdings der ganze zentrale Bereich der Anregung auf der Rampe des Gradienten, wodurch sich dieser Effekt noch verstärkt, sodass er bis in die Nähe der Schicht (Pfeil Nr. 1) messbar wird.

Noch problematischer wird es, wenn die Schicht verschoben wird (Abb. 24b): Das

Schicht-Profil für VERSE-Pulse ohne explizite Korrektur weist deutliche Anregungen neben der Schicht auf. Ersetzt man nun die linear ansteigende Phase durch eine entsprechend proportional zum Gradienten zunehmende, verbessert sich das Profile der VERSE-Pulse deutlich. Leider machen sich auf diese Art die Abweichungen der Schichtgradienten gleich doppelt bemerkbar, da ja auch die Phasenänderung von der Idealform der Gradienten ausgeht. Die Anregung neben der Schicht nehmen daher zu, desto weiter diese vom Isozentrum entfernt ist. Insbesondere zeigt Abb. 24b eine noch vergleichsweise geringe Schichtverschiebung.

Aufgrund des niedrigen Signals aus dem Lungenparenchym ist in der Lungenbildgebung eine Verbreiterung des Schichtprofils wie das durch die VERSE-Pulse in der Praxis verursachte besonders störend: Signal von außerhalb der Lunge bzw. vom Herzen überstrahlt schnell (besonders bei späteren Echozeiten für die  $T_2^*$ -Quantifizierung) das Signal aus der Lunge und verfälscht Relaxationszeitmessungen deutlich. Da bei den hier benutzten  $d_p = 1250 \mu\text{s}$  und  $tbp \leq 3.0$  die Rampe des Schichtgradienten und der Dephasierer dazu zusammen kürzer sind als die Totzeit des Scanners (und VERSE daher  $TE$  nicht weiter verkürzen könnte) wurde für die *in vivo*-Messungen in dieser Arbeit auf die Verwendung von VERSE verzichtet.

Dies ist insbesondere möglich, da Gl. 5 entsprechend ein langer Puls einen niedrigen Schichtauswahlgradient und damit eine kurze Rampe erlaubt. Da bei Halbpulsen das k-Raum-Zentrum zum Schluss angeregt wird, findet aber auch während eines längeren Pulses praktisch kaum  $T_2^*$ -Zerfall statt. Die Halbpulse für die 2D-UTE sind daher generell länger als die in Abschnitt 4 eingesetzten.

#### 5.1.4 Rampensampling und Trajektorienmessung

In UTE-Sequenzen beginnt die Auslese auf der Rampe des Readout-Gradienten. Dies entspricht nicht nur einer 100% asymmetrischen Auslese, bei der keine Zeit für die Auslese vor dem Erreichen des k-Raum-Zentrums aufgewandt wird, sondern spart auch den Dephasierer vor dem eigentlichen Readoutgradienten ein. Allerdings bedeutet dies, dass die Bewegung im k-Raum nicht mehr linear verläuft sondern im Bereich der Rampe quadratisch bzw. parabelförmig ist (siehe Abb. 25a).

Abgesehen von der dadurch noch weniger gleichmäßigen Abdeckung des k-Raumes führt dies zu einem charakteristischen Problem: Die tatsächlich vom Scanner erzeugten Gradienten weichen in der Realität vom im Pulsprogramm angegeben

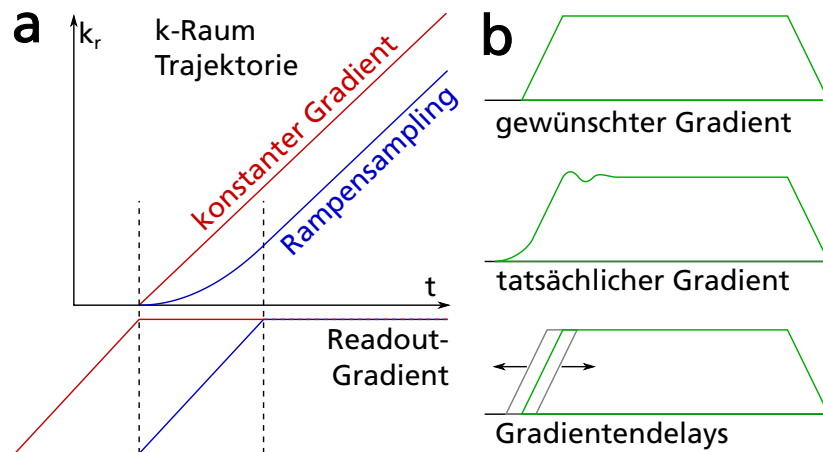


Abbildung 25: **a:** k-Raum Trajektorien in radialer Richtung für die Auslese im flachen Bereich des Gradienten und Beginn der Auslese mit der Rampe des Gradienten.

**b:** Abweichungen der tatsächlichen Auslesegradienten von den theoretisch erwarteten.

trapezförmigen Verlauf ab. Statt eines sofortigen linearen Anstiegs der Rampe beschreibt deren tatsächlicher Verlauf eine weichere Kurve und nach Erreichen der vollen Gradientenstärke zeigen Gradienten erst nach einer Zeit abfallende Überschwinger. Da diese Effekte nach der Lenzschen Regel durch Selbstinduktion in den Gradientenspulen entstehen, lassen sie sich nie ganz vermeiden. Um sie zu reduzieren, benutzt die Software, die die Gradientenverstärker steuert, einen sogenannten preamplifier, der absichtlich den Spannungsverlauf in den Gradientenspulen anpasst, um Überschwinger zu reduzieren. Dies ist aber immer nur eingeschränkt erfolgreich. Die genaue Form der Abweichungen hängt von der Geometrie der Gradientenspulen und deren Induktivität ab.

Da diese Abweichungen die Auslese im innersten Bereich des k-Raumes betreffen, beeinflussen sie die resultierenden Bilder stark und führen zu Artefakten. Weil insbesondere die Lunge sehr wenig Signal liefert, sind Artefakte, deren Signal von Gewebe außerhalb bestimmt wird und daher relativ zum eigenen Signal der Lunge groß ist, ein Problem bei der Parameterquantifizierung. Bloße Verzögerungen (bzw. aufgrund des oben erwähnten preamplifiers auch zu früh gestartete Gradienten) können durch eine skalare, winkelabhängige Korrektur kompensiert werden. Im Fall von Rampensampling sollte man aber, um Artefakte deutlich zu reduzieren, bei der Rekonstruktion nicht die angenommene Form der Auslesegradienten verwenden, sondern die durch die Gradienten erzeugte k-Raum-Trajektorie explizit ausgemessen und bei der

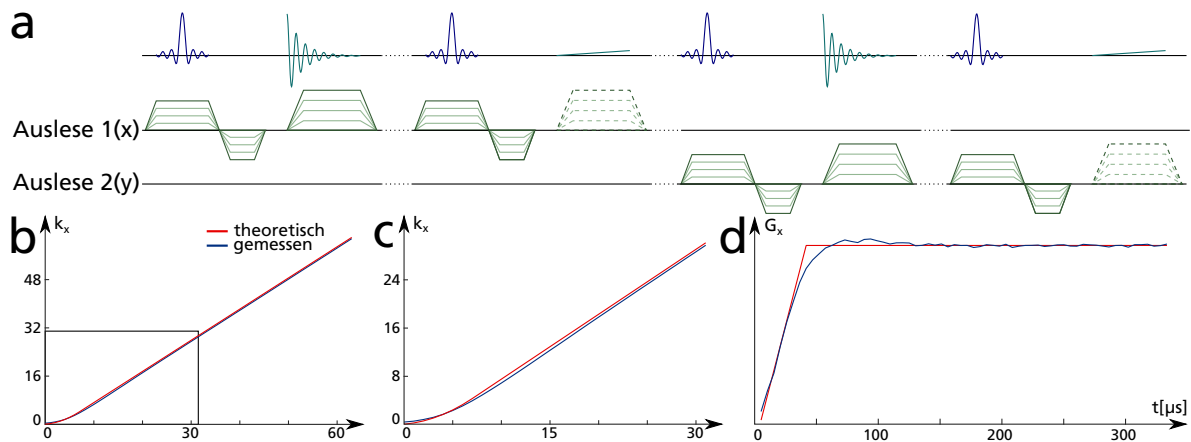


Abbildung 26: **a**: Trajektorienmessung nach Duyn. Die Schichtselektions- und Auslesegradienten werden in der gleichen Richtung geschaltet, wobei auch eine Referenzmessung ohne Auslesegradienten gemessen werden muss. Die Messung wird für eine Reihe von Winkeln und separat für  $x$ - und  $y$ -Gradienten durchgeführt.

**b,c**: Damit an einem Siemens Avanto gemessene Trajektorien, wobei b die ersten 64 von 128 Punkten zeigt, c nur die ersten 32 Punkte. **d** zeigt das Integral dieser Kurve, das wieder der tatsächlichen Gradientenform entspricht. In dieser Darstellung ist die Abweichung von der theoretischen Form am deutlichsten.

Rekonstruktion verwenden. Die hier verwendete Möglichkeit dazu ist die in Abb. 26 dargestellte Methode nach Duyn [Duy98]:

Eine modifizierte Version der Sequenz (mit konventionellen Anregungspulsen) wird an einem Phantom angewandt, wobei der Schichtauswahlgradient in der gleichen Richtung geschaltet wird wie der auszumessende Auslesegradient. Dies wird danach mit ausgeschaltetem Auslesegradienten wiederholt. Indem man die Phase dieses Referenzsignals abzieht, gleicht man durch die Sende- und Empfangstechnik verursachte Phasenoffsets aus. Diese zwei Messschritte werden für jede Gradientenrichtung einzeln durchgeführt (d.h. bei Schichten in  $z$ -Richtung für  $x$ - und  $y$ -Gradienten einzeln). Für die Differenz der Phasen bei an- und ausgeschalteten Gradienten gilt dann:

$$\Delta\phi_r(t) = \int_0^t \gamma \cdot G_r(t) \cdot D_r \cdot dt = D_r \cdot k_r(t) \quad (22)$$

Dabei sind  $G_r$  die Amplitude des Auslesegradienten,  $r$  die Ausleserichtung und  $D_r$  der für den Anregungspuls eingestellte Abstand der Schicht zum Isozentrum. Hierbei nutzt man aus, dass eine Verschiebung der Schicht im MR-Tomographen durch

Aufprägung einer linearen Phase erzeugt wird: Die resultierende zeitabhängige Phase des Signals ist proportional zu  $D_r$  und der gesuchten Position im k-Raum,  $k_r(t)$ . Wenn man diese Messung also mit einem  $D_r \neq 0$  durchführt, kann man damit umgekehrt  $k_r(t)$  bestimmen.

Eine solche Trajektorienmessung ist jeweils für jede Kombination von Scanner, Auflösung und Bandbreite nötig. Für die Multigradientenecho-Messungen, die hier zur  $T_2^*$ -Quantifizierung benutzt werden, wurde außerdem die Trajektorie für das erste und die folgenden Echos separat gemessen um den Einfluss von Gradientenanschwingungen durch die Ausleserephasiergradienten zu verringern. Da für verschiedene Richtungen unterschiedliche physische Spulen benutzt werden, muss die Messung winkelabhängig sein. Für diese Arbeit wurden 512 Winkel in regelmäßigen Abständen gemessen und für die Rekonstruktion der nach dem Goldenen Winkel verteilten Trajektorien linear interpoliert (da der Goldene Winkel irrational ist).

## 5.2 $T_2^*$ -Quantifizierung

In diesem Abschnitt wird die Anwendung der bis hier vorgestellten 2D UTE-Sequenz zur  $T_2^*$ -Quantifizierung beschrieben, die Erweiterung zur kombinierten  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Quantifizierung in Kapitel 6.

### 5.2.1 $T_2^*$ -Messung mittels Multigradientenecho

Um  $T_2^*$  im Gewebe zu bestimmen, ist ein Gradientenecho-Signal zu mehreren Zeitpunkten nach einer RF-Anregung nötig. Dies lässt sich mit Hilfe eines Multigradientenechos (MGE) umsetzen: Nach dem ersten Readout-Gradienten in einer FLASH-Sequenz wird die Magnetisierung wiederholt durch einen entgegengesetzten Gradienten rephasiert und jeweils über einen weiteren Gradienten in Readrichtung ausgelesen (siehe Abb. 21).

Üblicherweise werden für ein MGE Gradienten mit entgegengesetzter Polarität benutzt, so dass keine Rephasierer nötig sind. Für stark (bzw. im Fall der UTE vollständig) asymmetrisch ausgelesene Echos würde das allerdings zu einem größeren Abstand zwischen den einzelnen Echos führen, da die Rephasierer mit stärkeren Gradienten und daher in kürzerer Zeit geschaltet werden können. Der in erster Linie für den Kontrast relevante Zeitpunkt ist dabei jeweils der, zu dem das k-Raum Zentrum aufgenommen wird, bei asymmetrischen Echos also zu Beginn. Bei Auslese mit



wechselnder Polarität läge dies bei jedem 2. Echo aber ganz am Ende, also praktisch gleichzeitig mit dem nächsten.

Die Messung ergibt damit ein Bild für jedes  $TE$  bzw. ein  $TE$ -abhängiges Signal  $M(TE)$  für jedes Bildvoxel. Ein Exponentialfit nach Gl. 3 liefert daraus dann eine  $T_2^*$ -Karte. Um mittlere  $T_2^*$ -Werte zu bestimmen, wurde die Lunge mit Hilfe eines Signal-Grenzwerts im Bild zum längsten  $TE$  segmentiert, da dort nahezu das gesamte Signal aus dem Lungenparenchym bereits zerfallen ist.

### 5.2.2 Parameter für die 2D UTE Messung

7 gesunde Probanden wurden mit der 2D UTE Multigradientenecho-Sequenz unter Raumlufthbedingungen und reinem Sauerstoff untersucht. Die verwendeten Sequenzparameter waren dabei  $TR = 6.5$  ms,  $TE_{1-4} = 70$   $\mu$ s, 1.4 ms, 2.8 ms, 4.2 ms bei einem Field of View von  $50 \times 50 \times 1.5$  cm und einer Matrixgröße von  $128 \times 128$ . Halb-sinc-Pulse mit  $d_p = 1250$   $\mu$ s Dauer und einem Zeit-Bandbreite-Produkt von  $tbp = 3.0$  wurden für die Anregung benutzt. Für jede Messung wurden 4095 radiale Projektionen unter freier Atmung gemessen, wobei als Winkelinkrement zwischen den Projektionen der Goldene Winkel (siehe Abschnitt 4.2.1, für reine  $T_2^*$ -Messungen ist dabei keine Anpassung nötig, also  $\Delta\phi = \phi_G$ ) verwendet wurde. Damit wurden mittels dc-Gating Bilder in In- und Expiration rekonstruiert, wobei jeweils ein Drittel der Projektionen einem Zustand zugeteilt wurden. Im Fall der UTE-Aufnahme ist das dc-Signal einfach der erste Punkt jeder Projektion, wobei die zu beiden Halbpulsen gehörenden Teilmessungen vorher addiert werden müssen. Für jede Messung ergibt sich damit eine Gesamtdauer von  $TA = 53$  s.

Die Messung wurde jeweils für beide Atemgase durchgeführt, wobei dazwischen eine Pause von 3 min gelassen wurde, um vollständigen Austausch des Atemgases sicherzustellen. Als Bestätigung für den Zusammenhang in Gl. 18 wurden zwei weitere Probanden noch bei 3 dazwischenliegenden  $O_2$ -Konzentrationen untersucht.

### 5.2.3 Ergebnisse

Die in den Probanden gemessenen  $T_2^*$ -Zeiten sind in Tabelle 1 aufgeführt. Wie erwartet ergeben sich kürzere Werte in In- als in Expiration, wobei die beobachteten relativen Unterschiede von 2.0% bis 8.7% reichen. Diese Differenzen liegen damit insbesondere in der gleichen Größenordnung wie der durch Sauerstoffatmung bewirkte

Nr	$T_2^*$ : Raumluft [ms]		$T_2^*$ : 100% O <sub>2</sub> [ms]		$\Delta T_2^*$
	Expiration	Inspiration	Expiration	Inspiration	Exsp./Insp.
1	1.44 ± 0.33	1.33 ± 0.33	1.31 ± 0.30	1.25 ± 0.33	9.8%/6.2%
2	1.56 ± 0.34	1.51 ± 0.37	1.42 ± 0.33	1.38 ± 0.35	8.3%/7.7%
3	1.46 ± 0.53	1.40 ± 0.63	1.36 ± 0.55	1.29 ± 0.68	7.4%/8.0%
4	1.79 ± 0.63	1.66 ± 0.67	1.70 ± 0.62	1.56 ± 0.65	7.8%/6.6%
5	1.51 ± 0.34	1.48 ± 0.37	1.42 ± 0.33	1.36 ± 0.32	6.3%/6.8%
6	1.55 ± 0.69	1.47 ± 0.78	1.45 ± 0.67	1.39 ± 0.80	6.8%/9.6%
7	1.56 ± 0.32	1.53 ± 0.33	1.44 ± 0.31	1.41 ± 0.32	7.9%/8.7%

Tabelle 1: Mittleres  $T_2^*$  in der gesamten Lunge, gemessen in gesunden Probanden. Jeweils 33% aller Projektionen wurde zur Rekonstruktion eines Atemzustands benutzt.

