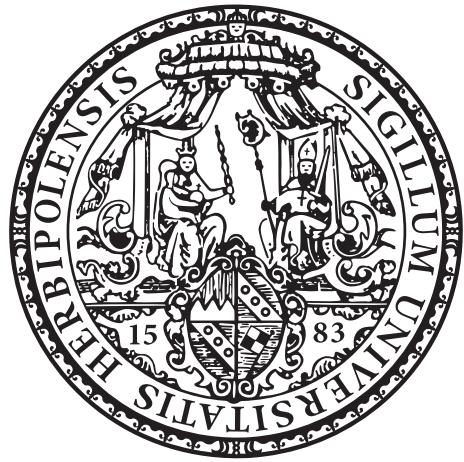


T_1 und T_2^* -Quantifizierung in der menschlichen Lunge

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

1 Einleitung	5
2 Grundlagen der MR-Bildgebung	8
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
3 Physiologische und MR-Eigenschaften der Lunge	20
3.1 Anatomie der Lunge	20
3.2 COPD, Lungenerkrankungen	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
4 Optimierte T_1-Quantifizierung in der Lunge	33
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

INHALTSVERZEICHNIS

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
5	2D UTE zur T_2^*-Quantifizierung in der Lunge	55
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
6	Kompartimentverhalten von T_1 und T_2^*	72
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
7	Zusammenfassung	89
	Literaturverzeichnis	93

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 Industriekulturen: In Europa ist Lungenkrebs die häufigste Todesursache unter den Krebs-Erkrankungen 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 Millionen Todesfällen, was in diesem Jahr der dritthäufigsten Todesursache weltweit entspricht [Bur15].

Während zur Behandlung von Krebs erfolgreiche Früherkennung für einen Heil-Erfolg 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 präzidiert 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 $\gamma = 2\pi \cdot 42.576 \text{ MHz T}^{-1}$ als **gyromagnetisches Verhältnis** bezeichnet wird. Die Richtung von \vec{B}_0 wird im Folgenden mit z identifiziert.

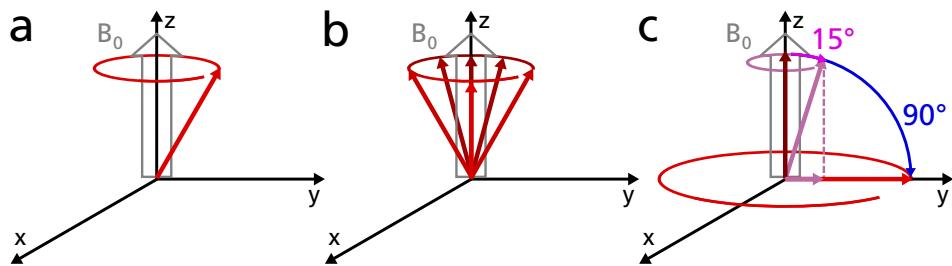


Abbildung 1: Präzession (a), Phasenverteilung (b) und Hochfrequenzanregung (c) eines Magnetisierungsvektors in einem Hintergrundfeld B_0 .

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** α angegeben (siehe Abb. 1c), wobei α 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° -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:

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

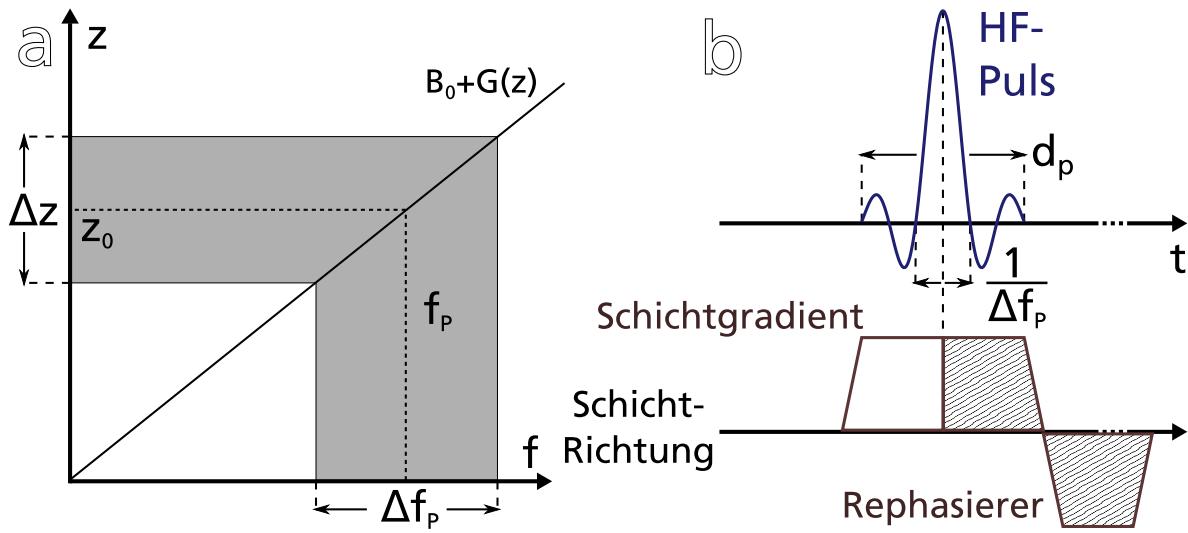
Hierbei ist $M_{x,y}$ der Anteil der Magnetisierung in der x, y -Ebene, senkrecht zu \vec{B}_0 .

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° -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.



2.5 Schichtkodierung und Hochfrequenzpulse

Wird die Hochfrequzanregung 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 Δz der angeregten Schicht

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

wobei Δf_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

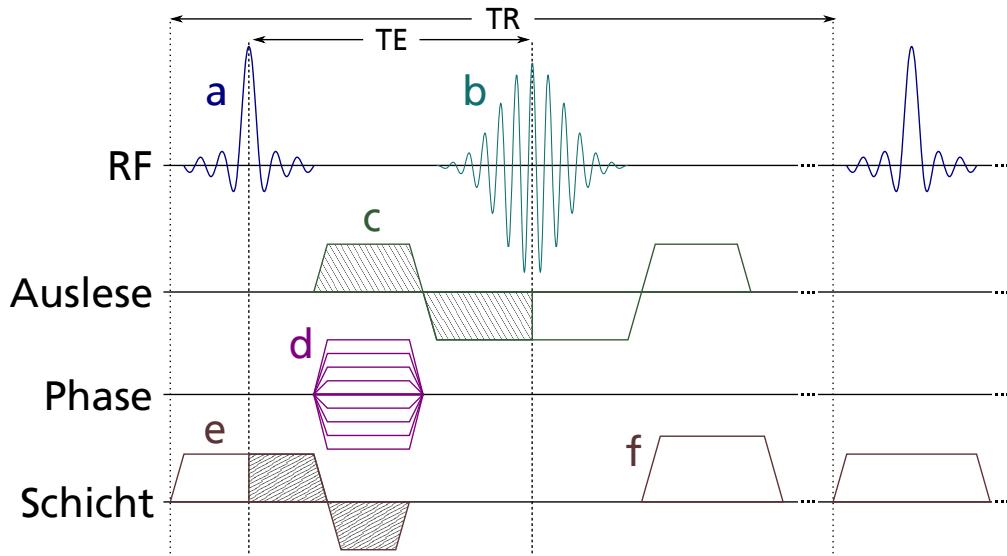


Abbildung 3: Pulsprogramm für ein gespoiltes Gradientenecho (GRE), der FLASH-Sequenz.

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 α 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, **Phasenkodier-**gradienten (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

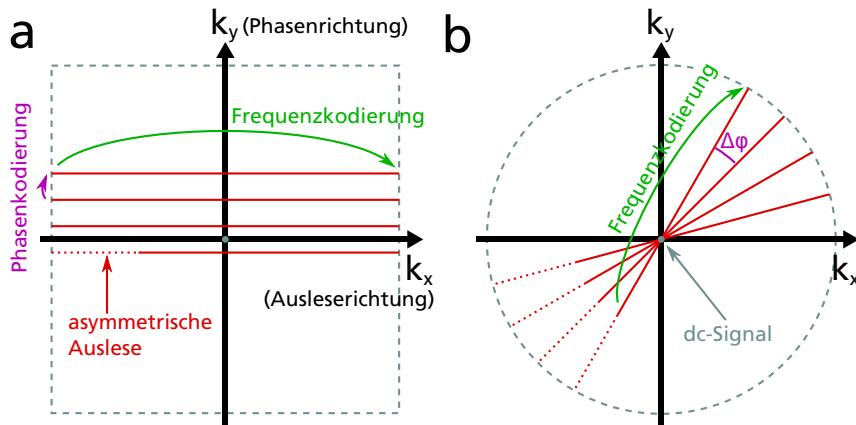


Abbildung 4: Der k-Raum bei kartesischer (a) und radialer (b) Kodierung. Die hier gezeigten Zeilen bzw. Projektionen stellen jeweils eine Auslese mit 50% Asymmetrie dar.

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 auszulesen, 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 **Rephaser** nötig sind, um diesen Effekt auszugleichen: Da Spins auch während der Kodierung präzidieren, 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 Gesamt-Signal, 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-

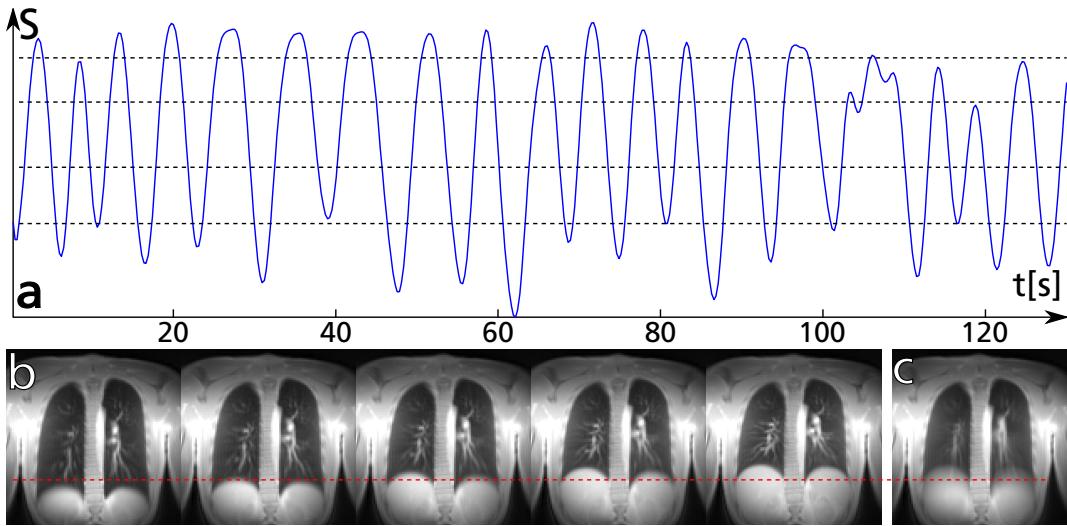


Abbildung 5: **a:** MR-Signal im k-Raum Zentrum (dc-Signal), gemessen mit einer einzelnen Spule an einem gesunden Probanden. Die horizontalen Linien zeigen die Grenzwerte für jeweils 20% der gesamten Daten.