Effekt: Hier wurden in den Probanden relative Differenzen  $\Delta T_2^*$  zwischen 6.2% und 9.8% gemessen.

$1/T_2^*$ -Karten eines Probanden in zwei Atemzuständen sind in Abbildung 27 gezeigt, die dazugehörigen  $\Delta T_2^*$ -Karten in Abbildung 29. Entsprechend der Zusammenhänge in den Gleichungen 17 und 18 werden hier  $1/T_2^*$ -Karten, also die Relaxationsrate dargestellt. Dies liefert außerdem sehr viel deutlichere Parameterkarten als  $T_2^*$ , da dieses in der Lunge verglichen mit anderen Geweben klein ist und daher die relevanten Werte am unteren Ende der Skala liegen. Entsprechend sind in Abb. 28 sowohl  $1/T_2^*$  für die 5 verschiedenen Werte von FO als auch lineare fits dafür eingezeichnet.

Karten der relativen Unterschiede der Messung in Abb. 27 sind in 29 dargestellt: Dabei ist gleichzeitig auch die Auswahl des Lungenbereichs per Grenzwert gezeigt.

#### 5.2.4 Dynamische $T_2^*$ -Messung

Dass jede Projektion der 2D UTE Sequenz das k-Raum-Zentrum einschließt, lässt sich nicht nur der Atemzustand während jedes Zeitpunkts der Aufnahme mittels dc-Gating bestimmen, sondern auch dynamisch Bilder aus aufeinanderfolgenden Zeiträumen rekonstruieren.

Das Ein- und Auswaschverhalten von Sauerstoffgas in der Lunge wurde in seiner Auswirkung auf  $T_1$  bereits dokumentiert [Arn04]. Da  $T_2^*$  aber gleichzeitig stark von der Atmung beeinflusst wird, erfordert eine solche Messung in freier Atmung zusätzliche Anpassungen. Mit einer Kombination von dynamisch und mittels dc-Gating rekonstruierter Bilder lässt sich dies allerdings kompensieren:

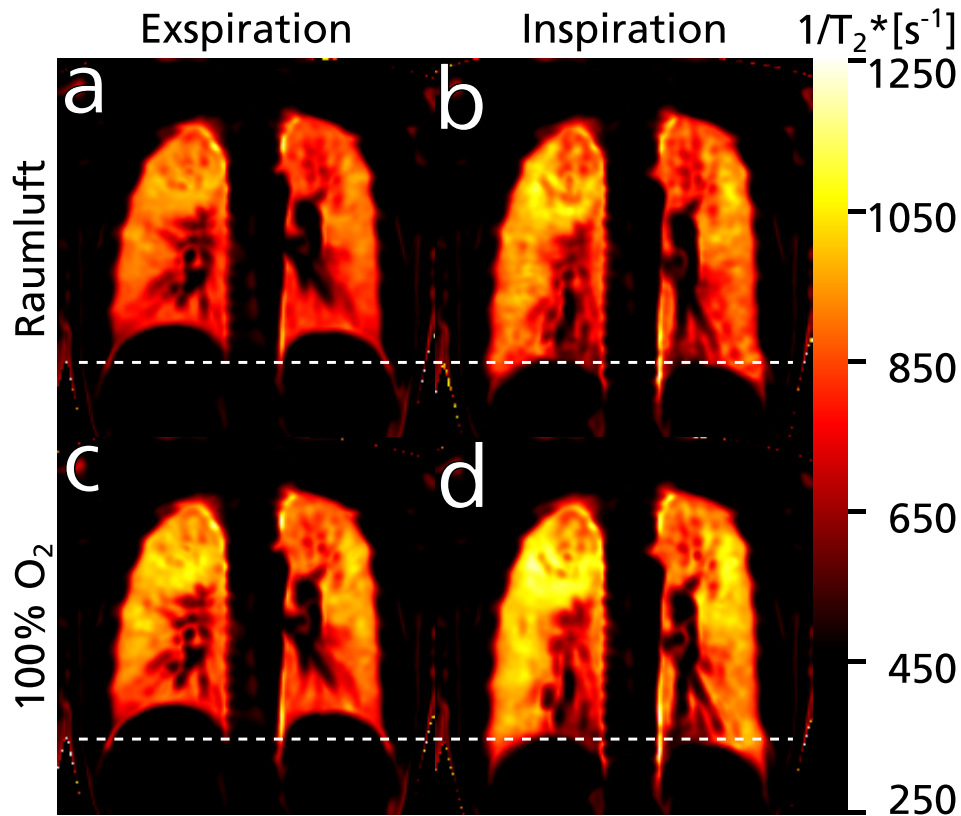


Abbildung 27:  $1/T_2^*$ -Karten eines 25 Jahre alten, gesunden Probanden. Die Position des Zwerchfells in Inspiration ist markiert, um die Atembewegung zu verdeutlichen.

Rekonstruiert man Bilder aus  $f_W$  aufeinanderfolgenden, nach dem Goldenen Winkel verteilten, Projektionen und verschiebt dieses Rekonstruktionsfenster um  $f_S$  Projektionen weiter, erhält man aus der Multigradientenecho-UTE zeitabhängige  $T_2^*$ -Karten. Dies entspricht der sliding window-Rekonstruktion zur  $T_1$ -Bestimmung in Abschnitt 4.2.1, wobei keine Umsortierung nötig ist. Abb. 30a zeigt den  $T_2^*$ -Median in der Lunge, der auf diese Weise mit  $f_W = 144$  und  $f_S = 55$  bestimmt wurde. Während der Aufnahme fortlaufender Projektionen wurde hierbei zweimal das Atemgas gewechselt, zunächst nach 80 s von Raumluft auf reinen Sauerstoff und dann nach insgesamt *unit360s* wieder zurück auf Raumluft. In Abb. 30a sieht man nun, dass sich die Einflüsse von Atmung und der Sauerstoffkonzentration, wenn diese sich ändert, überlagern.

Mit Hilfe des dc-Signals lassen sich gleichzeitig eine beliebige Anzahl verschiedener Atemzustände rekonstruieren, vorausgesetzt es stehen genug Projektionen zur

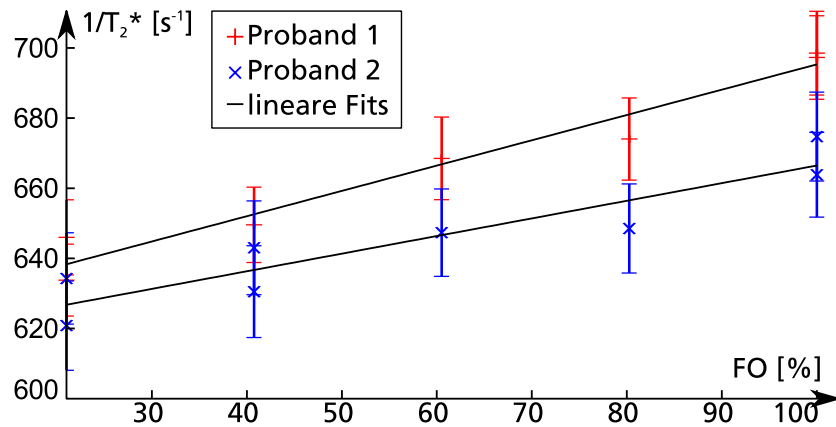


Abbildung 28:  $1/T_2^*$ , abhängig von der Sauerstoffkonzentration, gemessen in 2 gesunden Probanden. Um den Zusammenhang aus Gleichung 18 zu verdeutlichen, sind lineare Fits eingezeichnet.

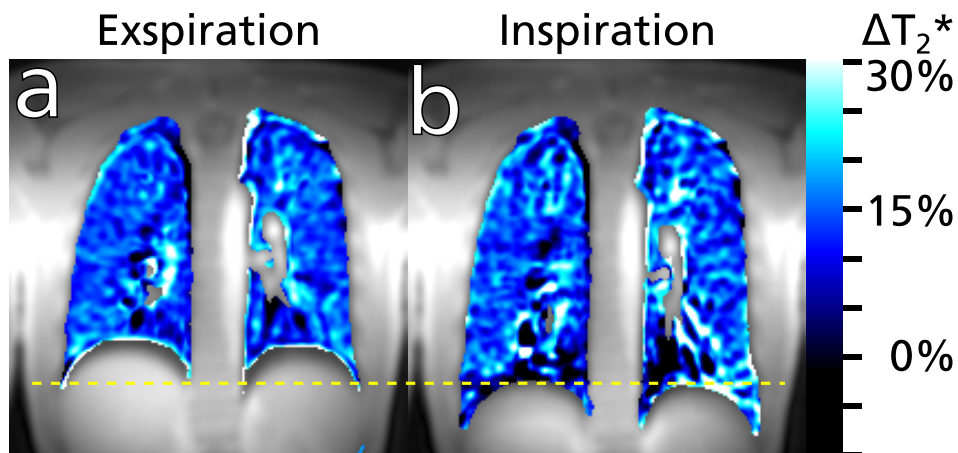


Abbildung 29: Zu Abb. 27 gehörige  $\Delta T_2^*$ -Karten.

Verfügung. Dies ergibt eine  $T_2^*$ -Karte (analog zur Rekonstruktion für  $T_1$  in Abb. 20) für jeden solchen Atemzustand und damit auch ein mittleres  $T_2^*$  für die gesamte Lunge. Mit dem dc-Signal, das für jede Projektion zur Verfügung steht, kann damit dieser auch wieder ein  $T_2^*$ -Wert zugeordnet werden. Abb. 30b zeigt diese mittleren  $T_2^*$ , die aus dem dazugehörigen Atemzustand bestimmt wurden. Da die mittels Gating erzeugten  $T_2^*$ -Karten aus allen Projektionen generiert wurden, zeigt sich darin kein Einfluss der Sauerstoffkonzentration und nur der der Atmung.

Um das Auswaschverhalten des Sauerstoffs zu beobachten, lässt sich schließlich

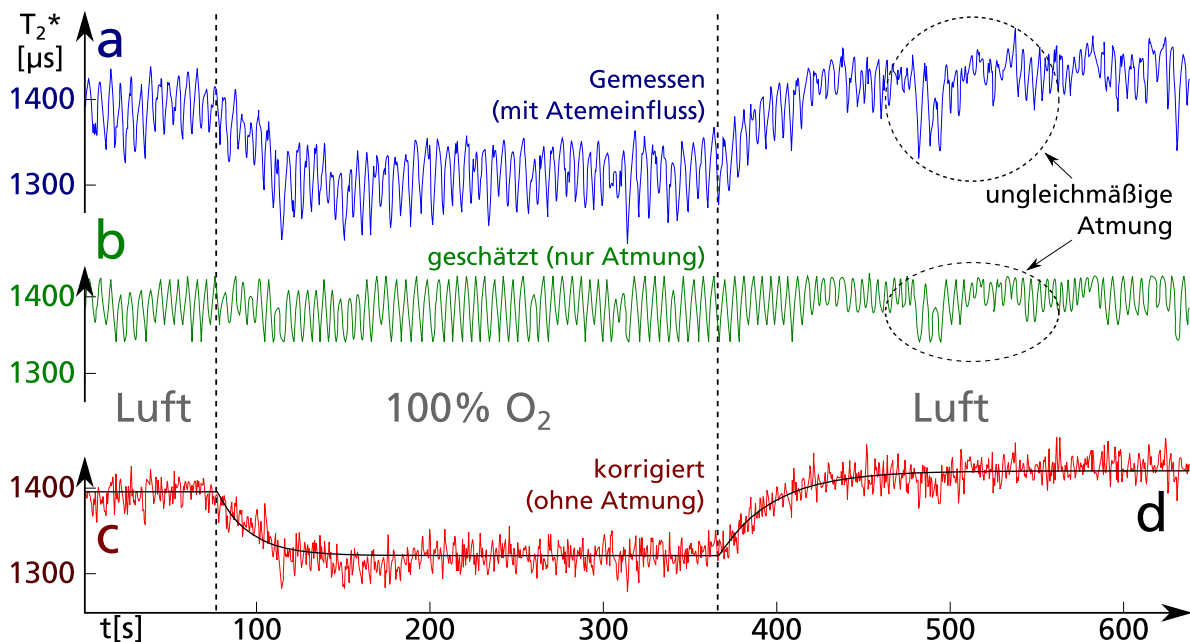


Abbildung 30: Mittleres  $T_2^*$  in der Lunge, bestimmt in einer dynamischen Messung über eine Dauer von 10 min. Das Atemgas wurde an den mit gestrichelten Linien markierten Zeitpunkten von Raumluft zu reinem Sauerstoff und wieder zurück gewechselt. **a** zeigt das tatsächlich gemessene  $T_2^*$ , **b** mittels, über dc-Gating berechnetes  $T_2^*$  ohne Sauerstoffeinfluss **c** aus der Differenz von **a** und **b** bestimmtes, für Atmung korrigiertes  $T_2^*$ .

aus der Differenz des ursprünglich gemessenen  $T_2^*$  (Abb. 30a) und dem aus dem dc-Signal bestimmten (Abb. 30b) der reine Einfluss des Atemgases in Abb. 30c bestimmen (wobei diese Kurve hier wieder um das mittlere  $T_2^*$  für alle Atemzustände verschoben wurde, um die gleiche Größenordnung zu erhalten).

Parameterfits für exponentielle Annäherung an ein Gleichgewichts- $T_2^*$  liefern für diese korrigierte  $T_2^*$ -Kurve als Zeitkoeffizienten  $T_{w\ in} = 18.4$  s für den Sauerstoff-wash-in und  $T_{w\ out} = 31.1$  s für den wash-out.

### 5.2.5 Diskussion

Die gemessenen  $T_2^*$ -Zeiten in der Lunge liegen zwischen 1.4 ms und 1.8 ms. Hierbei unterscheiden sich nicht nur die Probanden deutlich, sondern die  $T_2^*$ -Werte innerhalb der beobachteten Lungen variieren mit Standardabweichungen von bis zu 0.69 ms.  $T_2^*$  wird von der lokalen Struktur des Gewebes bestimmt und stellt gewissermaßen ein Maß für den Alveolenanteil bzw. nach Gl. 17 den Gasvolumenanteil  $\eta$

dar, was auch in den  $1/T_2^*$ -Karten in Abb. 28 zu sehen ist, da  $1/T_2^*$  nach außen hin zunimmt (entsprechend der feiner werdenden Atemwege, wie in Abb. 6 angedeutet). Dementsprechend lassen sich auch die Variationen zwischen den Probanden durch die individuellen Struktureigenschaften im Gewebe erklären.

Der Unterschied zwischen In- und Expiration hängt auch von der Tiefe der Atmung ab, wobei die gezeigten Probanden in Ruheatmung untersucht wurden und der Effekt bei flacher Atmung entsprechend gering ausfällt. Die  $T_2^*$ -Mittelwerte in Tabelle 1 und Abb. 30 zeigen aber, dass die Einflüsse von Sauerstoffkonzentration und Atmung auf  $T_2^*$  auch dann in der gleichen Größenordnung liegen.

Die genaue Kontrolle des Atemzustands mittels dc-Gating bietet die gleichen, in Abschnitt 4.2.6 erwähnten, Vorteile wie für die  $T_1$ -Quantifizierung: Die Lunge wird im natürlichen Zustand bzw. bei einer Sauerstoffkonzentration im Gleichgewicht untersucht, und Parameterkarten mit unterschiedlichen Atemgasen lassen sich gut überlagern, um Differenzkarten zu erzeugen. Die starke Abhängigkeit der  $T_2^*$ -Werte vom Atemzustand ist aber ein weiterer Grund für navigierte Messungen: Karten, die in Atemanhalten mit unterschiedlicher Tiefe gemessen wurden, liefern keine vergleichbaren  $T_2^*$ -Werte. Es wäre daher auch nicht sinnvoll, diese mittels Bildregistrierung zu überlagern.

Die in Abb. 29 gezeigten  $\Delta T_2^*$ -Karten bilden wie oben beschrieben die Ventilation der Lunge bzw. den Sauerstoff in den Alveolen ab: Nach Gl. 18 ist der hier gezeigte relative Unterschied direkt proportional zur Änderung in  $\Delta FO$ , was durch die Messungen mit mehreren Konzentrationen in Abb. 28 auch sehr gut bestätigt wird. Um den maximalen Effekt abzubilden, ist es daher auch praktikabel nur bei  $FO = 21\%$  und  $FO = 100\%$  zu messen. Die gemessenen Ein- und Auswaschzeiten für  $T_2^*(FO)$  liegen in der gleichen Größenordnung wie die für  $T_1$  bekannten [Arn04]. Die Wartezeit beim Atemgaswechsel ist entsprechend wichtig und die Abbildung vieler Konzentrationen unnötig zeitaufwändig.

Da die, durch die UTE ermöglichten, kürzeren Echozeiten das Signal in allen für den  $T_2^*$ -Fit benutzten Einzelbildern verbessern, erscheinen die hier diskutierten Erweiterungen zur 2D-UTE für die Quantifizierung sinnvoll. Die Halbpulse erfordern zwar die doppelte Aufnahme jeder Projektion, aber dies bedeutet im Grunde nur, dass mindestens 2 Mittelungen erzwungen werden. Da die  $T_2^*$ -Quantifizierung in der Lunge (genauso wie zuvor besprochen  $T_1$ ) primär SNR-beschränkt ist, ist dies für ausreichende Qualität der Parameterkarten ohnehin ratsam.

Das durch Halbpulse erreichte Schichtprofil zeigt sich in jedem Fall als gegenüber vollen Pulsen unterlegen (und bei Verwendung von VERSE auch als unzufriedenstellend), ist aber bei Verwendung entsprechender Pulsdauer und Bandbreite ausreichend. Da die hier problematischen Ungenauigkeiten durch Abweichungen der Gradienten entstehen, wäre die Entwicklung einer Methode, um dies durch Anpassung der genauen Gradientenform oder der Form der Pulse zu korrigieren, sinnvoll.

Davon abgesehen ist die Rekonstruktion der k-Raum-Trajektorien ein Schwachpunkt der Methode: Ein Satz gemessener Trajektorien passt für einen Satz Kodierparameter an einem bestimmten Scanner. Bereits eine Änderung des Field of View erfordert eine neue Trajektorienmessung. Schließlich sind die magnetischen Eigenschaften der Gradientenspulen nicht komplett statisch und unabhängig vom Inhalt des Magneten, sodass auch gemessene Trajektorien nicht perfekt die aktuelle Gradientenform beschreiben. Idealerweise müsste man die Gradientenfelder während der Messung beobachten, was allerdings zusätzliche Hardware [deZ08] benötigen würde.

Schließlich beschreibt  $T_2^*$  den Gasraum im Lungenparenchym bzw. die Auswirkungen von  $O_2$  dort, während  $T_1$  vom Lungenwasser und dem darin gelösten  $O_2$  bestimmt wird. Die gemeinsame Bestimmung dieser Parameter und deren Vergleich erscheint daher sinnvoll. Weiterhin sollte die Verwendung der 2D-UTE bei der  $T_1$ -Quantifizierung in der Lunge vorteilhaft sein, während dc-Gating für beide Messungen nutzbar ist. Daher beschäftigt sich das folgende Kapitel mit der kombinierten Messung beider Relaxationszeiten.

## 6 Kompartimentverhalten von $T_1$ und $T_2^*$

### 6.1 Kombinierte $T_1$ und $T_2^*$ -Quantifizierung mit 2D-UTE

Wie in den Abschnitten 3.4.1 und 3.5.1 beschrieben, liefert die Betrachtung von  $T_1$  und  $T_2^*$  bei veränderlichen Sauerstoffkonzentrationen Informationen über unterschiedliche Aspekte der Lungenfunktion:  $T_1$  wird durch die Gegenwart von gelöstem molekularem Sauerstoff im Gewebe bestimmt,  $T_2^*$  hängt im Kontrast dazu nur vom Vorhandensein von gasförmigem Sauerstoff in den Alveolen ab, liefert also Informationen über den Gasraum in der Lunge. Dementsprechend bietet sich die Entwicklung einer Methode zur gleichzeitigen Quantifizierung von  $T_1$  und  $T_2^*$  an.

Für diese simultane Messung wurde eine Kombination der in den Kapiteln 4 und 5 vorgestellten Verfahren entwickelt: Während für die  $T_1$ -Messung das Inversion Recovery mit der für dc-Gating optimierten Goldener-Winkel-Verteilung benutzt wird, wird jede radiale Projektion in einem Multigradiente-necho zu mehreren Echozeiten gemessen, um  $T_2^*$  zu bestimmen. Ein Inversion Recovery MGE mit asymmetrischer radialer Auslese aber ohne die für UTE eingesetzten Halbpulse und Rampensampling wurde zwar als Zwischenschritt ebenfalls entwickelt [Tri15], wird hier aber nicht zusätzlich beschrieben. Die 2D-UTE Aufnahme wurde insbesondere auch zur  $T_1$ -Quantifizierung eingesetzt, um durch ultrakurze Echozeiten optimales SNR zu erhalten.

Für diese Anwendung liegt der relevante Unterschied, abgesehen von der kürzeren Echozeit darin, dass für das dc-Gating und die Winkelanzahl jeweils zwei aufeinanderfolgende Anregungen und Frequenzkodierungen benutzt werden: Jede Projektion muss mit beiden Hälften des Halbpulses ausgelesen werden, wobei sich die beiden  $TR$  nur durch die Polarität des Schichtauswahlgradienten unterscheiden.  $n_p$  entspricht damit der Anzahl der Projektionspaare in jedem Inversionsblock anstatt einzelner Projektionen. Die zugrundeliegenden Prinzipien der UTE-Sequenz werden ansonsten wie in Kapitel 5.1 angewandt. Da die Halbpulse für 2D-UTE ohnehin kleine Flipwinkel erfordern, ist die Bedingung kleiner Auslenkung für die Inversion Recovery-Messung automatisch erfüllt.



### 6.1.1 Sequenzparameter

Entsprechend dem Konzept einer kombinierten Messung wurden die Parameter aus den für die unabhängigen Methoden in den Abschnitten 4.2.4 und 5.2.2 beschriebenen abgeleitet: Halb-sinc-pulse mit  $d_p = 1250$  ms und  $tbp = 3.0$  (am Siemens Avanto) und  $tbp = 2.0$  (am Siemens Aera) wurden für die Anregung benutzt. Effektiv ist der resultierende Datensatz 4-dimensional, da zwei separate Zeitskalen abgebildet werden: Eine für  $T_1$  und eine etwa um den Faktor 1000 kürzere für  $T_2^*$ . Für die kürzere wurde ein MGE mit  $TE_{1,2,3} = 70 \mu\text{s}, 1.2 \text{ ms}, 2.3 \text{ ms}$  und  $TR = 5.5 \text{ ms}$  eingesetzt.

So wie  $TE_{1-3}$  nach dem erwarteten Wertebereich von  $T_2^*$  gewählt wurden, muss auch die Abtastung der längeren Zeitskala für das vorherrschende  $T_1$  angepasst werden: Dementsprechend wurden  $n_i = 20$  Inversionsblöcke, Pausen von  $\tau = 3 \text{ s}$  sowie  $n_p = 300$  Projektionspaare verwendet. Die Aufnahmezeit pro Inversionsblock war damit 3.3 s, vergleichbar zu der zuvor verwendeten. Insgesamt ergab sich eine Gesamtmesszeit von  $TA = 1 \text{ min}$  pro Schicht.

Die Bilder wurden mit  $f_w = 120, f_s = 60$  und einem Field of View  $50 \times 50 \times 1.5 \text{ cm}^3$  bei einer Matrixgröße von  $128 \times 128$  rekonstruiert. Abgesehen von der Aufnahme von Projektionspaaren wurde die gleiche Winkelverteilung wie für die konventionelle radiale Messung benutzt und das dc-Signal für Gating identisch korrigiert.

Mit diesen Parametern wurden 9 gesunde Probanden jeweils in einer coronaren Schicht auf Höhe der Aorta untersucht. Die Messung wurde bei identischen Parametern unter Atmung von Raumluft und bei Versorgung mit reinem Sauerstoff durchgeführt. Bei 2 Probanden wurden zusätzlich noch 3 weitere dazwischenliegende Sauerstoffkonzentrationen untersucht, um die in Abschnitt 3.4.1 beschriebene Linearität zu bestätigen. Schließlich wurden, um die Sauerstoffversorgung zu verbessern, die in Abschnitt 4.1.2 eingesetzten Sauerstoffmasken durch dichter schließende Masken aus festem Kunststoff mit Silikondichtung ersetzt. Die einfacheren Masken wurden zuvor primär gewählt, um mit den für die Patientenummessungen verwendeten und im Krankenhaus üblichen identisch zu sein.

### 6.1.2 Ergebnisse

In Tabelle 2 sind mittlere  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Werte aus den Lungen 7 gesunder Freiwilliger geordnet nach Atemzustand und Atemgas angegeben, sowie die relativen Änderungen dazwischen, die durch die Gabe von reinem Sauerstoff bewirkt wurden. Beide

Expiration				Inspiration			
Nr	$T_1$ [ms]		$\Delta T_1$	$T_1$ [ms]		$\Delta T_1$	
	Raumluft	100% O <sub>2</sub>		Raumluft	100% O <sub>2</sub>		
1	1070±180	967±148	10.7%	1047±176	965±154	8.5%	
2	1054±129	944±100	11.7%	1027±124	930±107	10.5%	
3	1007±109	900±94	11.9%	1001±114	899±98	11.3%	
4	1021±148	915±118	11.6%	1023±146	924±118	10.8%	
5	1013±150	921±117	10.0%	993±150	920±122	7.9%	
6	990±133	879±110	12.7%	998±151	895±117	11.4%	
7	1035±158	932±127	11.0%	1031±156	928±131	11.0%	
Nr	$T_2^*$ [μs]		$\Delta T_2^*$	$T_2^*$ [μs]		$\Delta T_2^*$	
	Raumluft	100% O <sub>2</sub>		Raumluft	100% O <sub>2</sub>		
1	1504 ± 433	1399 ± 382	7.5%	1485 ± 435	1401 ± 415	6.0%	
2	1391 ± 385	1301 ± 380	6.9%	1382 ± 443	1299 ± 376	6.4%	
3	1465 ± 348	1329 ± 318	10.3%	1443 ± 360	1275 ± 336	13.2%	
4	1468 ± 438	1375 ± 379	6.7%	1467 ± 428	1356 ± 370	8.1%	
5	1498 ± 393	1341 ± 327	11.7%	1467 ± 384	1302 ± 346	12.6%	
6	1434 ± 283	1324 ± 224	8.3%	1390 ± 311	1284 ± 268	8.3%	
7	1531 ± 446	1432 ± 403	6.9%	1531 ± 456	1386 ± 401	10.5%	

Tabelle 2: Mittleres  $T_1$ ,  $T_2^*$  und deren Standardabweichungen in der ganzen Lunge gesunder Probanden.  $T_1$  wurde aus Bildern bei  $TE_1 = 70 \mu\text{s}$  bestimmt. Die durch Sauerstoffbeatmung hervorgerufene relative Änderungen  $\Delta T_1$  und  $\Delta T_2^*$  sind jeweils angegeben.

Relaxationszeiten variieren deutlich von Proband zu Proband.

Über die Probanden gemittelt ergibt dies in Expiration  $T_{1,Ex} = (1027 \pm 28)$  ms und in Inspiration  $T_{1,In} = (1017 \pm 20)$  ms. Mit  $p = 0.088$  aus einem Zweistichproben-t-Test ist dieser Unterschied aber nicht statistisch signifikant. Beim Wechsel zu 100% Sauerstoff sinkt  $T_1$  im Mittel um  $\Delta T_{1,Ex} = 11.4\% \pm 0.9\%$  bzw.  $\Delta T_{1,In} = 10.2\% \pm 1.4\%$ , entsprechend  $p < 10^{-6}$  bzw.  $p < 10^{-7}$  im t-Test, also einem sehr deutlichen Effekt.

Für  $T_2^*$  ergibt sich im Mittel  $T_{2,Ex}^* = (1476 \pm 57) \mu\text{s}$  und  $T_{2,In}^* = (1453 \pm 60) \mu\text{s}$ . Obwohl hier Atemzustände mittels dc-Gating für jeweils 50% der Projektionen rekonstruiert wurden (verglichen mit 33% in Kapitel 5), liefern die Einzelwerte mit  $p < 0.02$  dennoch einen statistisch signifikanten Unterschied. Die gemessenen Unterschiede durch Sauerstoffatmung sind mit  $\Delta T_{2,Ex}^* = 8.4\% \pm 1.9\%$  bzw.  $\Delta T_{2,In}^* = 9.1\% \pm 3.4\%$  etwas kleiner als bei  $T_1$ , schwanken aber auch geringfügig mehr. Auch diese Reduktionen sind mit  $p < 10^{-4}$  bzw.  $p < 10^{-3}$  signifikant.

Die Parameterkarten eines Freiwilligen sind in Abb. 31 gezeigt. Genauso wie in

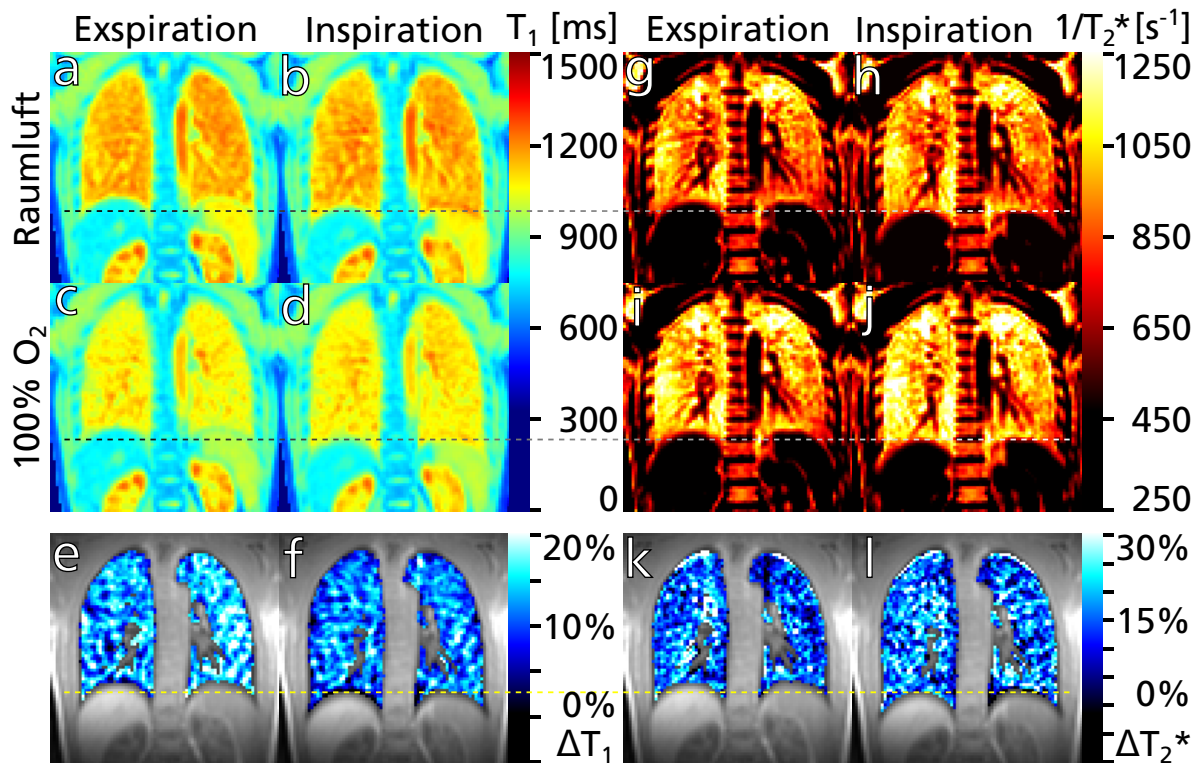


Abbildung 31:  $T_1$  (a-d) und  $T_2^*$  (g-j), gemessen mit Inversion Recovery 2D UTE und Raumlufth- und Sauerstoffbeatmung. Jeweils 50% der Projektionen wurden für In- bzw. Expiration verwendet. Die gestrichelten Linien dienen der Verdeutlichung des Unterschieds zwischen den Atemzuständen. (e,f) sind die dazugehörigen Differenzkarten für  $\Delta T_1$ , (k,l) diejenigen für  $\Delta T_2^*$ .

den unabhängigen Messungen zuvor, ist  $T_1$  innerhalb der Lunge relativ homogen, während  $T_2^*$  (bzw.  $1/T_2^*$ ) deutlicher schwankt. Die Verkürzung durch reines  $O_2$  ist daher in den  $1/T_2^*$ -Karten weniger offensichtlich. Die dazugehörigen  $\Delta T_1$ - und  $\Delta T_2^*$ -Karten sind ebenfalls in Abb. 31 dargestellt. Hier zeigt sich, dass beide dennoch in der gleichen Größenordnung liegen. Da die Karten eine normierte Differenz zeigen, sind sie allerdings sehr anfällig für Ungenauigkeiten und daher stark verrauscht. Die Position des Zwerchfells ist hier wieder markiert, um zu verdeutlichen, dass jeweils der gleiche In- bzw. Expirationszustand rekonstruiert wurde, was durch die kombinierte Messung möglich wird.