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 Grenzwerten 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 vorangegangen Entwicklung im Bereich der funktionellen Lungenbildgebung 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 eingearmeten Zustand (Inspiration) aus und weisen (in der gesunden Lunge) Durchmesser zwischen 50 µm in Expiration und 250 µm in Inspiration auf. Sie sind mit Alveolarepithelzellen ausgekleidet, sodass eine zwischen 0.1 µm bis 1.5 µm 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 Flimmerhärtchen (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

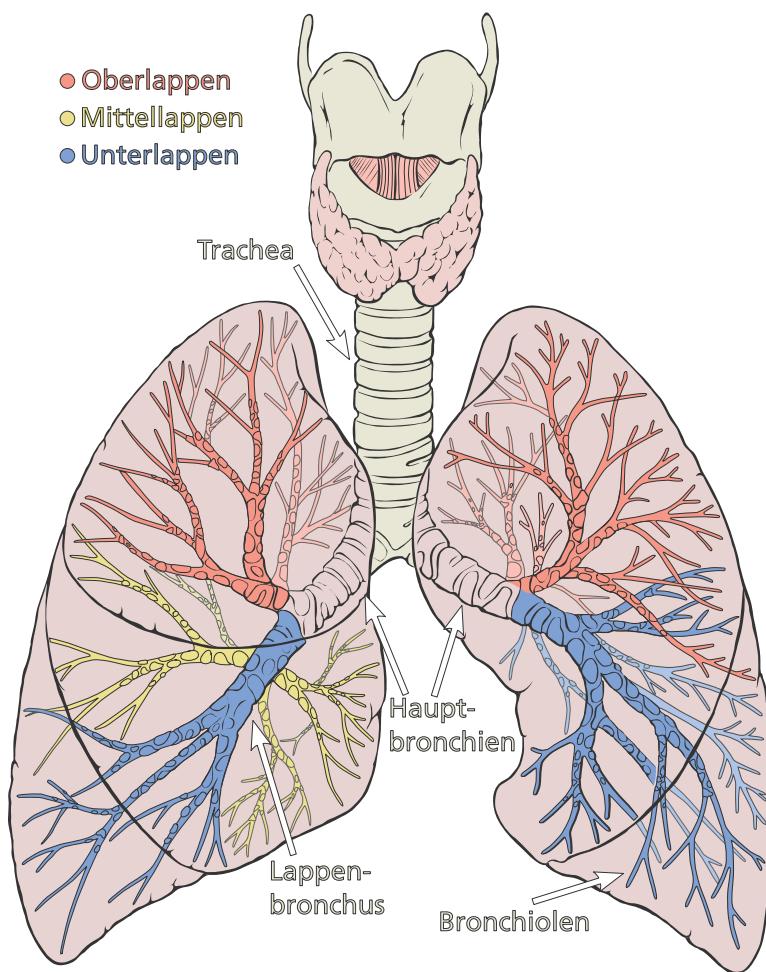


Abbildung 6: Diagramm der Lunge mit Aufteilung der Bronchien. Die Atemwege unterschiedlicher Lungenlappen sind farblich getrennt dargestellt. Entsprechend der Verjüngung der Atemwege nimmt auch der Alveolenanteil in den Lappen nach außen zu. Urheber: Patrick J. Lynch, Medizinischer Illustrator

Lungenflügel auf. Diese verzweigen sich zunehmend weiter in kleinere Gefäße und schließlich in die nur ca. 5 µm 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

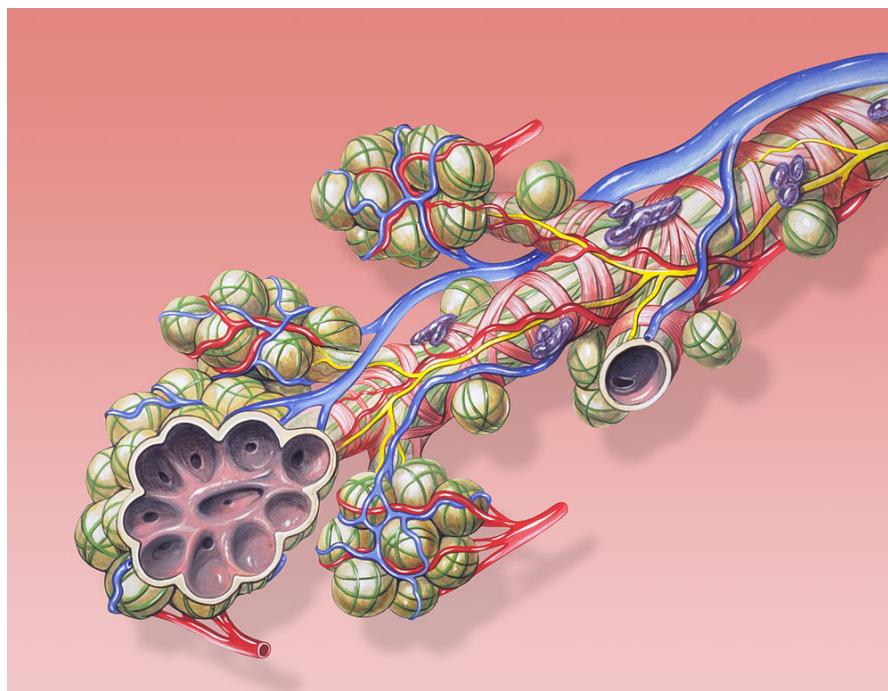


Abbildung 7: Schematische Darstellung der Terminalbronchien, Alveolen und Kapillaren.
Urheber: Patrick J. Lynch, Medizinischer Illustrator

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 angestrengter 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 Lungenbildgebung 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 α_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 verminderter Austausch von CO_2 und 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 bildgebungsisierte 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 funktionelle 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}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 (O_2) zu

benutzen [Ede96]: Wenn sich die Konzentration an gelöstem O₂ im Gewebe erhöht, verkürzt dies T₁. Damit kann eine entsprechend T₁-gewichtete Sequenz zunächst bei Raumluft aufgenommen und danach unter Beatmung mit reinem Sauerstoff wiederholt werden. Ein die T₁-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 T₁-Quantifizierung benutzt, um anstatt des Signalanstiegs T₁ selbst und dessen Änderung ΔT_1 zu messen [Jak01; Jak04; Mai99a]. Hierbei zeigte sich einerseits, dass T₁-Karten allein zusätzliche Informationen über das Gewebe liefern, da sich bei pathologischen Veränderungen auch T₁ im Parenchym ändert, aber auch dass das O₂-vermittelte ΔT_1 die Sauerstofftransferfunktion (Oxygen Transfer Function, OTF) abbildet: Eine Überlagerung aus Ventilation, Diffusion und Perfusion.

Da der Paramagnetismus von O₂ auch die magnetische Suszeptibilität χ 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 T₂^{*}-Messungen zu verwenden [Pra05]. Auch hier erweist sich nicht nur die Änderung in T₂^{*} als interessant, sondern auch das Basis-T₂^{*} selbst, da es durch die Struktur des Parenchyms bestimmt wird.

3.4 T₁ im Lungenparenchym

Das messbare T₁ in der Lunge wird durch deren Struktur und Zusammensetzung bestimmt, wobei T₁ 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 η und das genaue μ_{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) $k_{H,O_2} = 10.4 \text{ } \mu\text{mol}/(\text{l} \cdot \text{bar})$ [Val03] ergibt das $c_{O_2}(21\%) = 2.22 \text{ } \mu\text{mol/l}$ bzw. $c_{O_2}(100\%) = 10.5 \text{ } \mu\text{mol/l}$.

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 ΔT_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 ΔFO , also von der Gegenwart gelösten Sauerstoffs und damit dessen lokaler Verteilung abhängt, lässt sich ΔT_1 als Maß für die Ventilation in der Lunge verwenden. Zu Beachten ist dabei allerdings, dass das letztendlich messbare lokale ΔT_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 χ 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 χ_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

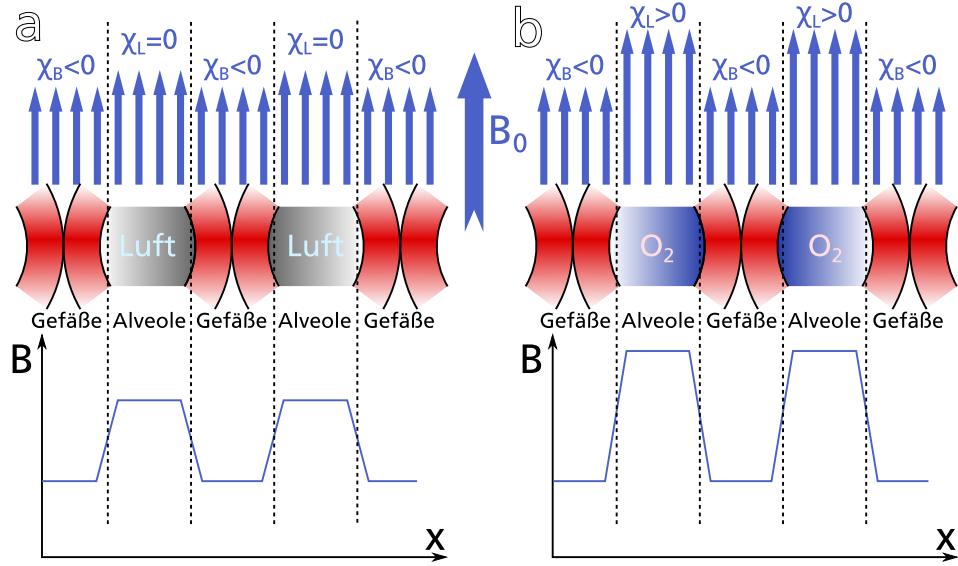


Abbildung 8: Schematisches Modell der Gradienten und Suszeptibilitäten im Lungenparenchym unter normoxischen (a) und hyperoxischen (b) Bedingungen.

Blut mit einer Sättigung von 96% ($\chi_B(96\%) = -9.09 \cdot 10^{-6}$) enthalten, ergibt sich daraus eine mittlere magnetische Suszeptibilität von $\chi_B \approx -8.83 \cdot 10^{-6}$. χ_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 Exspiration ist, da dann der Luftanteil in der Lunge höher und die Alveolen größer sind.