Abb. 32 schließlich zeigt das mittlere  $1/T_1$  in den Lungen zweier Probanden in Abhängigkeit von der Sauerstoffkonzentration. Lineare Fits wurden zur Verdeutlichung von Gl. 13, analog zu Abb. 28, eingezeichnet.

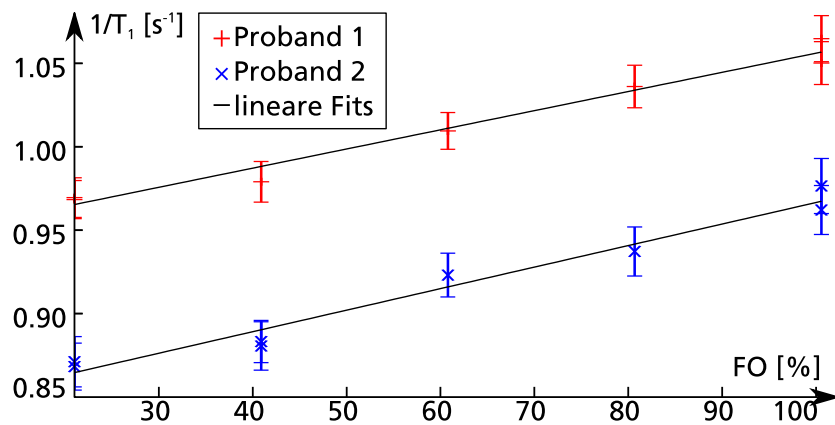


Abbildung 32:  $1/T_1$ , abhängig von der Sauerstoffkonzentration, gemessen in 2 gesunden Probanden.

### 6.1.3 Diskussion

Die gezeigten  $T_1$ -Messungen mit UTE unterscheiden sich von den in den Kapitel 4 besprochenen in mehrfacher Hinsicht. Für die in diesem Kapitel gezeigten Messungen wurden, um  $\Delta T_1$  und  $\Delta T_2^*$  zu optimieren, Sauerstoffmasken benutzt, die deutlich dichter schließen. Damit ergeben sich tatsächlich im Mittel etwas größere  $\Delta T_1$  als die in 4.1.3 gefundenen. Leider bedeutet dies, dass man sich bei niedrigen  $\Delta T_1$ -Werten nicht darauf verlassen kann, dass eine gestörte Lungenfunktion vorliegt, da auch schlicht eine schlechte Sauerstoffversorgung der Grund sein kann. Diese hängt letztendlich vom Aufwand bei der Patientenvorbereitung, der eingesetzt wird bzw. vertretbar ist, ab. Umgekehrt bedeutet ein hohes  $\Delta T_1$  aber notwendigerweise eine gute Ventilation. Nur wenn ein Teil der Lunge in einer Patientenmessung also ein hohes  $\Delta T_1$  zeigt, lässt sich Minderversorgung mit  $O_2$  aus niedrigen  $\Delta T_1$  in anderen Lungenabschnitten ableiten. Der lineare Zusammenhang zwischen  $1/T_1$  und der Sauerstoffkonzentration  $FO$  wird von den in Abb. 32 gezeigten Daten bestätigt, so wie oben für  $T_2^*$  gezeigt.

Der erhoffte Vorteil der kombinierten Messung, vergleichbare Karten für beide Parameter zu erhalten, ist an den Differenzkarten in Abb. 31 sehr gut zu sehen: Da die gleichen dc-Signale zum Gating benutzt werden, sind die Atemzustände ebenfalls identisch. Die Messzeit für diese Implementation ist zwar aufgrund der Aufnahme während freier Atmung relativ lang (auch um ein günstiges SNR zu erreichen), aber da Daten für beide Fits gemeinsam genutzt werden können, wird die Messzeit

effizienter ausgenutzt als in zwei einzelnen Messungen. Ein Nachteil der Methode bleibt schlicht, dass man nicht auf die Messung eines Atemzustands verzichten kann, um Zeit zu sparen.

Da die vorhandenen Messungen in Ruheatmung aufgenommen und durch dc-Gating Daten auf nur zwei Zustände verteilt wurden, sind die Unterschiede zwischen In- und Expiration aber vergleichsweise gering (wie in Abb. 31 zu sehen). Während sich in  $T_2^*$  auch hier noch eine Verkürzung in Inspiration nachweisen lässt, zeigen die mittleren  $T_1$ -Werte in der Lunge nur geringe Unterschiede zwischen den Atemzuständen. In früheren Messungen [Sta08] wurden darin allerdings signifikante Unterschiede beobachtet.

Die deutliche Variation von Proband zu Proband in den mittleren Relaxationszeiten, die in Abb. 32 und Tabelle 2 zu sehen ist, ist aus der Literatur [Jak01] bekannt. Da  $T_2^*$  durch die Struktur bestimmt ist, ist das auch zu erwarten.  $T_1$  wird deutlich durch Blut beeinflusst, wobei dessen magnetische Eigenschaften ebenfalls von Person zu Person schwanken. Die beobachteten Zahlenwerte liegen aber dennoch alle in einem zusammenhängenden Bereich.

Beim direkten Vergleich der  $T_1$ -Zeiten aus den Abschnitten 4.1 und 4.2, die bei  $TE = 750 \mu\text{s}$  bzw.  $TE = 550 \mu\text{s}$  gemessen wurden, fällt jedoch auf, dass das mittels 2D UTE bei  $TE = 70 \mu\text{s}$  bestimmte  $T_1$  in der Lunge deutlich kürzer ist. Im Vergleich mit der Literatur zeigt sich, dass in [Jak01] bei  $TE = 1.0 \text{ ms}$   $T_1$  zwischen 1167 ms und 1309 ms und in [Sta08] bei  $TE = 1.4 \text{ ms}$   $T_1$  zwischen 1199 ms in In- und 1333 ms in Expiration gefunden wurden. Vorhandene Literaturwerte für Lungen- $T_1$  sind also höher, wurden aber auch bei längeren  $TE$  gemessen. Umgekehrt ergaben die bei ultrakurzem  $TE$  durchgeführten  $T_1$ -Messungen sehr viel kürzere Werte als erwartet. Die Abwesenheit des  $T_1$ -Unterschieds zwischen In- und Expiration bei UTE-Echozeiten, bei denen die  $T_2^*$ -Gewichtung minimal ist, deuten zusammen mit der starken Abhängigkeit von  $T_2^*$  vom Atemzustand ebenfalls darauf hin, dass diese Differenz durch eine  $TE$ -Abhängigkeit des sichtbaren  $T_1$  entsteht. Im folgenden, abschließenden Abschnitt 6.2 dieser Arbeit wird daher der Zusammenhang zwischen  $TE$  und dem gemessenen  $T_1$  näher untersucht.

## 6.2 $TE$ -Abhängigkeit des beobachteten $T_1$

### 6.2.1 Erweitertes Kompartimentmodell

In den Abschnitten 3.4 und 3.5 wurden für  $T_1$  und  $T_2^*$  in der Lunge unabhängige Modelle diskutiert:  $T_1$  wird durch die Zusammensetzung des Gewebes aus gebundenen Protonen, intra- und extravaskulärem Lungenwasser (IVLW bzw. EVLW) bestimmt.  $T_2^*$  wird in der Lunge durch die Struktur dominiert: Die Magnetfeldgradienten zwischen dem Gas in den Alveolen und den sie umgebendem Gewebe verursachen eine Dephasierung der Protonenspins, die um so schneller stattfindet, desto stärkere Gradienten auftreten. Während in den Kapiteln 4 und 5 angenommen wurde, dass diese beiden Relaxationsvorgänge unabhängig sind, da sie auf so deutlich unterschiedlichen Zeitskalen stattfinden, zeigt die gerade deshalb vorgeschlagene simultane Messung, dass das sichtbare  $T_1$  von der Echozeit abhängt, bei der es gemessen wird: Die in Abschnitt 6.1.2 beschriebenen  $T_1$ -Messungen bei  $TE = 70 \mu\text{s}$  ergaben ein deutlich kürzeres  $T_1$  als bisher bei längeren  $TE$  beobachtet wurde.

Daraus ergibt sich also die Vermutung, dass die Kompartimente nicht nur mit unterschiedlichem  $T_1$  zum messbaren Signal beitragen, sondern dass diese sich auch durch  $T_2^*$  unterscheiden und daher, je nach  $TE$  der Beobachtung, zu unterschiedlichem Anteil nicht nur zum Signal, sondern auch zum Gesamt- $T_1$  beitragen. Eine dementsprechende Erweiterung des in Abb. 8 gezeigten Modells durch eine weitere Schicht zwischen Alveolen und Kapillaren, um das Auftreten eines weiteren  $T_2^*$  zu ermöglichen, ist in Abb. 33 skizziert. Für dieses Modell, in dem die Magnetisierung  $M$  vom gesamten Lungenwasser (TLW), das aus IVLW und EVLW im Verhältnis  $f$  (dem Blutvolumenanteil) besteht, bereitgestellt wird, ergibt sich damit für den Signalverlauf im oben beschriebenen Experiment:

$$M(TE, t_i) = M(t_i)_{EVLW} \cdot e^{-TE/T_{2,EVLW}^*} + M(t_i)_{IVLW} \cdot e^{-TE/T_{2,IVLW}^*} \quad (23)$$

Für ein Inversion Recovery Experiment wie die hier zur  $T_1$ -Quantifizierung verwendete Look-Locker Sequenz gilt dabei für  $M(t_i)_{EVLW}$  und  $M(t_i)_{IVLW}$  unabhängig Gleichung 19, also jeweils

$$M(t_i) = M_0^* - (M_0 + M_0^*) \cdot e^{-t_i/T_1^*} \quad (19)$$

Insbesondere bedeutet das für jedes Kompartiment nicht nur eine eigene Ausgangs-

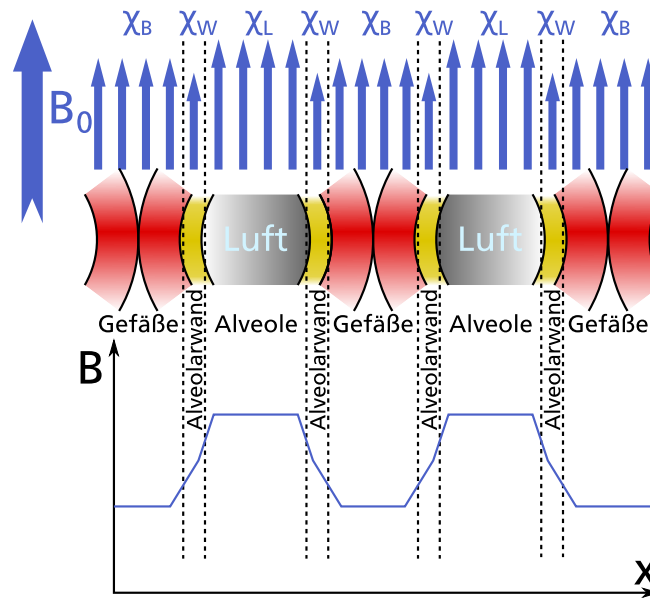


Abbildung 33: Erweiterte Version des Modells in Abbildung 8: Zwischen den gasgefüllten Alveolen und den blutgefüllten Kapillaren wird ein drittes Kompartiment, die Alveolarwände mit der magnetischen Suszeptibilität von Wasser angenommen.

und Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  und  $M_0^*$ , sondern auch jeweils ein  $T_{1,IVLW}^*$  bzw.  $T_{1,EVLW}^*$ . Der Übergang jeweils von  $M_0$  zu  $M_0^*$  bzw. von  $T_1$  zu  $T_1^*$  ist dabei durch  $\alpha_{eff}$  bestimmt. Da die Kompartimente unterschiedliche  $T_2^*$  zeigen, sind sie notwendigerweise einem anderen lokalen Magnetfeld ausgesetzt, also auch nicht dem gleichen Anregungsfeld. Zusätzlich wirken in die untersuchte Schicht einfließende Spins wie ein anderes  $\alpha$ , wobei gerade das intravaskuläre Kompartiment durch fließendes Blut dominiert wird.

Insgesamt erfordert das erweiterte Modell also 8 unabhängige Parameter, was einen direkten Fit aller Parameter unpraktikabel macht.

### 6.2.2 Datenauswertung und Parameterfits

Um die TE-Abhängigkeit von  $T_1$  zu untersuchen, wurden die in Abschnitt 6.1.1 beschriebenen 2D-UTE Inversion Recovery MGE-Messungen weiter ausgewertet: Wenn für die fortlaufenden Zeitpunkte des Inversion Recovery Signal zu unterschiedlichen TE zur Verfügung steht, kann für jedes TE ein separater  $T_1$ -Fit durchgeführt werden.

Um die Zeitauflösung in der kürzeren Skala zu erhöhen, wurde die Messung

aber um einen zweiten Satz von Echozeiten erweitert: Im ersten Experiment wurden  $TE_{1,3,5} = 70 \mu\text{s}, 1.2 \text{ ms}, 2.3 \text{ ms}$  aufgenommen, im zweiten  $TE_{2,4} = 500 \mu\text{s}, 1.65 \text{ ms}$ . Da Echos rephasiert werden müssen, bevor das nächste aufgenommen werden kann, kann  $TE$  in einem MGE nicht so eng abgetastet werden. Für die ursprüngliche kombinierte Messung wurde das zweite Experiment nicht verwendet.

Da bekannt ist, dass der Blutvolumenanteil im Lungenparenchym aufgrund von Druckunterschieden gravitationsabhängig [Hop12] ist, wurde außerdem bei 2 Probanden zusätzlich noch die Messung jeweils in einer sagittalen Schicht und in einer, der ursprünglichen coronaren Schicht entsprechenden, in Bauchlage wiederholt.

Entsprechend der kurzen  $T_2^*$ -Zeit liefern Messungen in der Lunge bei langen  $TE$ s nur noch sehr wenig Signal. Um dies zu kompensieren, wurden einerseits pixelweise  $T_1$ -Karten für jedes  $TE$  gefittet und andererseits auch mittlere  $T_1$ -Werte berechnet. Den Bereich der Lunge im Bild zu bestimmen ist hier einfach, da Bilder bei langen Echozeiten zur Verfügung stehen, in denen das Signal aus dem Parenchym minimal ist: Voxel, deren Signal bei  $TE_3$  unterhalb eines (für alle Messungen gleichen) Grenzwertes fällt, wurden einer ROI für die Lunge zugeordnet.  $M_0$ ,  $M_0^*$  und  $T_1^*$  wurden dann aber aus dem Zeitverlauf des gemittelten Signals in diesem ROIs gefittet und daraus wiederum  $T_1$  bestimmt.

Um die Ungenauigkeit dieser Mittelwerte angeben zu können, wurden die Mediane der absoluten Abweichungen (MAD) von den pixelweise gefitteten Werten aus den  $T_1$ -Karten dazu bestimmt. Zum statistischen Nachweis der  $TE$ -Abhängigkeit von  $T_1$  wurden  $p$ -Werte aus einer Varianzanalyse (ANOVA) errechnet.

Wie in Abschnitt 6.2.1 beschrieben, enthält das dort dargestellte Modell 8 freie Parameter, was einen vollständigen Fit sinnlos macht. Also wurden stattdessen auf die Signaldifferenz zwischen dem ersten und den folgenden Echos ebenfalls  $T_1$ -Fits angewandt. Die daraus bestimmte Größe wird im folgenden als  $T_1^d$  bezeichnet, wobei diese von  $TE'$  abhängt, dem  $TE$  bei dem das abgezogene Signal gemessen wurde. Analog zu  $T_1$  wurden mittlere  $T_1^d$ -Werte und  $T_1^d$ -Karten erzeugt.

### 6.2.3 Ergebnisse

In drei gesunden Probanden gemessene  $T_1(TE)$ -Karten sind in Abbildung 34 gezeigt. Bei  $TE_5 = 2.30 \text{ ms}$  schlägt die  $T_1$ -Quantifizierung stellenweise fehl. Dies trifft vor allem auf die Lungenspitze zu, wo sowohl Spulensensitivität und Protonendichte am



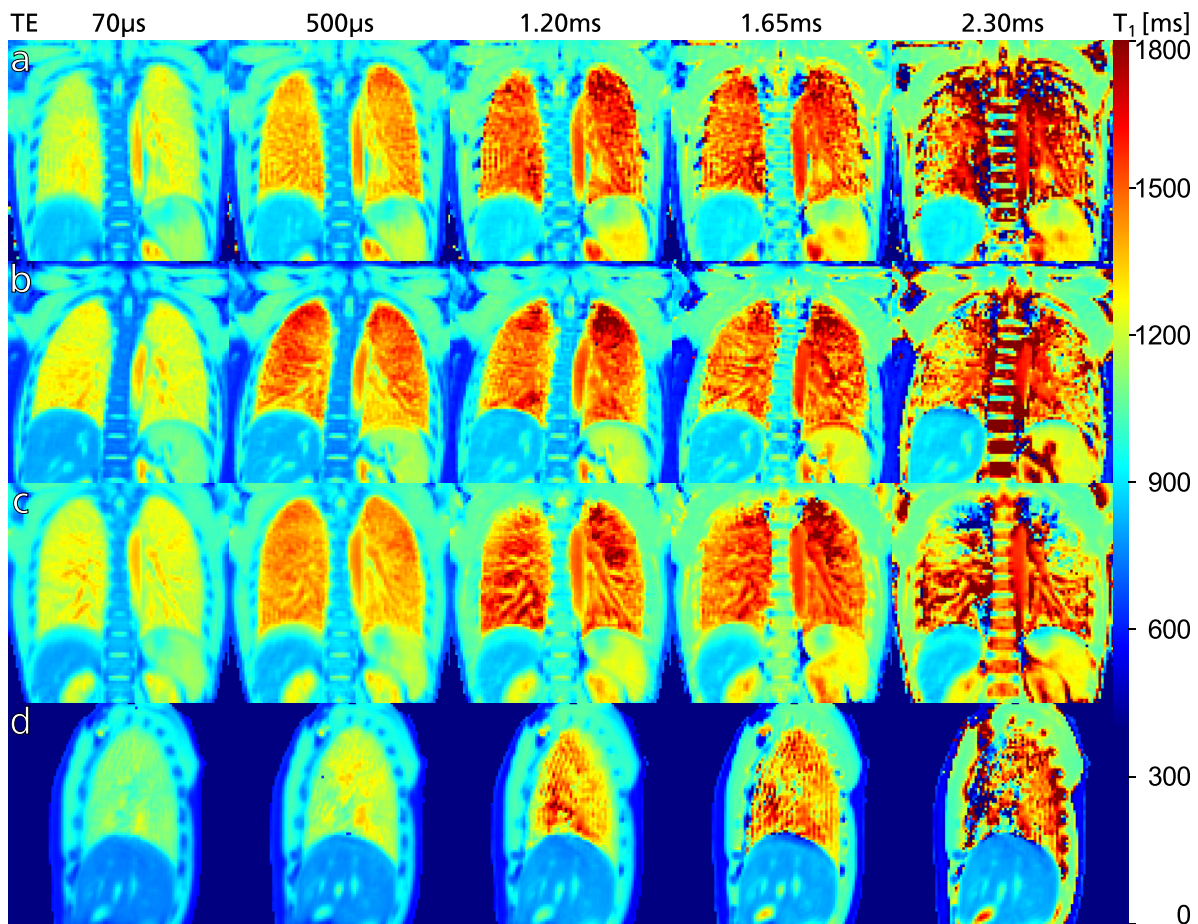


Abbildung 34:  $T_1$  in Abhängigkeit von der Echozeit in 3 verschiedenen, gesunden Probanden in coronaren (a-c) und sagittalen (d) Schichten.

niedrigsten sind. Abgesehen davon ist aber in der gesamten Lunge eine allmähliche Zunahme von  $T_1$  mit  $TE$  zu beobachten. Die Relaxationszeit in den Geweben mit längerem  $T_2^*$  (wie beispielsweise Muskeln) zeigt im Vergleich dazu kaum eine Veränderung. Diese Zunahme lässt sich in allen 12 untersuchten Freiwilligen beobachten. Die Bestimmung von  $T_1$  in Fettgewebe (so wie im Knochenmark der Wirbelsäule) ist dabei nicht bei allen  $TE$  zuverlässig, da die Phasen von Wasser- und Fettprotonen auseinanderlaufen.

Die aus coronalen Schichten bestimmten mittleren  $T_1(TE)$ -Werte und MADs für die Probanden sind in Tabelle 3 aufgeführt. Sowohl das Basis- $T_1(TE_1)$  als auch  $T_1$  für die späteren Echos schwanken deutlich von Proband zu Proband, wie in den zuvor beschriebenen Messungen bei minimalem  $TE$ . Die Zunahme von  $T_1$  mit  $TE$  ist aber in

Nr	$T_1$ [ms]									
	TE [ms]	0.07	0.50	1.20	1.65	2.30				
1	1140	±80	1261	±54	1373	±199	1400	±107	1426	±353
2	1105	±37	1260	±57	1391	±87	1388	±76	1485	±144
3	1079	±46	1277	±60	1381	±146	1421	±124	1470	±329
4	1036	±24	1192	±39	1338	±54	1308	±62	1343	±120
5	946	±33	1054	±54	1187	±98	1193	±110	1302	±234
6	1037	±42	1220	±76	1237	±81	1281	±73	1299	±155
7	980	±44	1158	±48	1244	±102	1202	±77	1435	±150
8	1077	±37	1313	±87	1344	±97	1326	±110	1391	±177
9	1056	±43	1303	±90	1317	±103	1347	±110	1365	±228
10	1045	±42	1220	±53	1383	±89	1387	±102	1495	±214
11	1053	±44	1233	±57	1378	±110	1422	±105	1428	±227
11(b)	1049	±46	1163	±68	1255	±116	1308	±131	1214	±228
12	1055	±35	1210	±58	1330	±90	1386	±99	1342	±205
12(b)	1004	±80	1165	±95	1238	±167	1353	±170	1201	±202

Tabelle 3:  $T_1$  in gesunden Freiwilligen bei verschiedenen  $TE$ . Für Nr. 11 und 12 sind zusätzliche Messungen in Bauchlage angegeben.

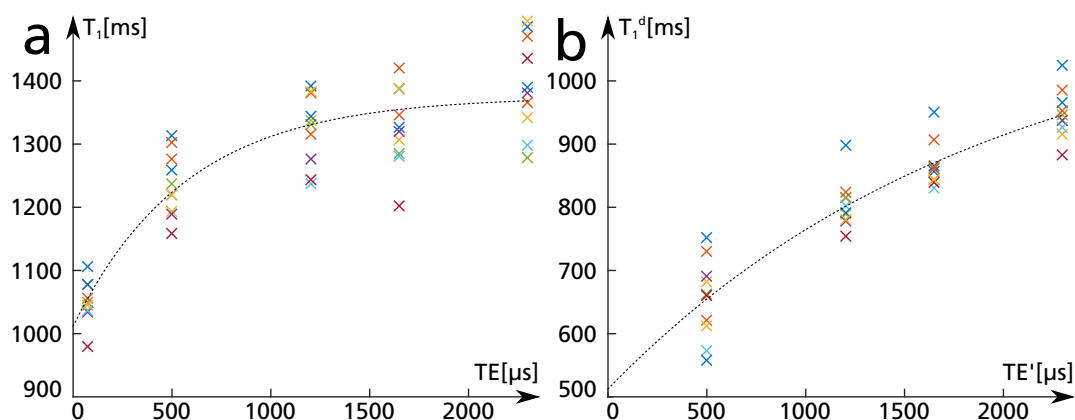


Abbildung 35:  $T_1$  (a) und  $T_1^d$  (b) in Abhängigkeit von der Echozeit. Zur Verdeutlichung der Zunahme der Relaxationszeit mit  $TE$  sind Exponentialfits eingezeichnet.

allen Messungen zu sehen. Für das mittlere  $T_1$  bei den in Rückenlage durchgeführten Messungen ergibt sich  $T_1(TE_{1-5}) = 1060 \pm 40$  ms,  $1230 \pm 46$  ms,  $1326 \pm 50$  ms,  $1355 \pm 61$  ms,  $1389 \pm 53$  ms. Aus der Varianzanalyse ergibt sich damit ein  $p < 0.001$  für die Änderung von  $T_1$  vom ersten zu allen späteren Echos. Diese mittleren  $T_1$  sind in Abb. 35a dargestellt.

In den sagittalen  $T_1$ -Karten in Abb. 34d ist zwar kein offensichtlicher Gradient zu

Nr	$T_1^d$ [ms]							
	$TE'$ [ms]	0.50		1.20		1.65		2.30
1	751	$\pm 315$	899	$\pm 137$	951	$\pm 163$	1024	$\pm 122$
2	730	$\pm 96$	814	$\pm 66$	906	$\pm 70$	985	$\pm 82$
3	682	$\pm 116$	789	$\pm 53$	844	$\pm 75$	938	$\pm 54$
4	690	$\pm 75$	778	$\pm 45$	865	$\pm 53$	938	$\pm 46$
5	662	$\pm 103$	815	$\pm 57$	864	$\pm 62$	945	$\pm 55$
6	574	$\pm 109$	802	$\pm 51$	831	$\pm 72$	926	$\pm 57$
7	660	$\pm 90$	755	$\pm 48$	839	$\pm 66$	882	$\pm 56$
8	559	$\pm 118$	790	$\pm 79$	856	$\pm 91$	966	$\pm 70$
9	620	$\pm 116$	824	$\pm 82$	861	$\pm 91$	953	$\pm 71$
10	613	$\pm 100$	781	$\pm 47$	843	$\pm 58$	915	$\pm 46$
11	655	$\pm 119$	803	$\pm 53$	860	$\pm 62$	924	$\pm 61$
11(b)	708	$\pm 124$	782	$\pm 80$	875	$\pm 79$	889	$\pm 91$
12	676	$\pm 119$	802	$\pm 55$	900	$\pm 59$	926	$\pm 69$
12(b)	564	$\pm 192$	756	$\pm 115$	820	$\pm 115$	863	$\pm 130$

Tabelle 4:  $T_1^d$  in gesunden Freiwilligen bei verschiedenen  $TE$ .

sehen, aber mittlere  $T_1$ -Werte für jeweils gleich große dorsale bzw. ventrale Bereiche liefern einen Unterschied von  $TE_{1,oben} = 880 \pm 30$  ms zu  $TE_{1,unten} = 901 \pm 34$  ms beim ersten Echo bzw.  $TE_{5,oben} = 1256 \pm 103$  ms zu  $TE_{5,unten} = 1291 \pm 157$  ms beim letzten Echo. Genauso liefern die in Bauchlage aufgenommenen Messungen der Freiwilligen Nr. 11 und 12 geringfügig niedrigere  $T_1$ -Werte, der Verlauf von  $T_1$  mit  $TE$  bleibt aber im Rahmen der Messgenauigkeit gleich.

Die zu Abb. 34 gehörigen  $T_1^d$ -Differenzkarten sind in Abb. 36 dargestellt. Hierbei sind zwei Effekte sichtbar: Da die Signaldifferenz zwischen  $TE_1$  und  $TE_2$  gering ist, steht für die Bestimmung der ersten  $T_1^d$ -Karte sehr wenig SNR zur Verfügung. Mit zunehmendem  $TE'$  wird die Differenz größer und der Parameterfit wird durch weniger Rauschen gestört. Davon abgesehen ist vor allem  $T_1^d$  deutlich kürzer als  $T_1$  und wird ebenfalls mit zunehmendem  $TE'$  länger. Wie  $T_1$  variiert auch  $T_1^d$  von Proband zu Proband, zeigt aber für alle die gleichen Tendenzen, wie in Tabelle 4 und Abb. 35b zu sehen ist.

Betrachtet man den Effekt von Sauerstoffatmung, ergibt sich mit  $\Delta T_1(TE_{1-5}) = (9.8\% \pm 1.4\%), (10.8\% \pm 2.7\%), (10.4\% \pm 2.7\%), (7.7\% \pm 3.6\%), (6.1\% \pm 5.0\%)$  zwar eine für die längsten  $TE$  fallende Änderung, aber aufgrund der mangelnden Genauigkeit von  $T_1(TE)$  selbst bei diesen Echozeiten ist diese Angabe sehr unzuverlässig.

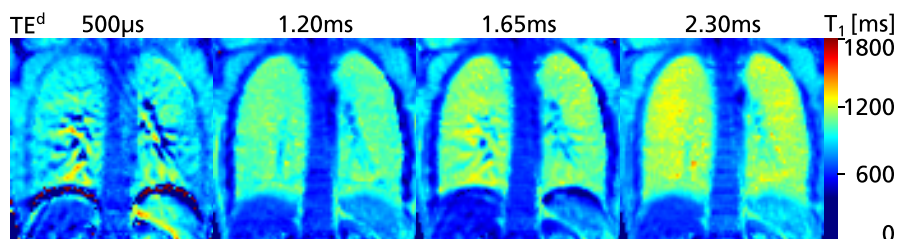


Abbildung 36:  $T_1^d$  in Abhängigkeit von der Echozeit, zugehörig zu dem gleichen Probanden in Abb. 34c.

#### 6.2.4 Abhängigkeit des gemessenen $T_2^*$ von $T_1$ -Gewichtung

Genauso wie das letztendlich gemessene  $T_1$  ist auch  $T_2^*$  durch die Summe der Signale, die für den Fit benutzt werden, bestimmt. Daher wird es ebenfalls durch die Gewichtung der einzelnen Kompartimente beeinflusst. Für die in Abschnitt 6.1 beschriebene kombinierte Messung wurden, um den Einfluss der  $T_1$ -Relaxation zu minimieren, die Projektionen aus dem hinteren  $\frac{3}{4}$  des Inversion Recovery benutzt.

Wenn man allerdings den Verlauf dieser Inversion Recovery-Kurve bei zwei Kompartimenten mit unterschiedlichem  $T_1$  wie in Abb. 37a dargestellt betrachtet, zeigt sich, dass die Wahl des Rekonstruktionsfensters eine Manipulation der Gewichtung erlaubt: Benutzt man zur Rekonstruktion Projektionen in einem symmetrischen Fenster um  $t_{i,1}$  (d.h. Bilder zu jedem  $TE$  mit einer mittleren, effektiven Inversionszeit  $t_i = t_{i,1}$ ), heben sich Beiträge vom Kompartiment mit kurzem  $T_1$  größtenteils auf, da die schattiert gezeigten Bereiche entgegengesetzte Vorzeichen haben. In diesem Bereich ist daher der Beitrag dieses Kompartiments reduziert. Entsprechend passiert für längere  $T_1$  das gleiche im Bereich um  $t_{i,2}$  herum, sodass in einem solchen Rekonstruktionsfenster das Signal und damit auch  $T_2^*$  überwiegend vom Kompartiment mit kürzerem  $T_1$  bestimmt wird.

Das mittlere  $T_2^*$  in der Lunge eines gesunden Probanden in Abhängigkeit von der mittleren Inversionszeit ist in Abb. 37b gezeigt.  $T_2^*$  in der Mitte dieser Kurve ( $t_i \approx 1.6$  s) entspräche der Verwendung der gesamten Messung, wobei sich hier allerdings, wie in Abb. 37a zu sehen, teilweise Signale auslöschten. Außerdem erfordern die kürzesten und längsten  $t_i$  ein schmaleres Rekonstruktionsfenster, was zu den größten Ungenauigkeiten bei der  $T_2^*$ -Bestimmung führt. Diese Grenzwerte entsprechen aber auch am ehesten dem  $T_2^*$  im intravaskulären Kompartiment bzw. im Gleichgewichtszustand der Magnetisierung. Dies ist im Prinzip äquivalent zu den

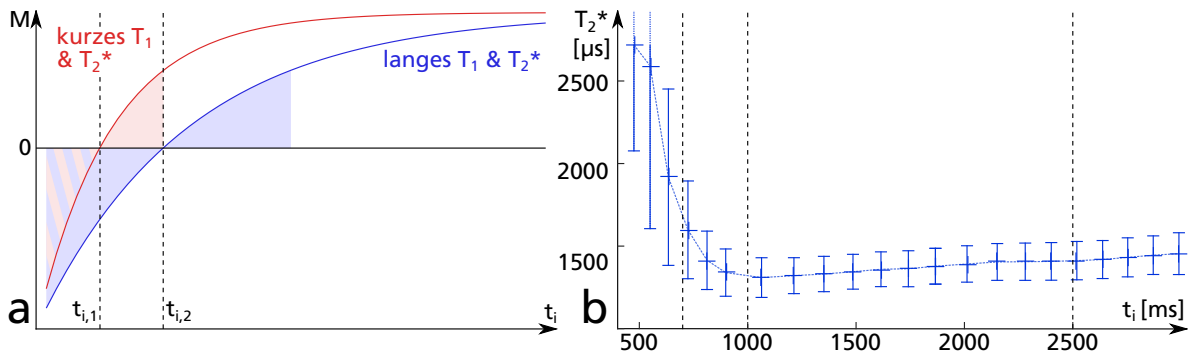


Abbildung 37: **a**: Schematische Darstellung der  $T_1$ -Relaxation zweier Kompartimente. Hier entspricht das lange  $T_1$  dem intravaskulären bzw. Blut-Anteil. Die Schattierung deutet Signale an, die sich aufgrund ihres Vorzeichens gegenseitig abschwächen.