Als Beispiel liefert Gleichung 17 bei einem Raumluftanteil 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 ΔT_2^* als auf T_{2,O_2}^* normiert definiert, analog zu ΔT_1 in Abschnitt 3.4.1. Einer Zunahme von $FO = 21\%$ zu $FO = 100\%$ ergibt mit den χ -Werten aus 3.5 einen maximalen relativen Unterschied von 12.4% für $\Delta\chi$ und damit auch ΔT_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 ΔT_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% O₂ 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 α selbst, sondern der **effektive Flipwinkel** α_{eff} auf. Dieser hängt von der Homogenität sowohl des Hauptfelds B_0 als auch des Anregungsfelds B_1 ab. Insbesondere ist α_{eff} nicht überall in der angeregten Schicht gleich: Ein endlicher sinc-Puls erzeugt kein völlig gleichmäßiges Profil, sodass α_{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^* :

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

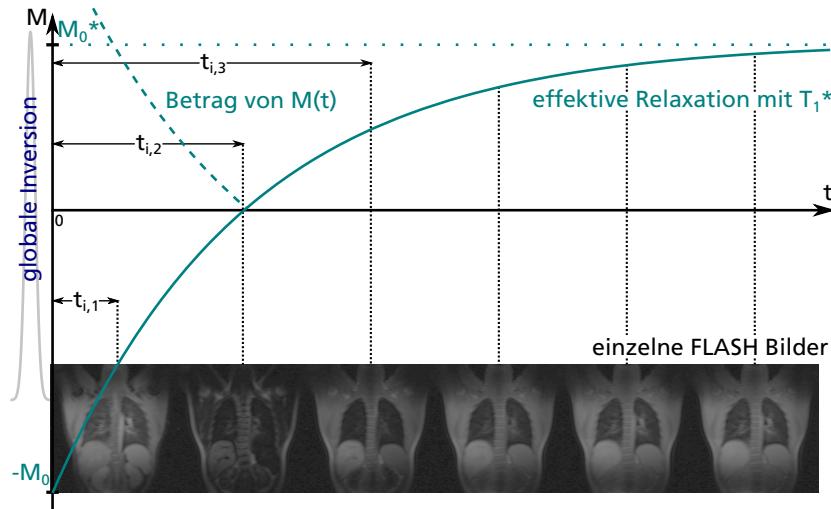


Abbildung 9: T_1 -Messung mittels eines Inversion Recovery SnapShot FLASH.

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

α_{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 α_{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 α_{eff} als klein genähert werden kann. Dafür kommt α_{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 ungenauerer 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 Sequenzparamater

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 128×64 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 $t_i(1) = 106 \text{ ms}$ ist. Mit 32 Einzelbildern pro Inversion ergibt sich damit eine Gesamtzeit von $TA = 6.15 \text{ s}$, was sich für COPD-Patienten gut in einem Atemanhalt bewältigen ließ.

Um die kurze Echozeit zu ermöglichen, wurden zur Anregung Pulse mit $400 \mu\text{s}$ 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 $1203 \pm 44 \text{ ms}$ unter Raumluft, verglichen mit $1104 \pm 30 \text{ ms}$ 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 $1197 \pm 51 \text{ ms}$ und der COPD-Patienten mit $1110 \pm 80 \text{ ms}$ kürzer und schwankt im untersuchten Kollektiv auch stärker. Bei Sauerstoffbeatmung sinken diese Werte auf $1132 \pm 50 \text{ ms}$ bei Asthma bzw. $1060 \pm 73 \text{ ms}$ 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 $1200 \pm 57 \text{ ms}$ auf $1106 \pm 46 \text{ ms}$, 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

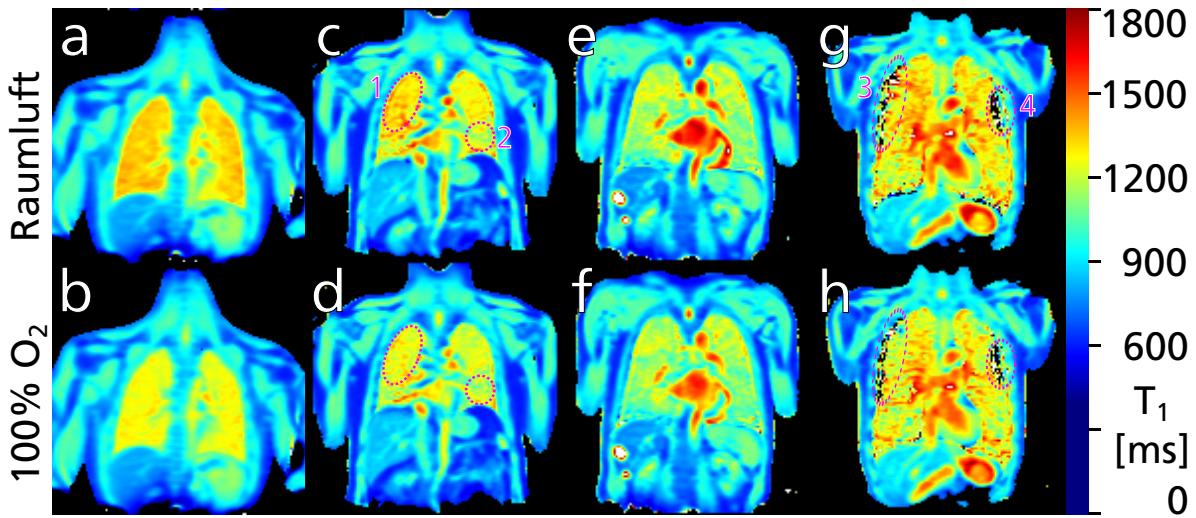


Abbildung 10: T_1 -Karten eines gesunden Freiwilligen (a,b) und dreier COPD-Patienten (c-h), gemessen mit dem kartesischen IRSnapShot unter Raumluft- (a,c,e,g) bzw. Sauerstoffbeatmung (b,d,f,h).

interest (ROI) findet sich eine Reduktion T_1 von 1184 ± 85 ms auf 1091 ± 81 ms, also um $\Delta T_1 = 7.9\%$. In ROI 2 dagegen zeigt sich eine Verkürzung in T_1 von 1017 ± 92 ms auf 987 ± 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 ± 121 ms bzw. mit reinem Sauerstoff 953 ± 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 NiSO_4 gefüllten Kunststoffschale, die eine explantierte Schweinelunge enthält. Da das Explantat kein Blut enthält, wird hierbei nur der

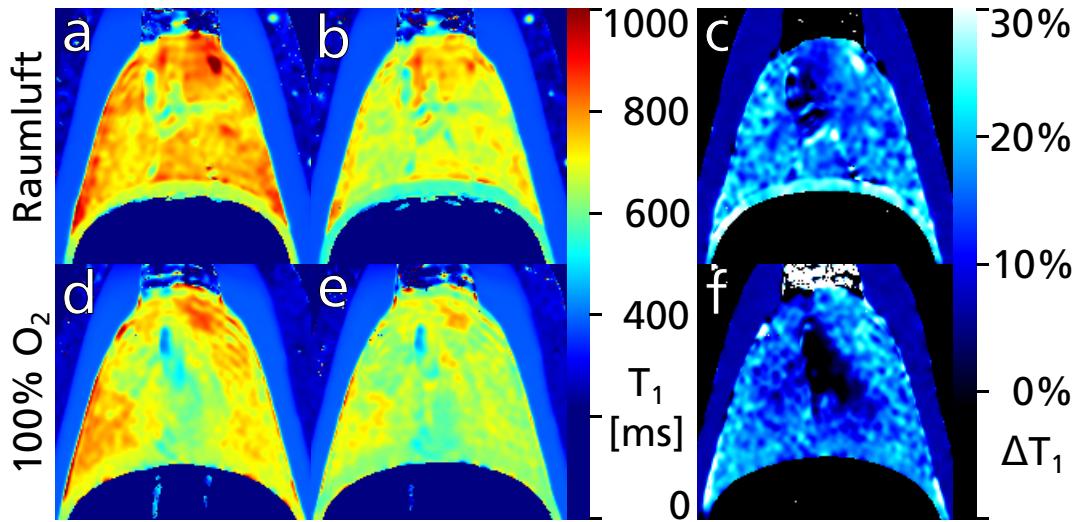


Abbildung 11: T_1 -Karten aus zwei Phantommessungen und dazugehörige ΔT_1 -Karten.

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 128×128 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 aufblässt. 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 ΔT_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 längrem T_1 und größerem ΔT_1 und solche mit kurzem Basis- T_1 und geringerem ΔT_1 finden. Da, wie in Abschnitt 3.1 beschrieben, aufgrund von hypoxischer Vaskonstriktion 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 ΔT_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 Zusammensetzbartkeit 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 Auslesegradianten 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 τ 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 τ ergaben jedoch, dass dies ausreichend ist. Dies lässt sich dadurch begründen, dass Lungengewebe stark durchblutet ist und nach der Messung einfließendes Blut ungesättigtes 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 Winkelanordnung 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** ϕ_G als Inkrement erreichen, wobei dieser vom Goldenen Schnitt Φ abgeleitet ist:

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

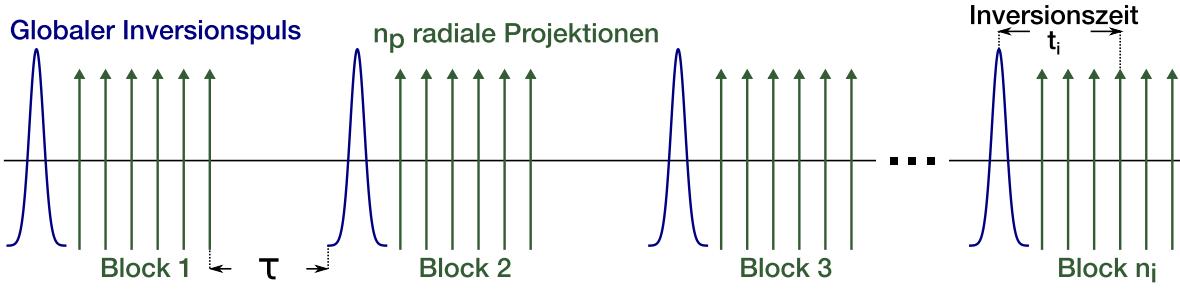


Abbildung 12: Aufnahmeschema für das radiale Inversion Recovery für $n_i = 4$ Inversionsblöcke und $n_p = 6$ Projektionen pro Block. Jeder Pfeil steht für die Aufnahme einer radialen Projektion, dauert also TR . Diese Projektionen werden hinterher nach t_i sortiert und dann über ein Rekonstruktionsfenster, 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 ϕ_G , ergibt sich wieder ein Inkrement von ϕ_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 Goldene Winkel-Verteilung eine gleichmäßige Abdeckung liefern, wenn Projektionen sortiert werden. Eine konventionelle Goldene Winkel-Verteilung kann dagegen eine ungleichmäßige Abdeckung erzeugen, je nach Wahl von n_i und n_p (ein besonders