**b**: Der Median von  $T_2^*$  über die gesamte Lunge in Abhängigkeit von der mittleren Inversionszeit  $t_i$ , berechnet durch ein kontinuierlich verschobenes Rekonstruktionsfenster. Die Fehlerbalken entsprechen dem MAD in den  $T_2^*$ -Karten. Die Markierungen zeigen die für die Berechnung der unten angegebenen Mittelwerte benutzten  $t_i$ .

$T_1$ -Karten bei langen  $TE$  bzw. den  $T_1^d$ -Karten bei kurzen  $TE'$ , für die ebenfalls am wenigsten Signal zur Verfügung steht.

Betrachtet für alle untersuchten Probanden ergibt sich für das mittlere  $T_2^*$  in der gesamten Lunge für ausgewählte  $t_i$ :

$T_2^*(700 \text{ ms}) = 1.70 \pm 0.12 \text{ ms}$ ,  $T_2^*(1000 \text{ ms}) = 1.45 \pm 0.15 \text{ ms}$  und  $T_2^*(2500 \text{ ms}) = 1.52 \pm 0.18 \text{ ms}$ . Hierbei ist allerdings zu beachten, dass  $t_i$  aufgrund des dc-Gatings nicht linear abgetastet wird, da die Karten in Expiration rekonstruiert wurden. Für die gleiche mittlere Inversionszeit benötigt man daher von Proband zu Proband unterschiedliche Rekonstruktionsfenster. Die hier eingesetzten  $t_i$  wurden nach Abb. 37b ausgewählt und sind dort auch eingezeichnet.

Parameterkarten für einen der Probanden, berechnet zu den gleichen mittleren Inversionszeiten, sind in Abb. 38 gezeigt. Dabei fällt auf, dass bei zunehmender Betonung des intravaskulären Kompartiments die lokalen Unterschiede in der  $T_2^*$ -Karte zunehmen, insbesondere zu den größeren Blutgefäßen hin, wobei die oben zur Bestimmung des mittleren Lungen- $T_2^*$  verwendeten ROIs die großen Gefäße allerdings nicht einschließen.

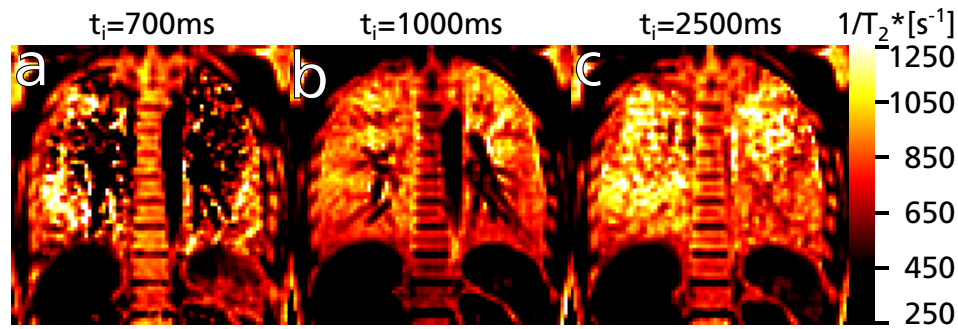


Abbildung 38:  $T_2^*$ -Karten bei den in Abb. 37b markierten Inversionszeiten. Alle Karten wurden in Expiration (bei Verwendung von 50% aller Projektionen) bestimmt.

### 6.2.5 Diskussion

Die Zunahme von  $T_1$  mit steigenden Echozeiten zeigt, dass sich Signal aus mehreren Kompartimenten im Lungenwasser getrennt messen lässt. Da diese Kompartimente nicht nur unterschiedliche  $T_2^*$  zeigen, sondern auch unabhängig messbares  $T_1$ , muss der Austausch von Magnetisierung zwischen ihnen verglichen mit  $T_1$  zumindest langsam genug sein. Daraus lässt sich schließen, dass sie wie in Abb. 33 gezeigt physikalisch getrennt sind.

Die gemessenen  $T_1$ -Werte weisen dabei darauf hin, dass es sich bei den beobachteten Kompartimenten um extra- und intravaskuläres Wasser handelt: Die  $T_1$ -Zeiten, zu denen hin das Gesamtsignal für lange Echozeiten tendiert, liegen nahe an den für reines Blut gemessenen [Bar97]. Die Differenz-Relaxationszeiten  $T_1^d$  tendieren für frühe  $TE$  hingegen nahe an die kurzen  $T_1$ -Zeiten, die bei  $TE = 0.75$  ms in den blutleeren, explantierten Schweinelungen gemessen wurden (siehe Abschnitt 4.1.4) [Tri14].

$T_1^d$  liefert also zu einem gewissen Grad Informationen über das sonst nicht direkt sichtbare extravaskuläre Wasser im Lungenparenchym: Je kürzer  $TE'$ , desto geringer ist der dazu beitragende intravaskuläre Anteil. Bei längeren  $TE'$  nimmt der Blutanteil in der für  $T_1^d$  gefitteten Signaldifferenz aber zu, da  $T_2^*$  auch in den Lungengefäßen immer noch sehr kurz verglichen mit anderen Organen ist.

Die Daten unter Sauerstoffbeatmung zeigen, dass die relative Reduktion in  $T_1$  in beiden Kompartimenten zumindest im Rahmen der Messgenauigkeit gleich ist. Da der Gasdruck über beiden Kompartimenten und damit auch der Partialdruck in Lösung gleich ist, ist für gelösten molekularen Sauerstoff nach dem Henry-Gesetz (Gl. 11) die gleiche Konzentration und damit auch das gleiche  $\Delta T_1$  zu erwarten. Dies

wird durch die Beobachtungen an explantierten Lungen ebenfalls unterstützt: Diese zeigen ein mit den *in vivo* durchgeführten Messungen vergleichbares  $\Delta T_1$ , obwohl dort kein Blut mehr vorhanden ist.

Leider liefern diese Experimente allein noch keine direkte Erklärung, warum die  $T_2^*$ -Zeiten für beide Kompartimente unterschiedlich sind. Mehrere Möglichkeiten erscheinen allerdings denkbar: Erstens enthalten zwar beide Kompartimente die gleiche Konzentration an gelöstem Sauerstoff, aber Blut enthält eine Mischung aus oxygeniertem und deoxygeniertem Hämoglobin. Entsprechend der paramagnetischen Eigenschaften des Hämoglobins ergibt dies wie in Abschnitt 3.5 erwähnt eine niedrigere magnetische Suszeptibilität  $\chi_B$  für Blut als  $\chi_W$  für Wasser, sofern das extravaskuläre Lungenwasser vernachlässigbar wenig paramagnetische Moleküle enthält. Mit den unterschiedlichen  $\Delta\chi$  zum Gasraum (wie in Abb. 33 dargestellt) ergibt sich nach der static dephasing-Näherung in Gl. 17 ein kürzeres  $T_2^*$  für das extravaskuläre Wasser.

Zweitens entsteht  $T_2^*$  nach Gl. 4 aus der Überlagerung von  $T_2'$  und  $T_2$ , wobei nur  $T_2'$  durch die mesoskopischen Gradienten an den Alveolen bestimmt wird. Da das extravaskuläre Lungenwasser bzw. das Gewebe der Alveolarwände einen größeren Anteil an großen Molekülen zeigt (wodurch auch dessen kürzeres  $T_1$  zustandekommt), ist dafür auch ein kürzeres  $T_2$  zu erwarten.

Andererseits erfordern drittens, wie oben beschrieben, unabhängig messbare  $T_1$ -Zeiten, dass die Kompartimente zwar im gleichen Voxel, aber nicht völlig durchmischt existieren. Da die Alveolarwände näher am Gasraum liegen, ergibt sich für sie auch ein steilerer Übergang der Magnetfelder bzw. ein höherer von  $\Delta\chi$  verursachter lokaler Gradient und damit ein kürzeres  $T_2'$ . Dies ist in Abb. 33 ebenfalls angedeutet.

Tatsächlich entsteht die Differenz in  $T_2^*$  wahrscheinlich durch eine Kombination der genannten Effekte. Die Bestimmung, welcher davon überwiegt, erfordert dabei weitere Experimente: In den hierfür durchgeführten Messungen ist zwar der Unterschied zwischen In- und Expiration groß genug, um messbare Differenzen in  $T_2^*$  zu liefern, aber da es sich um Ruheatmung handelt, sind diese Unterschiede vergleichsweise klein. Da die Tiefe des Inspirationszustands sich aber auch auf den Alveolarradius und die Dicke der Alveolarwände auswirkt, könnten Messungen mit größerem Abstand zwischen In- und Expiration Rückschlüsse auf den Beiträge aus dem physischen Abstand zwischen den Kompartimenten liefern. Die Beiträge durch kompartimentabhängiges  $\Delta\chi$  und  $T_2$  lassen sich möglicherweise durch ein entsprechendes

Phantom simulieren, sofern ausreichend Information über die Zusammensetzung der Kompartimente zur Verfügung steht.

Schlussendlich wurde hier also gezeigt, dass das gemessene  $T_1$  in der Lunge statistisch signifikant vom  $TE$  abhängt, bei dem es gemessen wurde. Dieser Effekt ist zwar bei ultrakurzen  $TE$  am sichtbarsten, tritt aber auch bei konventionellen Echozeiten auf und sollte dort auch berücksichtigt werden: Wenn  $T_1$ -Zeiten, die mit Look-Locker-basierten Methoden gemessen wurden, zwischen Patienten oder verschiedenen Pathologien verglichen werden, sollte das dazugehörige  $TE$  mit angegeben werden. Dass die  $T_2^*$ -Bestimmung genauso von der  $T_1$ -Gewichtung abhängt, hat ebenfalls zur Folge, dass die Wahl von Flipwinkel und  $TR$  das letztendlich gemessene  $T_2^*$  beeinflussen bzw. die beiden Kompartimente in der Lunge unterschiedliche Ernst-Winkel haben. Bei einer schwachen  $T_1$ -Gewichtung sollte dieser Einfluss allerdings gering sein.

Andererseits sind diese Effekte, gerade weil sie durch die Kompartimentalisierung in der Lunge entstehen, möglicherweise von diagnostischem Nutzen: Durch Manipulation der Echozeit oder Differenzbildung (wie hier für  $T_1^d$ ) könnte die Messung gezielt auf ein bestimmtes Kompartiment fokussiert werden und zusätzliche Informationen über den Zustand und die Zusammensetzung des Gewebes gewonnen werden. Das Signal eines Kompartiments anhand seiner  $T_1$ -Zeit durch eine Inversion Recovery-Präparation mit geeigneter Inversionszeit zu unterdrücken ist in Verbindung mit Spin-Echo-Sequenzen eine verbreitete Methode, die als Short Tau Inversion Recovery (STIR) beispielsweise zur Fettunterdrückung benutzt wird. Im Look-Locker Experiment ist dies schwieriger, da Signale nicht direkt durch  $T_1$ , sondern tatsächlich durch  $T_1^*$  ausgewählt werden müssen. Dennoch könnte dies ebenfalls Verwendung finden, um Kompartimente selektiv zu untersuchen.



---

## 7 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden für die Anwendung in der menschlichen Lunge optimierte Methoden zur Bestimmung von  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Karten diskutiert: Dc-Gating ermöglicht die Quantifizierung in freier Atmung, wobei für die  $T_1$ -Quantifizierung mittels Inversion Recovery eine Korrektur des dc-Signals entwickelt wurde. Dies hat den Vorteil, dass Parameterkarten aus mehreren Messungen anhand ihrer dc-Signale passend überlagert werden können. Da  $T_1$  und  $T_2^*$  auf unterschiedliche Art und Weise von der Sauerstoffkonzentration abhängen, verbessert dies die Möglichkeit,  $\Delta T_1$ - und  $\Delta T_2^*$ -Differenzkarten aus Messungen mit unterschiedlichen  $O_2$ -Konzentrationen im Atemgas zu erstellen.

Die Parameterquantifizierung ist in erster Linie für die Beobachtung von Krankheitsverläufen interessant, da  $T_1$  und  $T_2^*$  absolute, vergleichbare Zahlen sind. Da  $T_2^*$  deutlich vom Atemzustand abhängt, ist es auch hierfür sinnvoll, durch Gating identische Atemzustände abzubilden. Um die unterschiedlichen Einflüsse des Sauerstoffs auf  $T_1$  und  $T_2^*$  besser vergleichbar zu machen, wurde in dieser Arbeit weiterhin eine kombinierte Messung für beide Parameter implementiert: Da auch diese in freier Atmung stattfindet, profitieren nicht nur die Differenzkarten von der Überlagerung der Bilder, sondern auch der Vergleich der  $\Delta T_1$ - und  $\Delta T_2^*$ -Karten untereinander.

Messungen mit einer konventionellen kartesischen Methode an COPD-Patienten unter Raumluft- und 100% Sauerstoffatmung ergaben bei Verwendung identischer Atemmasken ein deutlich geringeres  $\Delta T_1$  als in gesunden Probanden. Dass  $T_1$  in der Lunge nicht nur von der Sauerstoffkonzentration sondern auch von der Gewebeszusammensetzung und insbesondere auch dem Blutvolumenanteil abhängt, zeigte sich hierbei aber auch an den bei COPD im Mittel sehr viel kürzeren  $T_1$ -Zeiten bei Raumluft. Die aufgrund emphysematischer Veränderung noch zusätzlich reduzierte Protonendichte im Parenchym kranker Lungen macht diese Messungen allerdings besonders schwierig.

Die oben erwähnten Optimierungen der  $T_1$ -Quantifizierung zielen daher auch darauf ab, das Signal aus der Lunge zu maximieren, um Patientenmessungen einfacher zu machen: Messungen in freier Atmung sind für Patienten nicht nur einfacher, sondern erlauben effektiv auch längere Messzeiten. Insbesondere wurde aber durch die Entwicklung einer radialen Methode die Echozeit zur Messung reduziert, um die kurze  $T_2^*$ -Zeit in der Lunge auszugleichen. Schließlich wurde durch Implementation

einer 2D UTE Sequenz die Messung bei der kürzesten vom Scanner erlaubten Echozeit ermöglicht.

Die Messungen bei ultrakurzen Echozeiten in Probanden zeigten allerdings deutlich kürzere  $T_1$ -Zeiten als die zuvor gefundenen oder in der Literatur dokumentierten. In weiteren Experimenten wurde das sichtbare  $T_1$  zu mehreren Echozeiten mit Hilfe der zur kombinierten Quantifizierung entwickelten Methode bestimmt. Dabei ergab sich eine Zunahme des gemessenen  $T_1$  mit der Echozeit. Aus diesem Verhalten sowie den gefundenen kürzesten und längsten  $T_1$  lässt sich schließen, dass das intra- und extravaskuläre Lungenwasser, also Blut bzw. das umgebende Gewebe, mit unterschiedlichen  $T_1$ - und  $T_2^*$ -Zeiten zum Signal und damit auch dem effektiven  $T_1$  beitragen.

Dass das  $TE$  der Messung die Gewichtung dieser Kompartimente bestimmt, hat dabei mehrere Auswirkungen: Einerseits bedeutet dies, dass beim Vergleich von  $T_1$ -Messungen in der Lunge stets auch das  $TE$  mitbetrachtet werden muss, bei dem diese durchgeführt wurden. Andererseits lässt sich die Möglichkeit, die Messung auf die unterschiedlichen Kompartimente abzustimmen, potentiell ausnutzen, um zusätzliche diagnostische Informationen zu gewinnen: Da  $T_1$  vom Blutvolumenanteil und der Gewebezusammensetzung abhängt, könnte dieser Effekt helfen, diese beiden Einflüsse zu differenzieren.

Während die in dieser Arbeit beschriebenen Experimente die  $TE$ -Abhängigkeit des sichtbaren  $T_1$  in Probanden aufzeigen, liefern sie allerdings noch keine genaue Erklärung für die möglichen Ursprünge dieses Effekts. Um diese weiter zu untersuchen, könnten allerdings gezielte Phantom- und *in vivo*-Experimente Aufschluss geben: Ein Aufbau, der die Feldverzerrung durch luftgefüllte Alveolen in Lösungen mit entsprechenden verschiedenen Suszeptibilitäten nachbildet, reduziert den Unterschied zwischen den Kompartimenten auf  $T_1$  und  $\chi$ . Eine *in vivo*-Messung mit möglichst großer Differenz zwischen Ex- und Inspiration hingegen könnte den Einfluss der Abstände der Kompartimente vom Gasraum aufzeigen, da die Alveolarwände in tiefer Inspiration am weitesten gedehnt und daher am dünnsten sind.

Schließlich bleibt noch, die Nutzbarkeit der hier demonstrierten Methoden zur Anwendung in Patienten zu erproben. Dabei gilt es auch zu untersuchen, ob die  $TE$ -Abhängigkeit des sichtbaren  $T_1$  diagnostisch wertvoll ist. Hierzu könnten sich beispielsweise  $T_1^d$ -Karten, die aus der Differenz des ersten zu den folgenden Echos berechnet wurden, eignen. Der umgekehrte Effekt, der zur Abhängigkeit von  $T_2^*$  von

---

der Inversionszeit führt, ist eventuell ebenfalls nützlich, um das  $T_2^*$  der Kompartimente zu trennen.