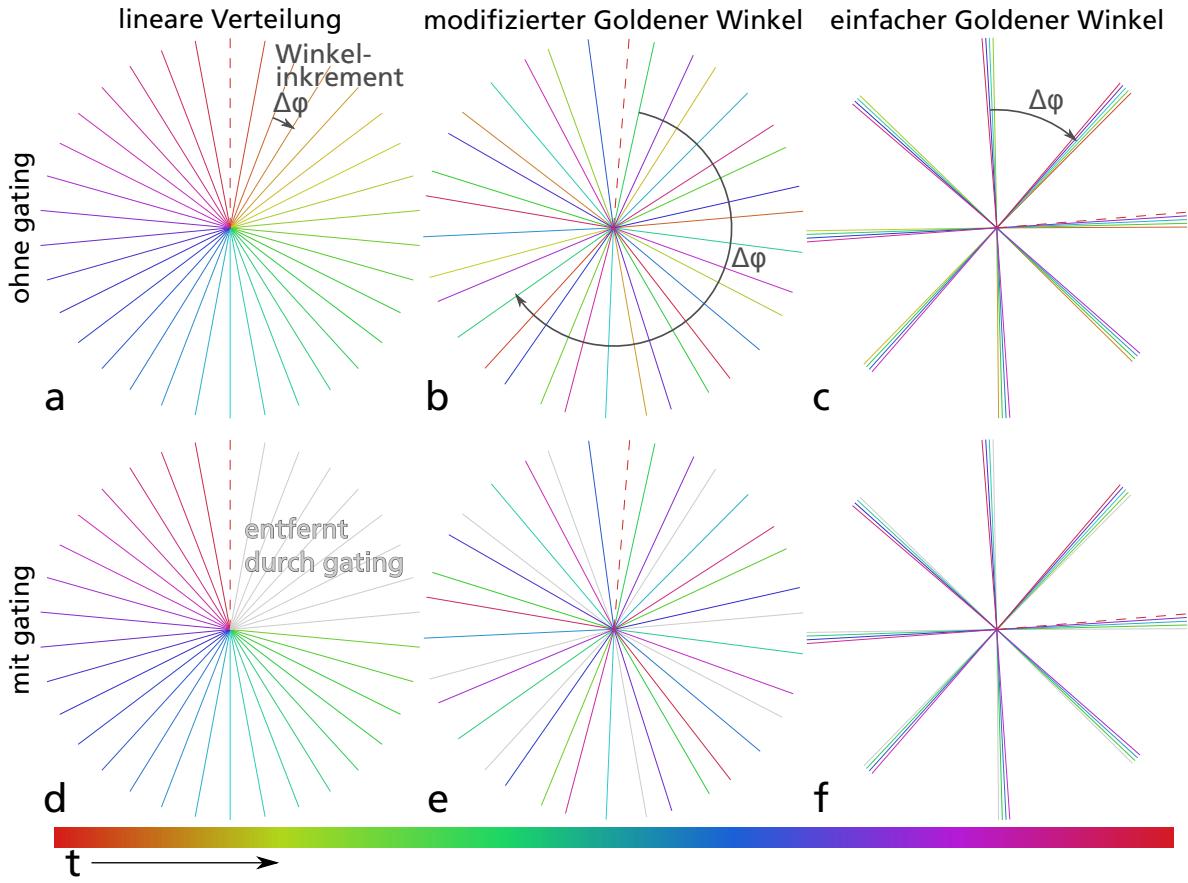


Abbildung 13: Verteilung 34 asymmetrischer radialer Trajektorien unter verschiedenen Winkelverteilungen. Projektionen sind entsprechend ihrer chronologischen Anordnung eingefärbt, wobei die letzte Projektion gestrichelt dargestellt ist. **a/d** Lineare Verteilung. **b/e** Verteilung nach dem Goldener 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.

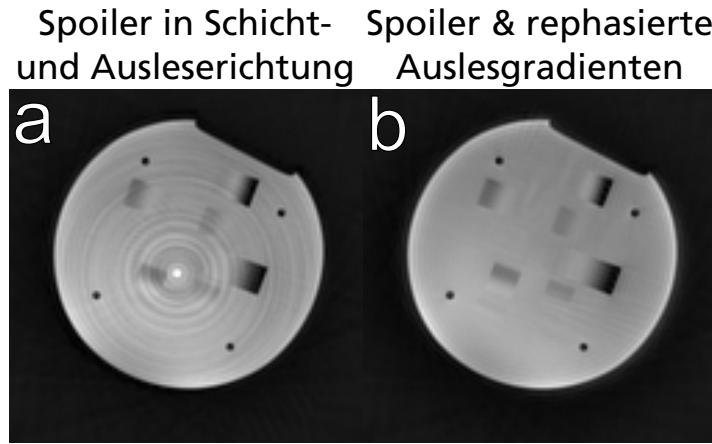


Abbildung 14: Rekonstruktion einer Phantommessung über die 2. Hälfte eines Inversion Recovery, mit Spoilern in der gleichen Richtung wie Schicht- und Auslesegradienzen (a) und mit Spoilern nur in Schichtrichtung und rephasierten Auslesegradienzen (b).

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 Segmentation 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 gefüllt 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.

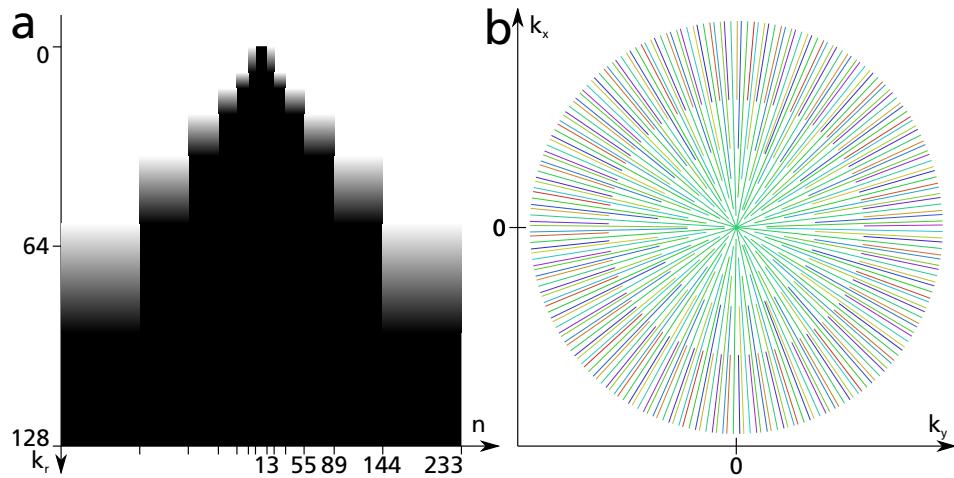


Abbildung 15: **a:** Fensterbreite eines KWIC-Filters mit Fibonacci-Zahlen als Abstufungen. Um Kanten im k-Raum zu reduzieren, werden Projektionen mit einem linear ansteigenden Abschwächungsfaktor $0 < f < 1$ multipliziert, was hier durch Helligkeitsabstufungen dargestellt wird. Die Asymmetrie der Auslese 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 beschrieben 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

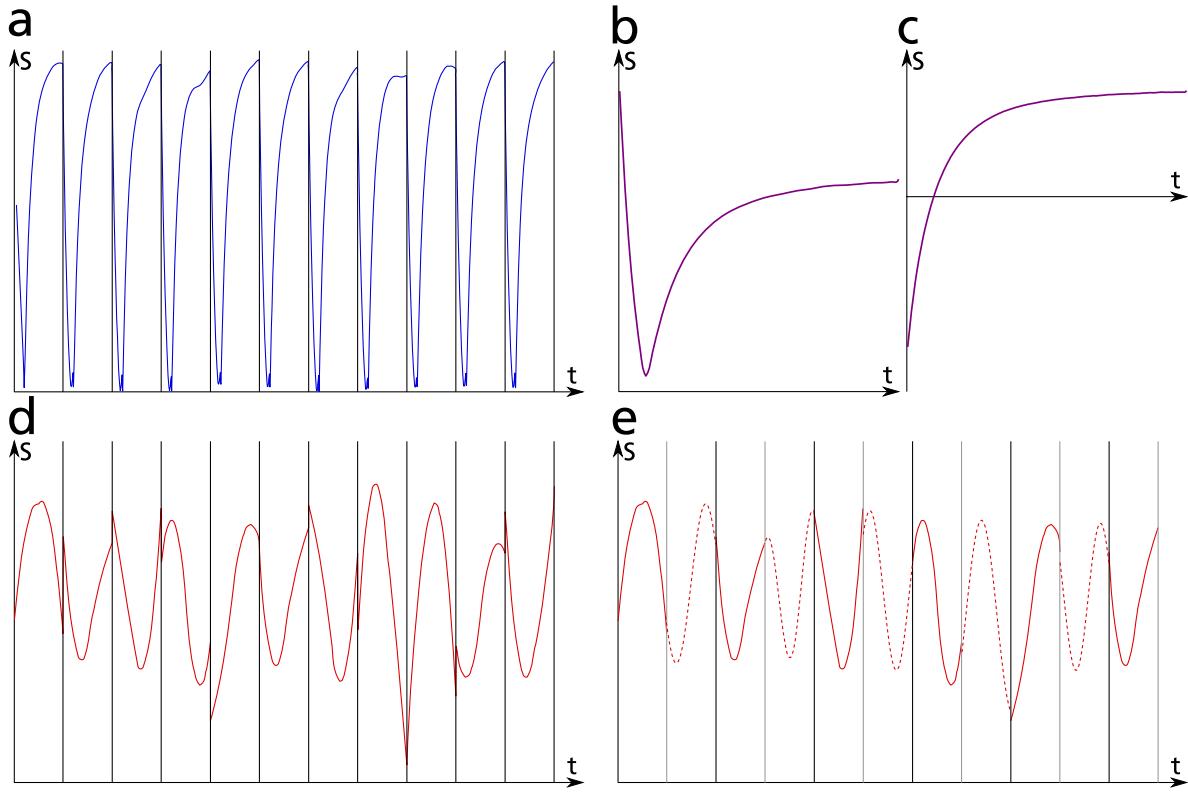


Abbildung 16: T_1 -Korrektur des dc-Signals einer radialen Inversion Recovery Messung. Senkrecht stehende schwarze Striche stehen jeweils für eine Pause zwischen Inversionsblöcken mit einem Inversionspuls vor dem nächsten Block. **a:** Ursprüngliches, geglättetes dc-Signal. **b:** Absolutbetrag der Summe 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 128×128 oder 192×192 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 schmales 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 ΔT_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 ΔT_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

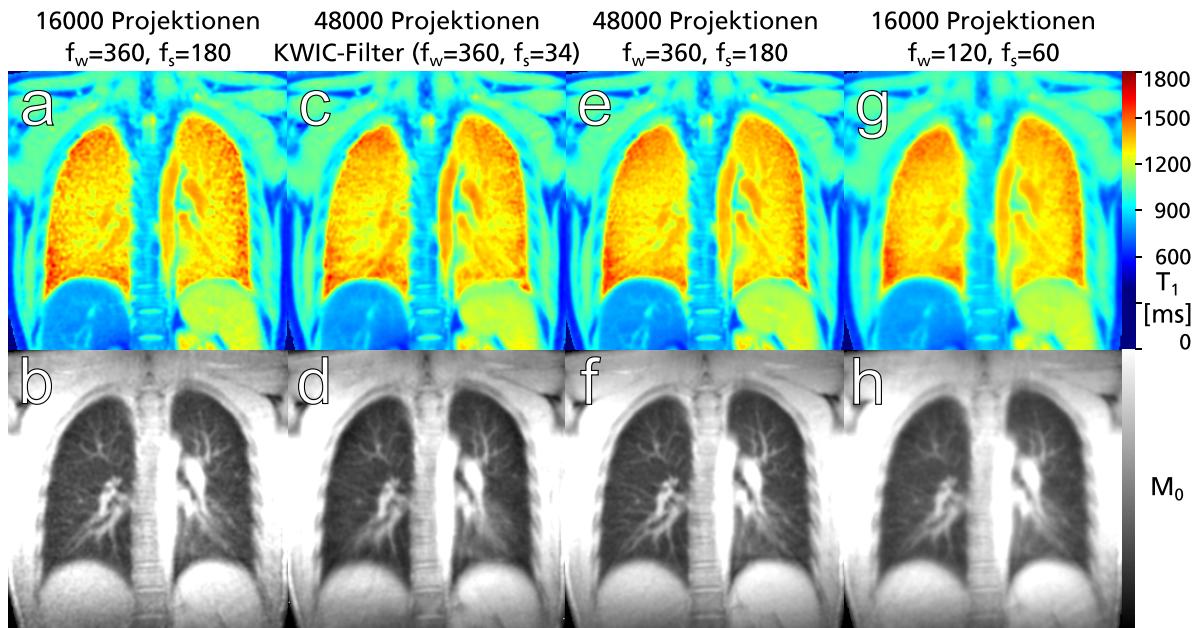


Abbildung 17: T_1 - und M_0 -Karten eines gesunden Freiwilligen, rekonstruiert mit unterschiedlichen Fensterparametern und Projektionenzahlen. a,b und g,h wurden aus einem Teil der Projektionen berechnet, c-f aus allen. Alle Karten sind durch dc-Gating auf Expiration eingestellt, wofür jeweils wiederum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

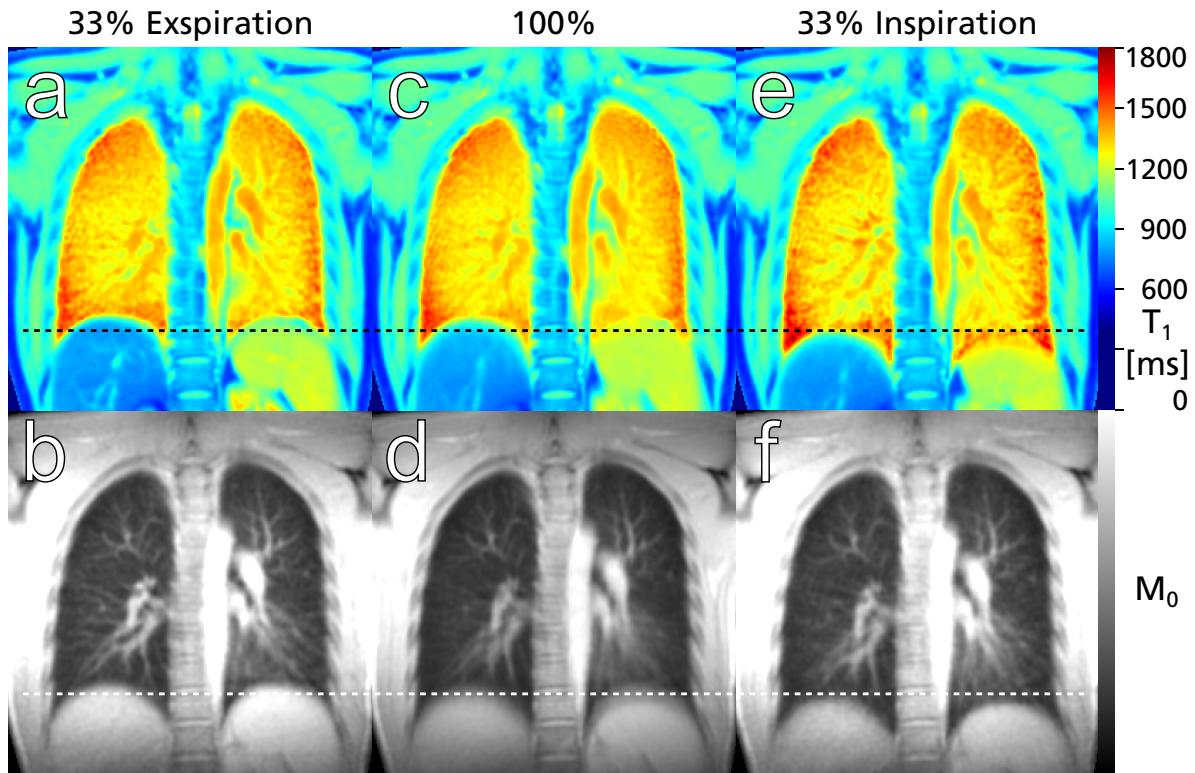


Abbildung 18: T_1 - und M_0 -Karten mit unterschiedlichen Gating-Grenzwerten, wobei für (c,d) gar kein Gating benutzt wurde. Die gestrichelte Linie soll die Zwerchfellposition verdeutlichen.

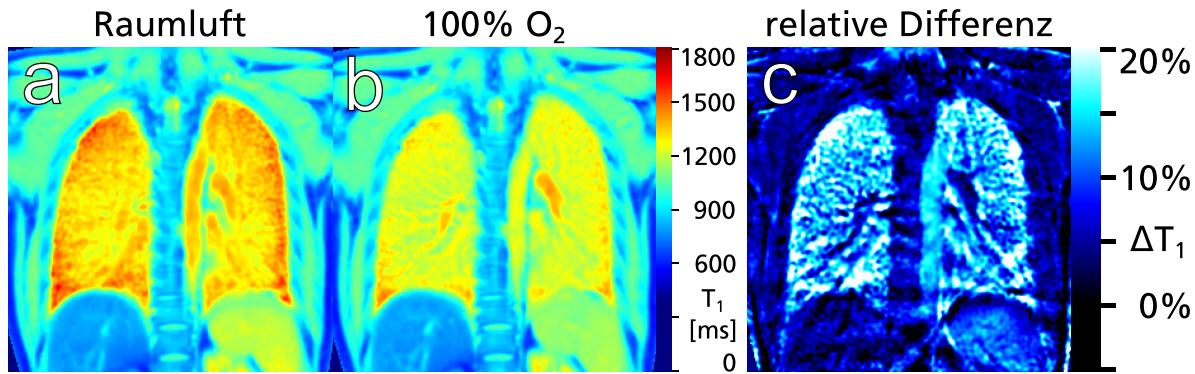


Abbildung 19: T_1 -Karten, gemessen unter Raumluft- (a) und Sauerstoffatmung (b). c zeigt die dazugehörige ΔT_1 -Karte der relativen Differenz.

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

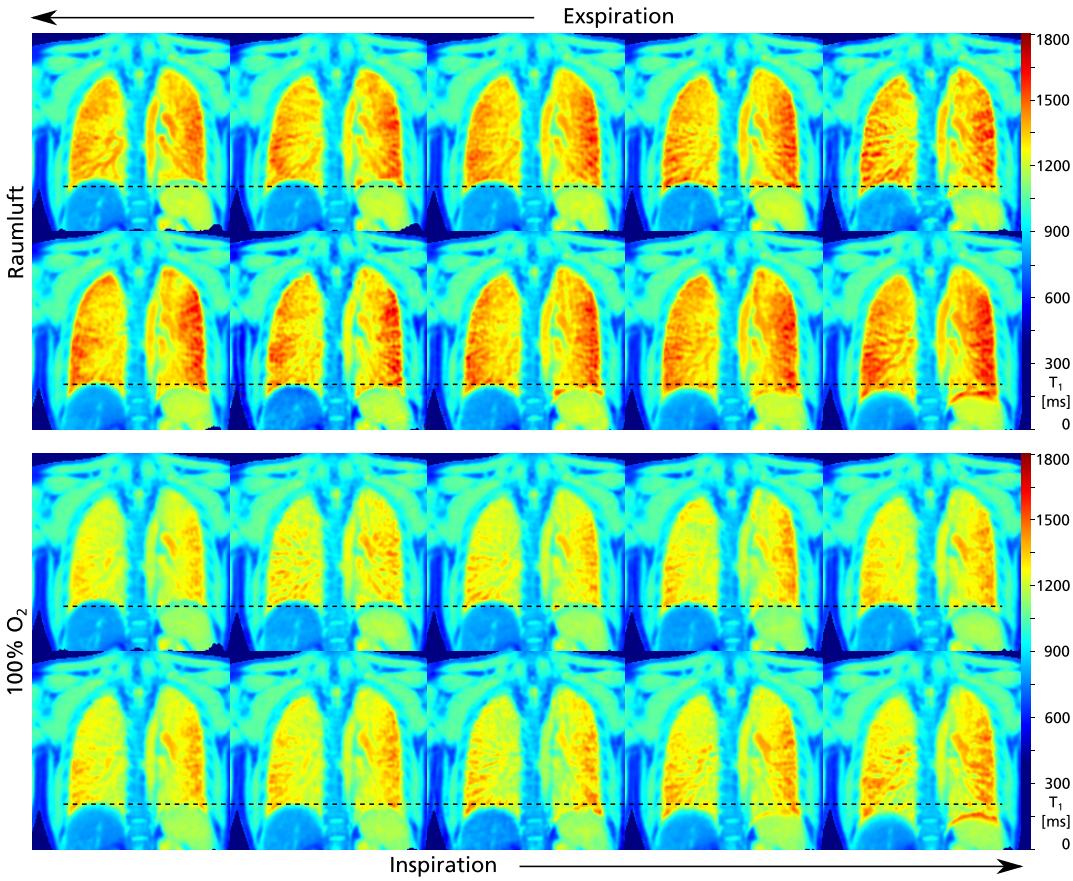


Abbildung 20: T_1 -Karten eines gesunden Freiwilligen unter Raumluft- und Sauerstoffatmung. Jeweils 10% von insgesamt 51000 radialen Projektionen wurden für die Rekonstruktion einer T_1 -Karte benutzt.

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.