## Summary

In this work, methods for the local measurement of  $T_1$  and  $T_2^*$  maps optimized for the application in the human lungs were discussed: Quantification during free breathing was enabled by applying dc-gating, where a correction for the dc-signal acquired during  $T_1$ -quantification using an inversion recovery was introduced. This is especially useful to achieve parameter maps in identical breathing states from multiple measurements using their dc-signals. Since  $T_1$  and  $T_2^*$  depend on the oxygen concentration through different mechanisms, this is especially interesting to produce  $\Delta T_1$ - and  $\Delta T_2^*$ -difference maps at varying  $O_2$ -concentrations in the breathing gas.

Parameter quantification is primarily interesting for the monitoring of the courses of disease or therapy since  $T_1$  and  $T_2^*$  are absolute, comparable numbers. As  $T_2^*$  depends significantly on the respiratory state, ensuring identical states via gating is relevant there as well. To further improve the comparison of oxygen influence on  $T_1$  and  $T_2^*$  a method for the combined measurement of both parameters was implemented: Since this also employs gating, not only the difference maps benefit from image coregistration, but the comparison of the  $\Delta T_1$  and  $\Delta T_2^*$  maps to each other as well.

Measurements using the conventional cartesian method on COPD patients under room air and pure oxygen conditions resulted in much lower  $\Delta T_1$  than in healthy volunteers when using identical oxygen masks. The much lower average  $T_1$  times at room air found there demonstrate that  $T_1$  in the lungs not only depends on the oxygen concentration but also on tissue composition and especially the blood volume fraction. Proton densities that were reduced even further due to emphysematous destruction made these measurements additionally difficult.

Accordingly, the optimizations for  $T_1$  quantification mentioned above are intended to maximize signal from the lung parenchyma to improve patient measurements: Measurements during free breathing are not only easier for patients but effectively also allow for longer acquisition times. In particular the development of a radial method provides a shorter echo time to help compensate for the short  $T_2^*$  in the lungs. Finally, the implementation of a 2D UTE sequence enables the measurement at the shortest echo time available on the scanner hardware.

However, the measurements at ultra short echo times in volunteers showed significantly shorter  $T_1$  times than those found previously and those reported in the literature. In further experiments, the observable  $T_1$  was determined at multiple echo times using the method developed for simultaneous quantification. This revealed a gradual increase of the measured  $T_1$  with the echo time. From this behaviour as well as the shortest and longest times found, it can be concluded that the intra- and extra-vascular compartments of lung water, essentially blood and the surrounding tissue, contribute with different  $T_1$  and  $T_2^*$  times to the MR signal and thus also the effective  $T_1$ .

That the echo time of the measurement determines the weighting of these compartments has multiple consequences: Firstly, this means that when comparing  $T_1$  measurements in the lungs, the echo time that was used to acquire them also has to be considered. Secondly, the possibility to focus the measurement on these different compartments might be used to gain additional diagnostic information: Since  $T_1$  depends on blood volume content and tissue composition, this effect might help to differentiate these two influences.

While the experiments described in this work demonstrate the echo time dependence of the observed  $T_1$  in volunteers, they do not yet provide an explanation for the exact origins of this effect. To examine these further, appropriate phantom and *in vivo* experiments could be insightful: A phantom design that simulates the field distortion caused by air-filled alveoli in solutions with suitable susceptibilities would reduce the difference between the compartments to  $T_1$  and  $\chi$ . A *in vivo* measurement with an especially large difference between ex- and inspiration could help to show the influence of the distance of the compartments from the gas space, since the alveolar walls are most dilated and thus thinnest during deep inspiration.

Finally, the applicability of these methods to patients remains to be studied. This should also include an investigation whether the echo time dependency of measured  $T_1$  is diagnostically valuable. For this purpose, the  $T_1^d$  maps calculated from the difference of the first to the following echoes might be useful. The reverse effect which leads to a dependence of  $T_2^*$  on the inversion time, could also prove to be useful to separate the  $T_2^*$  of the compartments.

## Literaturverzeichnis

- [Ail96] DC Ailion, K Ganesan, O Kanert, G Laicher und AG Cutillo. „Nuclear magnetic resonance: basic principles.“ In: *Applications of magnetic resonance to the study of the lung*. Hrsg. von Cutillo AG. New York: Wiley-Blackwell, |1996|, S. 1–31.
- [Arn04] J. F. T. Arnold, F. Fidler, T. Wang, E. D. Pracht, M. Schmidt und P. M. Jakob. „Imaging lung function using rapid dynamic acquisition of T 1-maps during oxygen enhancement“. English. In: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 16.5 (2004), S. 246–253. ISSN: 0968-5243. DOI: [10.1007/s10334-004-0034-z](https://doi.org/10.1007/s10334-004-0034-z). URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s10334-004-0034-z>.
- [Bar97] Markus Barth und Ewald Moser. „Proton NMR relaxation times of human blood samples at 1.5 T and implications for functional MRI“. In: *Cell Mol Biol* 43 (|1997|), S. 783–792.
- [Ber91a] C. J. Bergin, G. H. Glover und J. M. Pauly. „Lung parenchyma: magnetic susceptibility in MR imaging“. In: *Radiology* 180.3 (|1991|). doi: 10.1148/radiology.180.3.1871305, S. 845–848.
- [Ber91b] C J Bergin, J M Pauly und A Macovski. „Lung parenchyma: projection reconstruction MR imaging“. In: *Radiology* 179.3 (|1991|), S. 777–781.
- [Blo48] N. Bloembergen, E. M. Purcell und R. V. Pound. „Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption“. In: *Phys. Rev.* 73 (7 Apr. 1948), S. 679–712. DOI: [10.1103/PhysRev.73.679](https://doi.org/10.1103/PhysRev.73.679). URL: <http://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.73.679>.
- [Bro14] Robert W Brown, Y-C Norman Cheng, E Mark Haacke, Michael R Thompson und Ramesh Venkatesan. *Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design*. John Wiley & Sons, 2014.
- [Bur15] Peter G.J. Burney, Jaymini Patel, Roger Newson, Cosetta Minelli und Mohsen Naghavi. „Global and regional trends in COPD mortality, 1990–2010“. In: *European Respiratory Journal* (2015). ISSN: 0903-1936. DOI: [10.1183/09031936.00142414](https://doi.org/10.1183/09031936.00142414).

- [Car14] Flavio Carinci, Cord Meyer, Felix A. Breuer, Simon Triphan, Morwan Choli und Peter M. Jakob. „Blood volume fraction imaging of the human lung using intravoxel incoherent motion“. In: *J Magn Reson Imaging* (|2014|).
- [Che98] Qun Chen, Peter M Jakob, Mark A Griswold, David L Levin, Hiroto Hatabu und Robert R Edelman. „Oxygen enhanced MR ventilation imaging of the lung“. In: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine* 7.3 (|1998|). MAGMA, S. 153–161.
- [Con88] Steven Conolly, Dwight Nishimura, Albert Macovski und Gary Glover. „Variable-rate selective excitation“. In: *J Magn Reson Imaging* 78.3 (|1988|), S. 440–458.
- [Dei92] R. Deichmann und A. Haase. „Quantification of T1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging“. In: *J Magn Reson Imaging* 96.3 (|1992|), S. 608–612.
- [deZ08] Nicola deZanche, Christoph Barmet, Jurek A. Nordmeyer-Massner und Klaas P. Pruessmann. „NMR probes for measuring magnetic fields and field dynamics in MR systems“. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 60.1 (2008), S. 176–186. ISSN: 1522-2594. DOI: [10.1002/mrm.21624](https://doi.org/10.1002/mrm.21624). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21624>.
- [Duy98] Jeff H. Duyn, Yihong Yang, Joseph A. Frank und Jan Willem van der Veen. „Simple Correction Method for k-Space Trajectory Deviations in MRI“. In: *J Magn Reson Imaging* 132.1 (|1998|), S. 150–153.
- [Ede96] Robert R. Edelman, Hiroto Hatabu, Eiji Tadamura, Wei Li und Potthumarthi V. Prasad. „Noninvasive assessment of regional ventilation in the human lung using oxygen-enhanced magnetic resonance imaging“. In: *Nat Med* 2 (|1996|), S. 1196–1236.
- [Eps96] Frederick H Epstein, John P Mugler und James R Brookeman. „Spoiling of transverse magnetization in gradient-echo (GRE) imaging during the approach to steady state“. In: *Magnetic resonance in medicine* 35.2 (1996), S. 237–245.

- [Eul46] U. S. v. Euler und G. Liljestrand. „Observations on the Pulmonary Arterial Blood Pressure in the Cat“. In: *Acta Physiologica Scandinavica* 12.4 (1946), S. 301–320. ISSN: 1365-201X. DOI: [10.1111/j.1748-1716.1946.tb00389.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1946.tb00389.x). URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1748-1716.1946.tb00389.x>.
- [Fes03] J. A. Fessler und B. P. Sutton. „Nonuniform fast fourier transforms using min-max interpolation“. In: *IEEE Trans Signal Process* 51 (|2003|), S. 560–574.
- [Fin04] Christian Fink, Sebastian Ley, Michael Puderbach, Christian Plathow, Michael Bock und Hans-Ulrich Kauczor. „3D pulmonary perfusion MRI and MR angiography of pulmonary embolism in pigs after a single injection of a blood pool MR contrast agent“. English. In: *European Radiology* 14.7 (2004), S. 1291–1296. ISSN: 0938-7994. DOI: [10.1007/s00330-004-2282-8](https://doi.org/10.1007/s00330-004-2282-8). URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-004-2282-8>.
- [Fra87] Evan K. Fram, Robert J. Herfkens, G.Allan Johnson, Gary H. Glover, John P. Karis, Ann Shimakawa, Tom G. Perkins und Norbert J. Pelc. „Rapid calculation of T1 using variable flip angle gradient refocused imaging“. In: *Magnetic Resonance Imaging* 5.3 (1987), S. 201–208. ISSN: 0730-725X. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0730-725X\(87\)90021-X](http://dx.doi.org/10.1016/0730-725X(87)90021-X). URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0730725X8790021X>.
- [Gaa12] Thomas Gaass, Julien Dinkel, Grzegorz Bauman, Moritz Zaiss, Christian Hintze, Axel Haase und Frederik Laun. „Non-contrast-enhanced MRI of the pulmonary blood volume using two-compartment-modeled T1-relaxation“. In: *J Magn Reson Imaging* 36.2 (|2012|), S. 397–404.
- [Gan96] K Ganesan, DC Ailion, A Hackmann, G Laicher, P Chan und AG Cutillo. „NMR relaxation and water self-diffusion mechanisms in lung“. In: *Applications of magnetic resonance to the study of the lung*. Hrsg. von Cutillo AG. New York: Wiley-Blackwell, |1996|, S. 115–139.
- [Gri02] Mark A Griswold, Peter M Jakob, Robin M Heidemann, Mathias Nittka, Vladimir Jellus, Jianmin Wang, Berthold Kiefer und Axel Haase. „Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA)“. In: *Magnetic resonance in medicine* 47.6 (2002), S. 1202–1210.

- [Haa86] A. Haase, J. Frahm, D. Matthaei, W. Hänicke und K.-D. Merboldt. „FLASH imaging: Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses“. In: *Journal of Magnetic Resonance* 67.2 (1986). Magnetic Moments Groundbreaking papers from the pages of the Journal Magnetic Resonance - and recollections from the scientists behind them, S. 258–266. ISSN: 1090-7807. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmr.2011.09.021>. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1090780711003338>.
- [Hat96] Hiroto Hatabu, Jochen Gaa, Ducksoo Kim, Wei Li, Pottumarthi V. Prasad und Robert R. Edelman. „Pulmonary perfusion: Qualitative assessment with dynamic contrast-enhanced MRI using ultra-short TE and inversion recovery turbo FLASH“. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 36.4 (1996), S. 503–508. ISSN: 1522-2594. DOI: [10.1002/mrm.1910360402](http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910360402). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910360402>.
- [Hat99a] Hiroto Hatabu, David C. Alsop, John Listerud, Mathieu Bonnet und Warren B. Geftter. „T2\* and proton density measurement of normal human lung parenchyma using submillisecond echo time gradient echo magnetic resonance imaging“. In: *Eur J Radiol* 29.3 (| 1999 |), S. 245–252.
- [Hat99b] Hiroto Hatabu, Jochen Gaa, Eiji Tadamura, Keith J. Edinburgh, Klaus W. Stock, Erik Garpestad und Robert R. Edelman. „MR imaging of pulmonary parenchyma with a half-Fourier single-shot turbo spin-echo (HASTE) sequence“. In: *Eur J Radiol* 29.2 (| 1999 |), S. 152–159.
- [Hop12] Susan R Hopkins, Mark O Wielpütz und Hans-Ulrich Kauczor. „Imaging lung perfusion“. In: *J Appl Physiol* 113.2 (| 2012 |), S. 328–339.
- [Hue00] P Hueckel, WG Schreiber, K Markstaller, M Bellemann, HU Kauczor und M Thelen. „Effect of partial oxygen pressure and hematocrit on T1 relaxation in human blood“. In: *ISMRM*. Bd. 8. Denver, 2000.
- [Jak01] Peter M Jakob, Claudia M Hillenbrand, Tungte Wang, Georg Schultz, Dietbert Hahn und Axel Haase. „Rapid Quantitative Lung 1H T1 Mapping“. In: *J Magn Reson Imaging* 14 (| 2001 |), S. 795–799.
- [Jak04] Peter M. Jakob, Tungte Wang, Georg Schultz, Helge Hebestreit, Alexandra Hebestreit und Dietbert Hahn. „Assessment of human pulmonary func-



- tion using oxygen-enhanced T1 imaging in patients with cystic fibrosis". In: *Magn Reson Med* 51.5 ( | 2004 | ), S. 1009–1016.
- [Job14] B.J. Jobst, S. Triphan, O. Sedlaczek, A. Anjorin, H.-U. Kauczor, J. Biederer, S. Ley, J. Ley-Zaporozhan und M.O. Wielpütz. „Comparative assessment of T1 imaging, oxygen-enhanced MRI and first-pass perfusion MRI in chronic obstructive pulmonary disease at 1.5 Tesla“. In: *Insights Imaging* 5 ( | 2014 | ), S. 340.
- [Joh13] Kevin M. Johnson, Sean B. Fain, Mark L. Schiebler und Scott Nagle. „Optimized 3D ultrashort echo time pulmonary MRI“. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 70.5 (2013), S. 1241–1250. ISSN: 1522-2594. DOI: [10.1002/mrm.24570](https://doi.org/10.1002/mrm.24570). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.24570>.
- [Kau98] H. U. Kauczor, R. Surkau und T. Roberts. „MRI using hyperpolarized noble gases“. In: *European Radiology* 8.5 ( | 1998 | ). Eur Radiol, S. 820–827.
- [Kor96] Frank R. Korosec, Richard Frayne, Thomas M. Grist und Charles A. Mistretta. „Time-resolved contrast-enhanced 3D MR angiography“. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 36.3 (1996), S. 345–351. ISSN: 1522-2594. DOI: [10.1002/mrm.1910360304](https://doi.org/10.1002/mrm.1910360304). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910360304>.
- [Lab05] National Physics Laboratory. *Tables of Physical & Chemical Constants*. 2.6.6 *Magnetic properties of materials*. Kaye & Laby Online. [www.kayelaby.npl.co.uk](http://www.kayelaby.npl.co.uk), | 2005 |.
- [Lee02] K.J. Lee, D.C. Barber, M.N. Paley, I.D. Wilkinson, N.G. Papadakis und P.D. Griffiths. „Image-based EPI ghost correction using an algorithm based on projection onto convex sets (POCS)“. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 47.4 (2002), S. 812–817. ISSN: 1522-2594. DOI: [10.1002/mrm.10101](https://doi.org/10.1002/mrm.10101). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.10101>.
- [Lev01] Malcolm H Levitt. *Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance*. John Wiley & Sons, 2001.
- [Lyn] David A. Lynch, John H. M. Austin, James C. Hogg, Philippe A. Grenier, Hans-Ulrich Kauczor, Alexander A. Bankier, R. Graham Barr, Thomas V. Colby, Jeffrey R. Galvin, Pierre Alain Gevenois, Harvey O. Coxson, Eric A. Hoffman, Jr John D. Newell, Massimo Pistolesi, Edwin K. Silverman

- und James D. Crapo. „CT-Definable Subtypes of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Statement of the Fleischner Society“. In: *Radiology* (). PMID: 25961632, S. 141579. DOI: [10.1148/radiol.2015141579](https://doi.org/10.1148/radiol.2015141579). eprint: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015141579>. URL: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015141579>.
- [Mai99a] Vu M. Mai und Stuart S. Berr. „MR perfusion imaging of pulmonary parenchyma using pulsed arterial spin labeling techniques: FAIRER and FAIR“. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 9.3 (| 1999 |), S. 483–487.
- [Mai99b] Vu M. Mai, Klaus D. Hagspiel, John M. Christopher, Huy M. Do, Talissa Altes, Jack Knight-Scott, Andrea L. Stith, Therese Maier und Stuart S. Berr. „Perfusion imaging of the human lung using flow-sensitive alternating inversion recovery with an extra radiofrequency pulse (FAIRER)“. In: *Magnetic Resonance Imaging* 17.3 (| 1999 |), S. 355–361.
- [Mat06] Colin D Mathers und Dejan Loncar. „Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030“. In: *PLoS Med* 3.11 (Nov. 2006), e442. DOI: [10.1371/journal.pmed.0030442](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442). URL: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030442>.
- [May92] J R Mayo, A MacKay und N L Müller. „MR imaging of the lungs: value of short TE spin-echo pulse sequences.“ In: *American Journal of Roentgenology* 159.5 (Nov. 1992), S. 951–956. ISSN: 0361-803X. URL: <http://dx.doi.org/10.2214/ajr.159.5.1414805>.
- [Mol06] Francesco Molinari, Simona Gaudino, Christian Fink, Giuseppe Maria Corbo, Salvatore Valente, Tommaso Pirroni und Lorenzo Bonomo. „Simultaneous cardiac and respiratory synchronization in oxygen-enhanced magnetic resonance imaging of the lung using a pneumotachograph for respiratory monitoring“. In: *Investigative radiology* 41.5 (2006), S. 476–485.
- [Mor14] GBD 2013 Mortality und Causes of Death Collaborators. „Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013“. In: *Lancet* 385.9963 (Dez. 2014), S. 117–171. ISSN: 1474-547X. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4340604/>.

- [Nyq28] Harry Nyquist. „Certain topics in telegraph transmission theory“. In: *American Institute of Electrical Engineers, Transactions of the* 47.2 (1928), S. 617–644.
- [Oec09] Markus Oechsner, Eberhard D. Pracht, Daniel Staeb, Johannes F. T. Arnold, Herbert Köstler, Dietbert Hahn, Meinrad Beer und Peter M. Jakob. „Lung imaging under free-breathing conditions“. In: *Magn Reson Med* 61.3 (| 2009 |), S. 723–727.
- [Pau89] John Pauly, Dwight Nishimura und Albert Macovski. „A k-space analysis of small-tip-angle excitation“. In: *J Magn Reson Imaging* 81.1 (| 1989 |), S. 43–56.
- [Pip99] James G Pipe und Padmanabhan Menon. „Sampling density compensation in MRI: rationale and an iterative numerical solution“. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 41.1 (1999), S. 179–186.
- [Pra05] Eberhard D. Pracht, Johannes F. T. Arnold, Tungte Wang und Peter M. Jakob. „Oxygen-enhanced proton imaging of the human lung using T2\*“. In: *Magn Reson Med* 53.5 (| 2005 |), S. 1193–1196.
- [Pru99] Klaas P Pruessmann, Markus Weiger, Markus B Scheidegger, Peter Boesiger u. a. „SENSE: sensitivity encoding for fast MRI“. In: *Magnetic resonance in medicine* 42.5 (1999), S. 952–962.
- [Sch01] Wolfgang Günther Schreiber, Balthasar Eberle, Simone Laukemper-Ostendorf, Klaus Markstaller, Norbert Weiler, Alexander Scholz, Katja Bürger, Claus Peter Heussel, Manfred Thelen und Hans-Ulrich Kauczor. „Dynamic 19F-MRI of pulmonary ventilation using sulfur hexafluoride (SF6) gas“. In: *Magn Reson Med* 45.4 (| 2001 |), S. 605–613.
- [Sei07] Nicole Seiberlich, Felix A. Breuer, Martin Blaimer, Kestutis Barkauskas, Peter M. Jakob und Mark A. Griswold. „Non-Cartesian data reconstruction using GRAPPA operator gridding (GROG)“. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 58.6 (2007), S. 1257–1265. ISSN: 1522-2594. DOI: [10.1002/mrm.21435](https://doi.org/10.1002/mrm.21435). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.21435>.

- [Son00] Hee Kwon Song und Lawrence Dougherty. „k-Space weighted image contrast (KWIC) for contrast manipulation in projection reconstruction MRI“. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 44.6 (2000), S. 825–832. ISSN: 1522-2594. DOI: [10.1002/1522-2594\(200012\)44:6<825::AID-MRM2>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1522-2594(200012)44:6<825::AID-MRM2>3.0.CO;2-D). URL: [http://dx.doi.org/10.1002/1522-2594\(200012\)44:6%3C825::AID-MRM2%3E3.0.CO;2-D](http://dx.doi.org/10.1002/1522-2594(200012)44:6%3C825::AID-MRM2%3E3.0.CO;2-D).
- [Son04] Hee Kwon Song und Lawrence Dougherty. „Dynamic MRI with projection reconstruction and KWIC processing for simultaneous high spatial and temporal resolution“. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 52.4 (2004), S. 815–824. ISSN: 1522-2594. DOI: [10.1002/mrm.20237](https://doi.org/10.1002/mrm.20237). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/mrm.20237>.
- [Spe01] WM Spees, DA Yablonskiy, MC Oswood und JJ Ackerman. „Water proton MR properties of human blood at 1.5 Tesla: magnetic susceptibility, T1, T2, T2\*, and non-Lorentzian signal behavior“. In: *Magn Reson Med* 45 (| 2001 |), S. 533–542.
- [Spr90] Thomas A. Spraggins. „Wireless retrospective gating: Application to cine cardiac imaging“. In: *Magn Reson Imaging* 8.6 (| 1990 |), S. 675–681.
- [Sta05] Alfred Stadler, Peter M Jakob, Mark Griswold, Markus Barth und Alexander A Bankier. „T1 Mapping of the Entire Lung Parenchyma: Influence of the Respiratory Phase in Healthy Individuals“. In: *J Magn Reson Imaging* 21 (| 2005 |), S. 759–764.
- [Sta08] Alfred Stadler, Peter M Jakob, Mark Griswold, Leopold Stiebellehner, Markus Barth und Alexander A Bankier. „T1 Mapping of the Entire Lung Parenchyma: Influence of Respiratory Phase and Correlation to Lung Function Test Results in Patients With Diffuse Lung Disease“. In: *Magn Reson Med* 59 (| 2008 |), S. 96–101.
- [Tri14] Simon M.F. Triphan, Bertram Jobst, Paul Flechsig, Felix Breuer, Peter M. Jakob und Jürgen Biederer. „Oxygen-Dependence of T1 in Lung Tissue as Observed in Isolated, Ventilated Porcine Lung Phantoms“. In: *ISMRM. Proceedings of the 22nd Annual Meeting of ISMRM, 2014*, S. 2311.

- [Tri15] Simon M.F. Triphan, Felix A. Breuer, Daniel Gensler, Hans-Ulrich Kauczor und Peter M. Jakob. „Oxygen enhanced lung MRI by simultaneous measurement of T1 and T2\* during free breathing using ultrashort TE“. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 41.6 (2015), S. 1708–1714. ISSN: 1522-2586. DOI: [10.1002/jmri.24692](https://doi.org/10.1002/jmri.24692). URL: <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.24692>.
- [Val03] Romain Valabregue, Agnes Aubert, Jacques Burger, Jacques Bittoun und Robert Costalat. „Relation Between Cerebral Blood Flow and Metabolism Explained by a Model of Oxygen Exchange“. In: *J Cereb Blood Flow Metab* 23.5 (Mai 2003), S. 536–545. ISSN: 0271-678X. URL: <http://dx.doi.org/10.1097/01.WCB.0000055178.31872.38>.
- [Wie12] Mark Wielpütz und Hans-Ulrich Kauczor. „MRI of the lung: state of the art“. In: *Diagn Interv Radiol* 18.4 (| 2012 |), S. 344–353.
- [Wil12] J. M. Wild, H. Marshall, M. Bock, L. R. Schad, P. M. Jakob, M. Puderbach, F. Molinari, E. J. R. Van Beek und J. Biederer. „MRI of the lung (1/3): methods“. In: *Insights into Imaging* 3.4 (| 2012 |). Insights Imaging, S. 345–353.
- [Wol89] Steven D Wolff und Robert S Balaban. „Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation in vivo“. In: *Magnetic resonance in medicine* 10.1 (1989), S. 135–144.
- [Yab97] Dmitriy A. Yablonskiy, William R. Reinus, Helmut Stark und E. Mark Haacke. „Quantitation of T2\* anisotropic effects on magnetic resonance bone mineral density measurement“. In: *Magn Reson Med* 37.2 (| 1997 |), S. 214–221.

## Publikationen

### Papers

**S.M.F. Triphan**, F.A. Breuer, D. Gensler, H.-U. Kauczor und P.M. Jakob: „Oxygen enhanced lung MRI by simultaneous measurement of T1 and T2\* during free breathing using ultrashort TE“, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2014, Vol. 41, pp. 1708-1714

**S.M.F. Triphan**, B.J. Jobst, F.A. Breuer, M.O. Wielpütz, H.-U. Kauczor, J. Biederer und P.M. Jakob: „Echo time dependence of observed T1 in the human lung“, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2015, Vol. 42, pp. 610–616

B. J. Jobst, **S.M.F. Triphan**, O. Sedlaczek, A. Anjorin, H.-U. Kauczor, J. Biederer, J. Ley-Zaporozhan, S. Ley und M.O. Wielpütz: „Functional Lung MRI in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Comparison of T1 Mapping, Oxygen-Enhanced T1 Mapping and Dynamic Contrast Enhanced Perfusion“, *PLoS ONE, Public Library of Science*, 2015, 10, e0121520

B. J. Jobst, M.O. Wielpütz, **S.M.F. Triphan**, A. Anjorin, J. Ley-Zaporozhan, H.-U. Kauczor, J. Biederer, S. Ley und O. Sedlaczek: „Morpho-Functional 1H-MRI of the Lung in COPD: Short-Term Test-Retest Reliability“, *PLOS One*, 2015, DOI: 10.1371/journal.pone.0137282

L. Buschle, F. Kurz, T. Kampf, **S.M.F. Triphan**, H.-P. Schlemmer und C. Ziener: „Diffusion-mediated dephasing in the dipole field around a single spherical magnetic object“, *Magnetic Resonance Imaging*, 2015

F. Carinci, C. Meyer, F.A. Breuer, **S.M.F. Triphan**, M. Choli, und P.M. Jakob: „Blood volume fraction imaging of the human lung using intravoxel incoherent motion“, *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2014

### Konferenzbeiträge: Vorträge

**S.M.F. Triphan**, F. Breuer und P.M. Jakob: „Robust T2\* quantification in the human lung using 2D UTE for oxygen-aided lung ventilation assessment“, *ESMRMB 2011*, #65

**S.M.F. Triphan**, F. Breuer, H.-U. Kauczor, und P.M. Jakob: „Oxygen Enhanced Lung MRI by Simultaneous Measurement of T1 and T2\* During Free Breathing“, *ISMRM*, 2013, #21

F. Carinci, C. Meyer, F.A. Breuer, **S.M.F. Triphan** und P.M. Jakob: „Blood volume fraction imaging in the human lung using a diffusion-weighted non-CPMG HASTE sequence“, ESMRMB, 2013

F. Carinci, C. Meyer, F.A. Breuer, **S.M.F. Triphan** und P.M. Jakob: „Blood volume fraction imaging of the human lung using a ECG-synchronized STEAM-prepared HASTE sequence“, ISMRM, 2014, #297

B. Jobst, **S.M.F. Triphan**, O. Sedlaczek, A. Anjorin, H.-U. Kauczor, J. Biederer, S. Ley, J. Ley-Zaporozhan, und M.O. Wielpütz: „Comparative assessment of T1 imaging, oxygen-enhanced MRI and first-pass perfusion MRI in chronic obstructive pulmonary disease at 1.5 Tesla“, ECR, 2014, #340

**S.M.F. Triphan**, M.O. Wielpütz, C.-P. Heussel, J. Biederer, H.-U. Kauczor, P.M. Jakob und B.J. Jobst: „Echo-time dependence of observed lung T1 in COPD patients: preliminary results“, IWPMI 2015 und ESMRMB 2015, #136

### Konferenzbeiträge: Poster

J. Kreutner, R. Yang, **S.M.F. Triphan**, M. Blaimer, F. Breuer und P.M. Jakob: „Fast and Robust T1 Mapping of the Human Lung at Different Sites“, ISMRM 2010, #3192

**S.M.F. Triphan**, P. Ehse, M. Blaimer, J. Kreutner, F. Breuer und P. Jakob: „Fast, High Resolution T1-Mapping of the Human Lung Using an Inversion Recovery Radial Golden Angle“, ISMRM 2010, #3195

**S.M.F. Triphan**, U. Wolf, A. Anjorin, S. Ley, F. Breuer and P.M. Jakob: „Oxygen enhanced magnetic resonance relaxometry in COPD and Asthma patients - preliminary results“, ESTI 2011, #64

**S.M.F. Triphan**, F. Breuer und P. Jakob: „Ventilation imaging using DC-navigated oxygen-enhanced 2D-UTE“, ISMRM 2012, #3963

**S.M.F. Triphan**, B. Jobst, P. Flechsig, F. Breuer, P.M. Jakob und J. Biederer: „Oxygen-Dependence of T1 in Lung Tissue as Observed in Isolated, Ventilated Porcine Lung Phantoms“, ISMRM 2014, #2311

**S.M.F. Triphan**, B. Jobst, M. O. Wielpütz, H. U. Kauczor, P. M. Jakob und J. Biederer: „Oxygen-dependence of T1 in isolated, ventilated porcine lungs“, ECR 2014, #1239

**S.M.F. Triphan**, B.J. Jobst, F.A. Breuer, M.O. Wielpütz, C.-P. Heussel, H.-U. Kauczor, J. Biederer und P.M. Jakob: „Investigation of the dependence of measured lung T1 on TE using UTE“, ISMRM 2015, #3971

**S.M.F Triphan**, M.O. Wiepütz, C.-P. Heussel, J. Biederer, H.-U. Kauczor, P.M. Jakob und B. Jobst: „Echo-Time Dependence of Observed Lung T1 in COPD Patients: Preliminary Results“, 4th DZL International Symposium / 2015 TLRC Lung Conference, #23

B. Jobst, M.O. Wielpütz, **S.M.F. Triphan**, A. Anjorin, J. Ley-Zaporozhan, H.-U. Kauczor, J. Biederer, S. Ley und O. Sedlacek: „Morpho-functional lung MRI in COPD: short-term Test-retest reliability“, 4th DZL International Symposium / 2015 TLRC Lung Conference, #24



---

## Danksagungen

Mein Dank gilt allen, die durch geteiltes Wissen oder tatkräftige Unterstützung zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben. Dabei möchte ich mich besonders bedanken bei

- **Prof. Peter Jakob** für die Möglichkeit an der EP5 zu promovieren, das interessante Thema, die Hilfe beim Verfassen meiner Veröffentlichungen und vor allem für Ratschläge und Weisheit beim Untersuchen und Verstehen der Kompartimenteffekte.
- **Felix Breuer** für die Hilfe bei der Scanner-Bedienung, Sequenzentwicklung, Abstract- und Paperschreiben sowie für das Korrekturlesen dieser Arbeit.
- **Volker Sturm, Anna Vilter und Eberhard Munz**, meinen Büromitbewohnern aus E090, für die moralische Unterstützung beim Verzehr von Mensaspeisen, sowie, besser noch, für das vollständige Ausweichen des Mensaessens. Außerdem für anregende Diskussionen, günstiges Arbeitsklima und nochmal besonderen Dank an Matlabman.
- **Sabine Voll** (von nebenan) für noch mehr moralische Unterstützung, Hilfe bei den Messungen mit reinem Sauerstoff und in allen anderen wissenschaftlichen Lebenslagen.
- **Thomas Kampf** für Erleuchtung in zahllosen Situationen, insbesondere was die Relaxationszeitmodelle angeht.
- **Flavio Carinci, Cord Meyer, Michael Völker und Stefan Weick**, den Lungen-MR Doktoranden in EP5, für die Zusammenarbeit in verschiedenen Projekten und bei Messungen und Sequenzentwicklung.
- **Daniel Gensler** für die Unterstützung bei den 2D-UTE Probandenmessungen.
- **Jürgen Biederer, Kerstin Burmester, Iven Fellhauer, Hans-Ulrich Kauczor, Bertram Jobst, Julia Schliebus, Oliver Weinheimer und Mark Wielpütz**, meinen Kollegen in der Diagnostischen und Interventionellen Radiologie am Uniklinikum Heidelberg, für die freundliche Aufnahme dort sowie für die Unterstützung bei den Patientenmessungen.