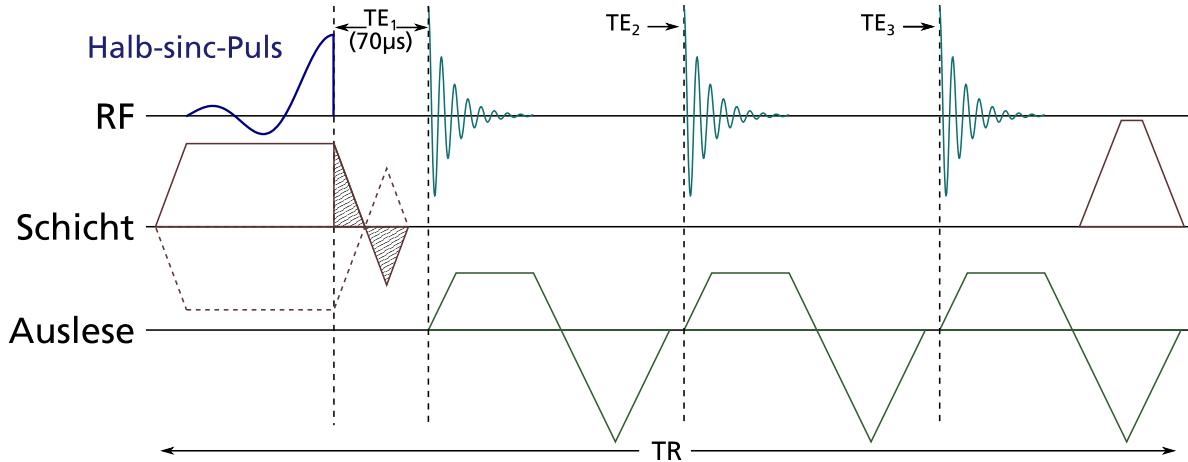


Abbildung 21: Pulsprogramm für das 2D UTE Multigradientenecho. Für jede Projektion muss dies zwei mal mit entgegengesetzten Schichtauswahlgradienten ausgeführt werden (gestrichelt gezeigt). Der schraffierte Abschnitt des Gradienten ist der einzige Teil, der rephasiert werden muss bzw. der entsprechende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

- Schließlich soll die Auslese so bald wie möglich nach der Anregung beginnen: Bei einer Ausleseasymmetrie von 100% ist ein Read-Dephasiergradient ausgeschlossen 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 Sende- und Empfangseinheit umzuschalten. Bei Siemens Avanto, Aera und Skyra sind das 70 µs. Zusammen erlauben diese Maßnahmen dieses minimale TE zu erreichen, allerdings erkauft 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 Teilstücke 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

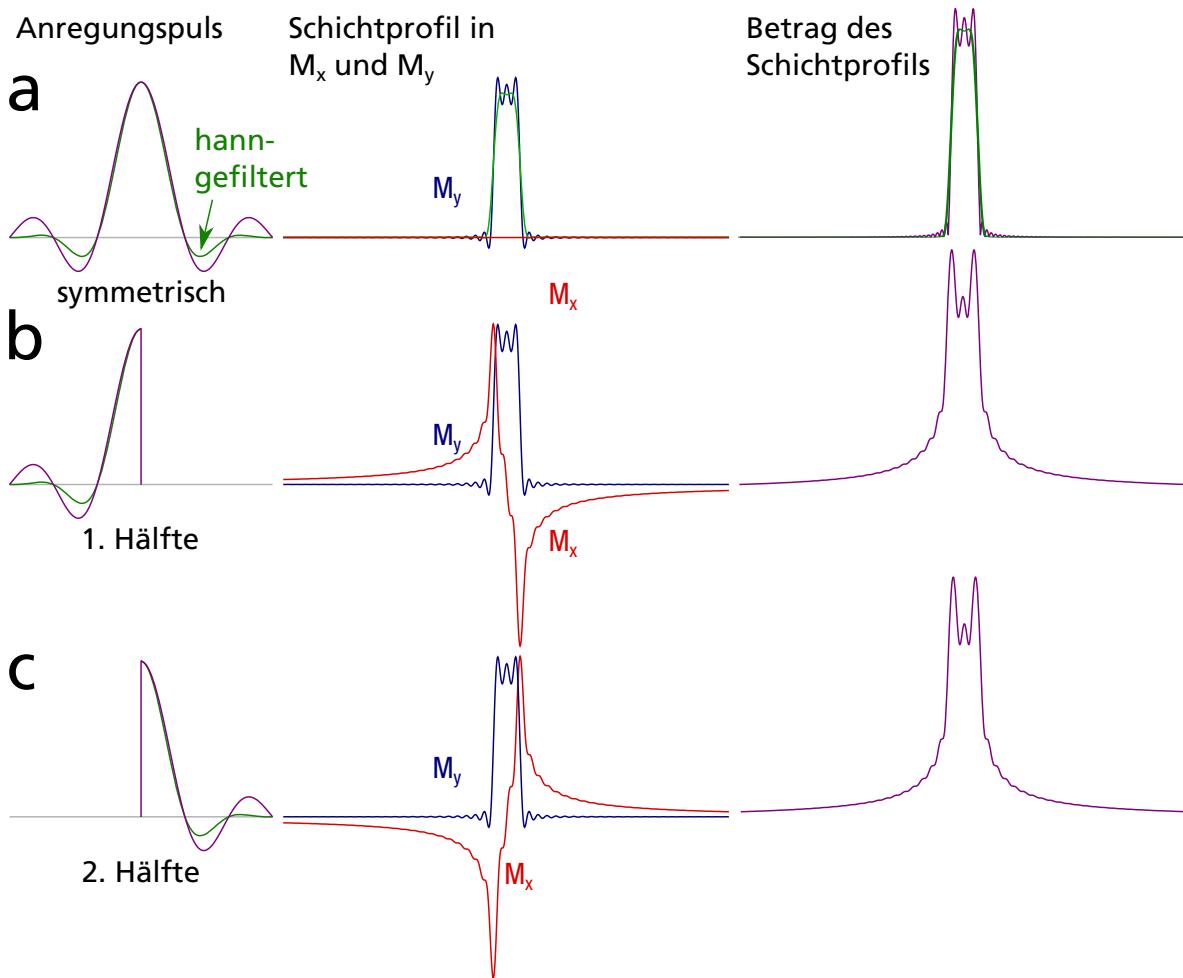


Abbildung 22: Sinc-förmige Pulse und deren simulierte Schichtprofile im Grenzfall kleiner Winkel. **a:** Ein symmetrischer Puls erzeugt nur in einer Polarisationsrichtung innerhalb der x, y -Ebene eine Anregung, das Profil der orthogonalen Phase hat Amplitude 0. Dies ergibt ein schmales Profil im Betrag 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 passt 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 Rephasierer 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 stattfände. 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

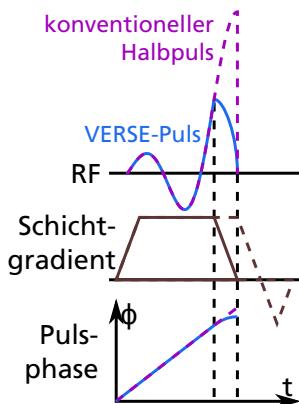


Abbildung 23: VERSE-Pulse verglichen mit konventionellen Halbpulsen. Die Pulsamplitude fällt proportional zum Schichtauswahlgradienten ab. Bei einer Schichtverschiebung muss auch die lineare Phase proportional zum Gradienten (also quadratisch) verlaufen, um Fehler zu vermeiden.

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 nutzen, 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.

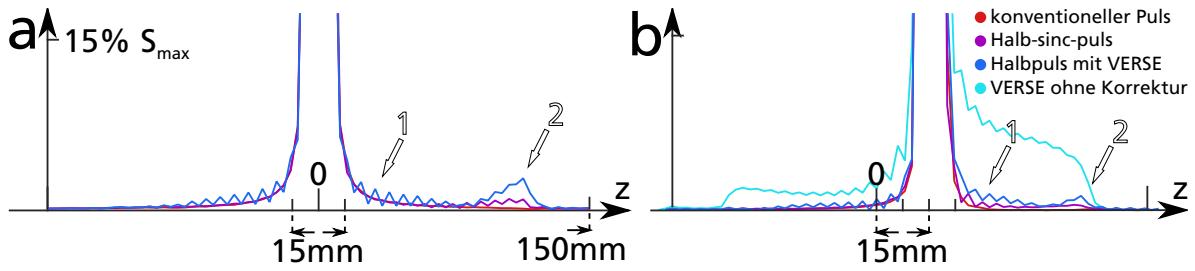


Abbildung 24: Schichtprofile im Isozentrum (**b**) und einer Schichtverschiebung von 15 mm (**c**). Die Anregungsprofile eines vollständigen sinc-Pulses und eines Paares von Halbpulsen mit und ohne VERSE sind gezeigt. In **b** ist zusätzlich noch das Profil der VERSE-Pulse angegeben, das man ohne Verschiebungskorrektur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

5.1.3 Schichtprofilmessungen

Um die Qualität des Schichtprofils bei der Verwendung von Halbpulsen 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 $t_{bp} = 2.0$ 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 Halbpuls-Profil noch eine kleine Anregung neben der eigentlich gewünschten Schicht (Pfeil Nr. 2): Da das k-Raum-Zentrum der Anregung bei Halbpulsen 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 Profil 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 Lungenbildung 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

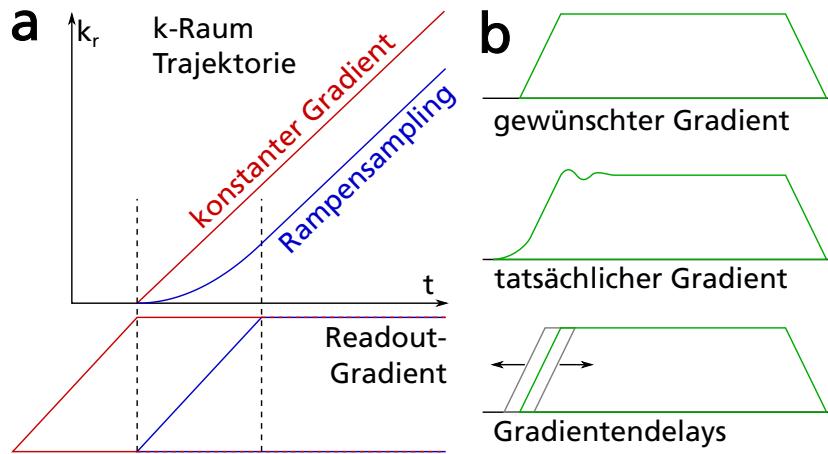


Abbildung 25: a: k-Raum Trajektorien in radialer Richtung für die Auslese im flachen Bereich des Gradienten und Beginn der Auslese mit der Rampe des Gradienten.

b: Abweichungen der tatsächlichen Auslesegradianten 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, nutzt 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 Auslesegradianten verwenden, sondern die durch die Gradienten erzeugte k-Raum-Trajektorie explizit ausgemessen und bei der

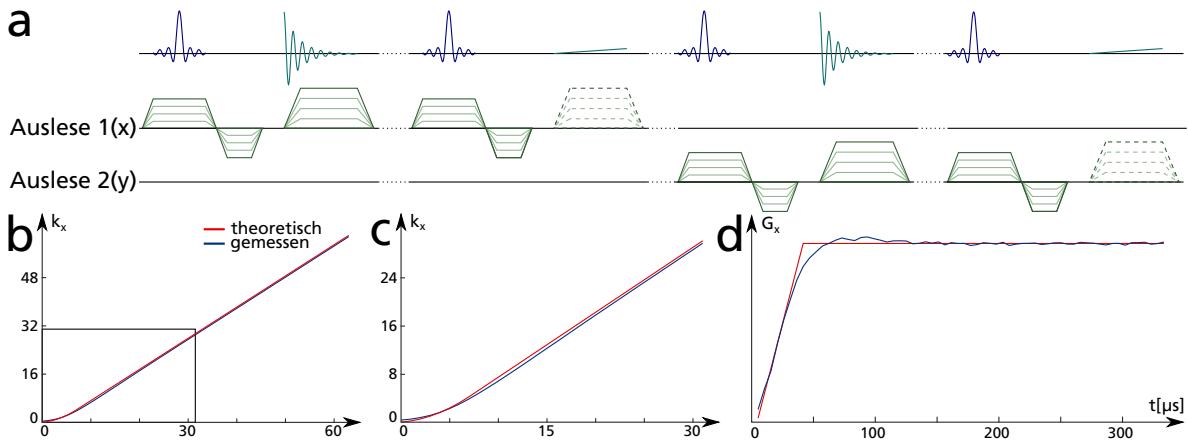


Abbildung 26: **a:** Trajektorienmessung nach Duyn. Die Schichtselektions- und Auslesegradien-ten werden in der gleichen Richtung geschaltet, wobei auch eine Referenzmessung ohne Auslesegradien-ten gemessen werden muss. Die Messung wird für eine Reihe von Winkeln und separat für x - und y -Gradienten 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 Auslesegradien-ten. Dies wird danach mit ausgeschaltetem Auslesegradien-ten wiederholt. Indem man die Phase dieses Referenzsignals abzieht, gleicht man durch die Sende- und Empfangstechnik verursachte Phasenoffsets aus. Diese zwei Messschritte werden für jede Gradien-tenrichtung einzeln durchgeführt (d.h. bei Schichten in z -Richtung für x - und y -Gradienten einzeln). Für die Differenz der Phasen bei an- und ausgeschalteten Gradien-ten 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 Auslesegradien-ten, 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 Gradientennachschwingungen 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 Multigradiantenechos (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 Raumluftbedingungen und reinem Sauerstoff untersucht. Die verwendeten Sequenzparameter waren dabei $TR = 6.5 \text{ ms}$, $TE_{1-4} = 70 \mu\text{s}, 1.4 \text{ ms}, 2.8 \text{ ms}, 4.2 \text{ ms}$ bei einem Field of View von $50 \times 50 \times 1.5 \text{ cm}$ und einer Matrixgröße von 128×128 . Halb-sinc-Pulse mit $d_p = 1250 \mu\text{s}$ 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 $TA = 53 \text{ s}$.

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 ₂ [ms]		ΔT_2^* Exsp./Insp.
	Exspiration	Inspiration	Exspiration	Inspiration	
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 ΔT_2^* zwischen 6.2% und 9.8% gemessen.

$1/T_2^*$ -Karten eines Probanden in zwei Atemzuständen sind in Abbildung 27 gezeigt, die dazugehörigen ΔT_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:

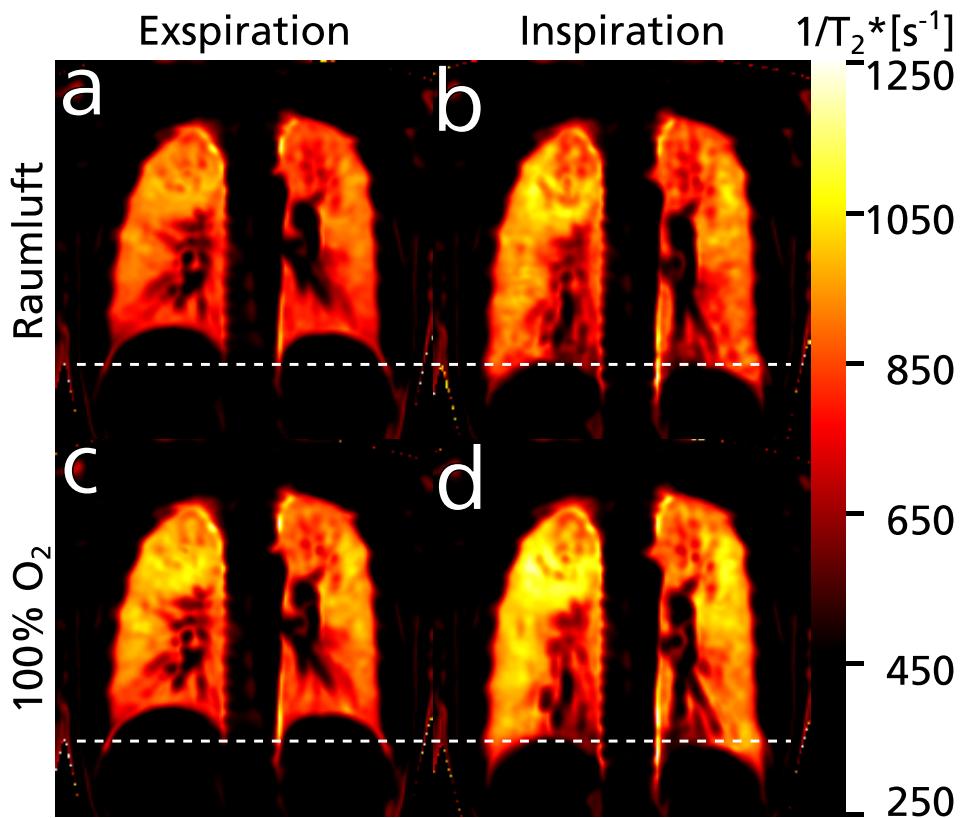


Abbildung 27: $1/T_2^*$ -Karten eines 25 Jahre alten, gesunden Probanden. Die Position des Zwerchfells in Inspiration ist markiert, um die Atembewegung zu verdeutlichen.

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 $unit360$ s 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

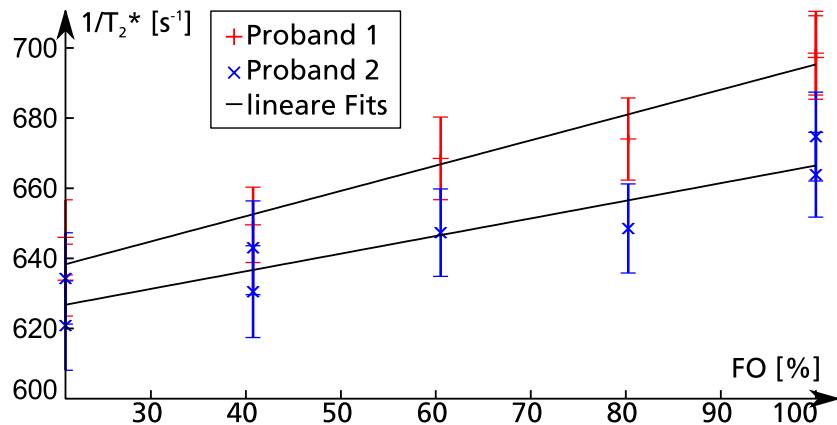


Abbildung 28: $1/T_2^*$, abhängig von der Sauerstoffkonzentration, gemessen in 2 gesunden Probanden. Um den Zusammenhang aus Gleichung 18 zu verdeutlichen, sind lineare Fits eingezeichnet.

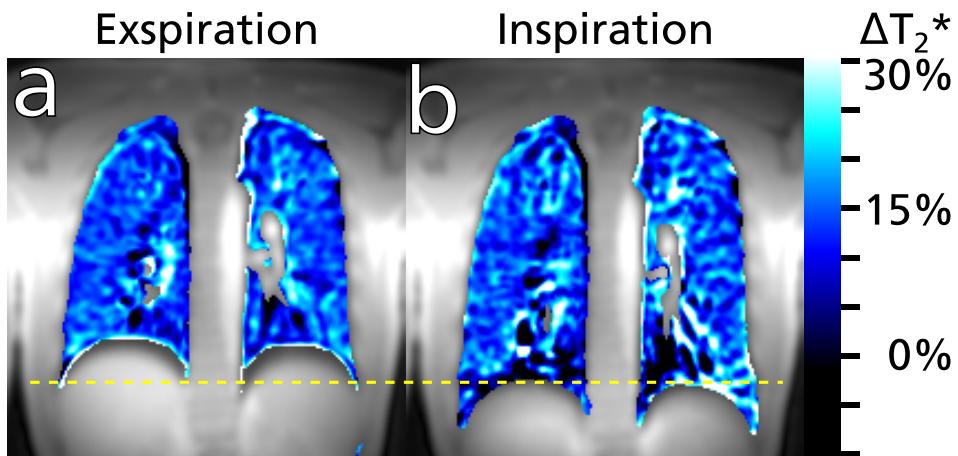


Abbildung 29: Zu Abb. 27 gehörige ΔT_2^* -Karten.

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

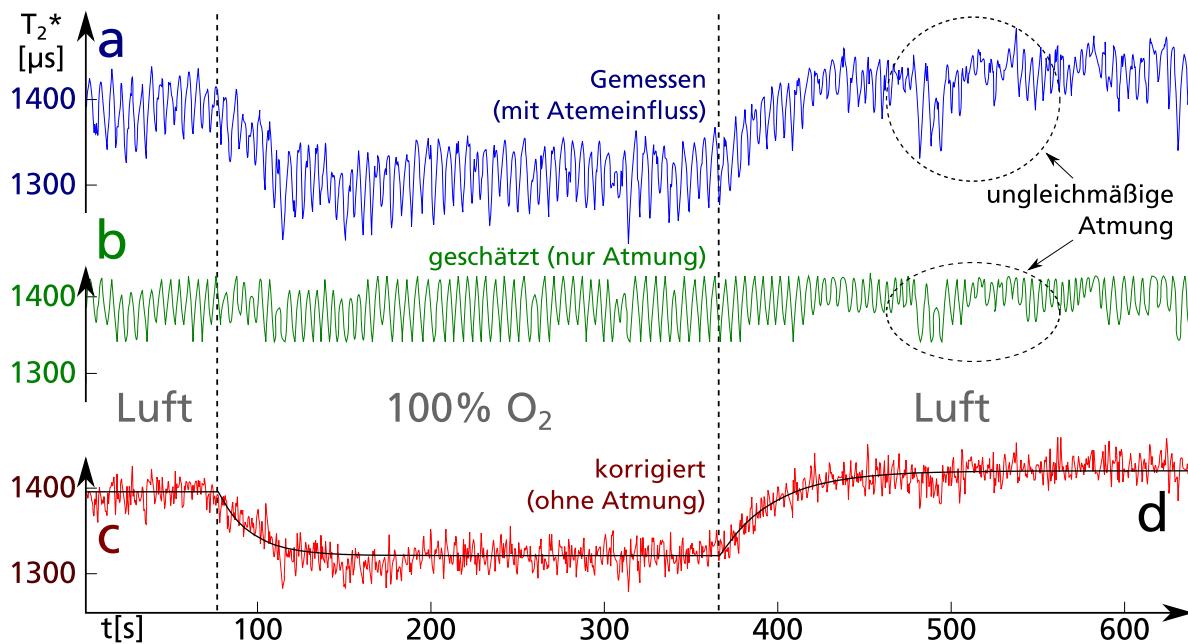


Abbildung 30: Mittleres T_2^* in der Lunge, bestimmt in einer dynamischen Messung über eine Dauer von 10 min. Das Atemgas wurde an den mit gestrichelten Linien markierten Zeitpunkten von Raumluft zu reinem Sauerstoff und wieder zurück gewechselt. **a** zeigt das tatsächlich gemessene T_2^* , **b** mittels, 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 η

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 Exspiration 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 Atemhalten 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 ΔT_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 ΔFO , 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 Multigradientenecho 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 Winkelanordnung 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 128×128 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 Patientenmessungen 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]		ΔT_1	T_1 [ms]		ΔT_1	
	Raumluft	100% O ₂		Raumluft	100% O ₂		
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]		ΔT_2^*	T_2^* [μs]		ΔT_2^*	
	Raumluft	100% O ₂		Raumluft	100% O ₂		
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 ΔT_1 und ΔT_2^* sind jeweils angegeben.

Relaxationszeiten variieren deutlich von Proband zu Proband.

Über die Probanden gemittelt ergibt dies in Expiration $T_{1,Ex} = (1027 \pm 28) \text{ ms}$ und in Inspiration $T_{1,In} = (1017 \pm 20) \text{ ms}$. Mit $p = 0.088$ aus einem Zweistichprobent-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

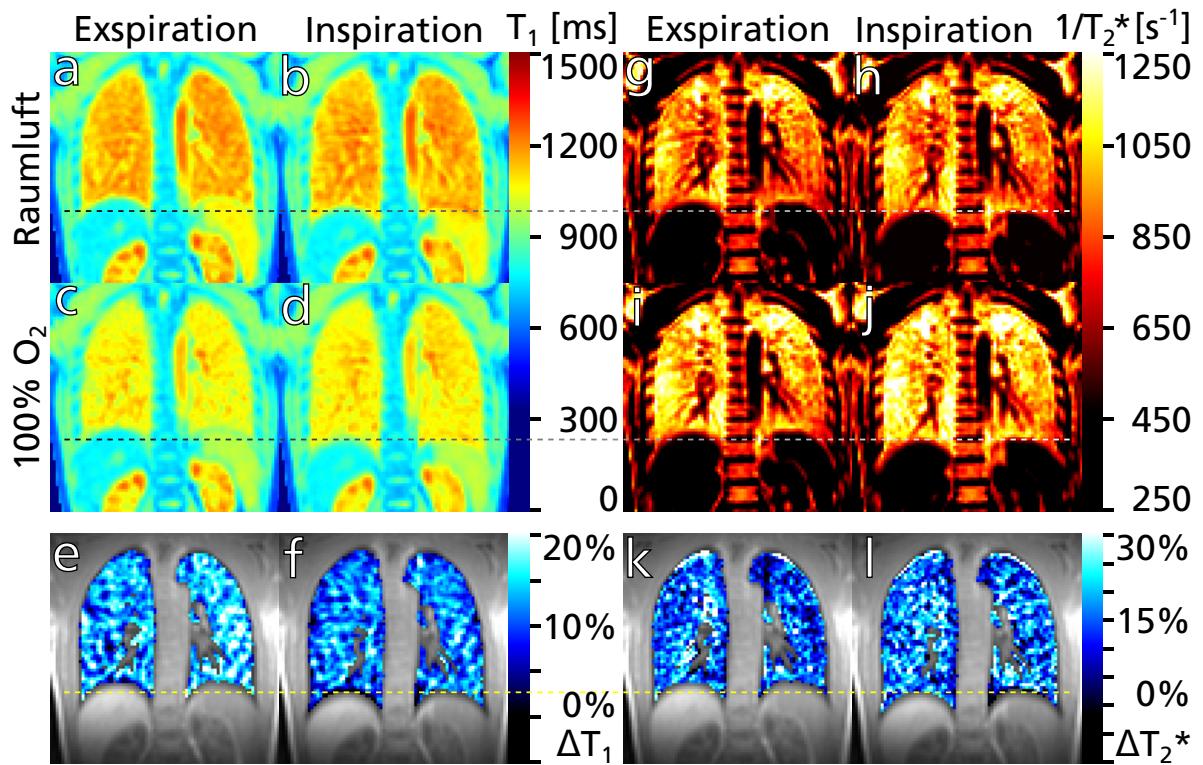


Abbildung 31: T_1 (a-d) und T_2^* (g-j), gemessen mit Inversion Recovery 2D UTE und Raumluftr- und Sauerstoffbeatmung. Jeweils 50% der Projektionen wurden für In- bzw. Exspiration verwendet. Die gestrichelten Linien dienen der Verdeutlichung des Unterschieds zwischen den Atemzuständen. (e,f) sind die dazugehörigen Differenzkarten für ΔT_1 , (k,l) diejenigen für ΔT_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 ΔT_1 - und ΔT_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. Exspirationszustand 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.

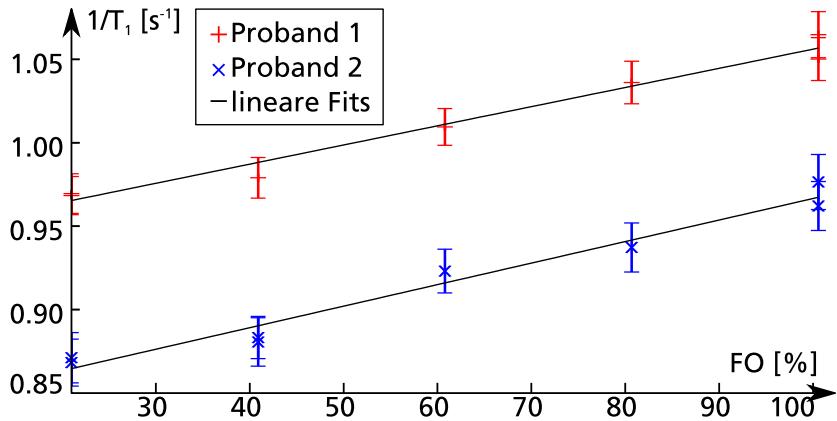


Abbildung 32: $1/T_1$, abhängig von der Sauerstoffkonzentration, gemessen in 2 gesunden Probanden.

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 ΔT_1 und ΔT_2^* zu optimieren, Sauerstoffmasken benutzt, die deutlich dichter schließen. Damit ergeben sich tatsächlich im Mittel etwas größere ΔT_1 als die in 4.1.3 gefundenen. Leider bedeutet dies, dass man sich bei niedrigen ΔT_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 ΔT_1 aber notwendigerweise eine gute Ventilation. Nur wenn ein Teil der Lunge in einer Patientenmessung also ein hohes ΔT_1 zeigt, lässt sich Minderversorgung mit O₂ aus niedrigen ΔT_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 durchgeföhrten 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 extravaskularem 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), dass aus IVLW und EVLW im Verhältnis f (dem Blutvolumentantail) 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-

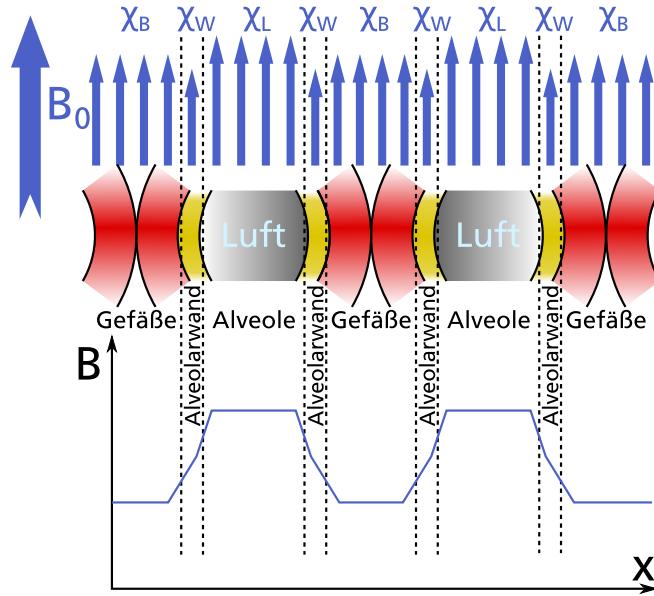


Abbildung 33: Erweiterte Version des Modells in Abbildung 8: Zwischen den gasgefüllten Alveolen und den blutgefüllten Kapillaren wird ein drittes Kompartiment, die Alveolarwände mit der magnetischen Suszeptibilität von Wasser angenommen.

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 α_{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 α , 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 Zeitauflosung 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

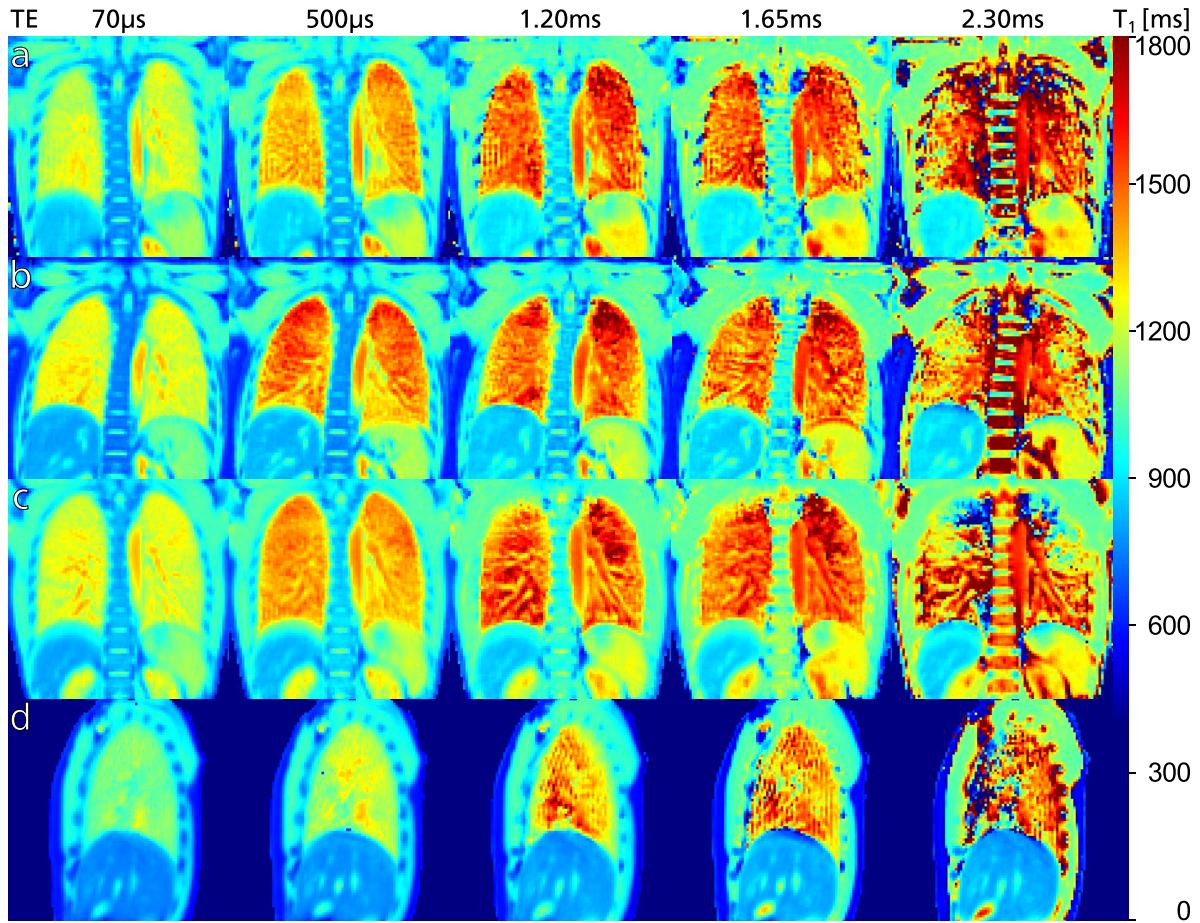


Abbildung 34: T_1 in Abhängigkeit von der Echozeit in 3 verschiedenen, gesunden Probanden in coronaren (a-c) und sagittalen (d) Schichten.

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	TE[ms]	T_1 [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.

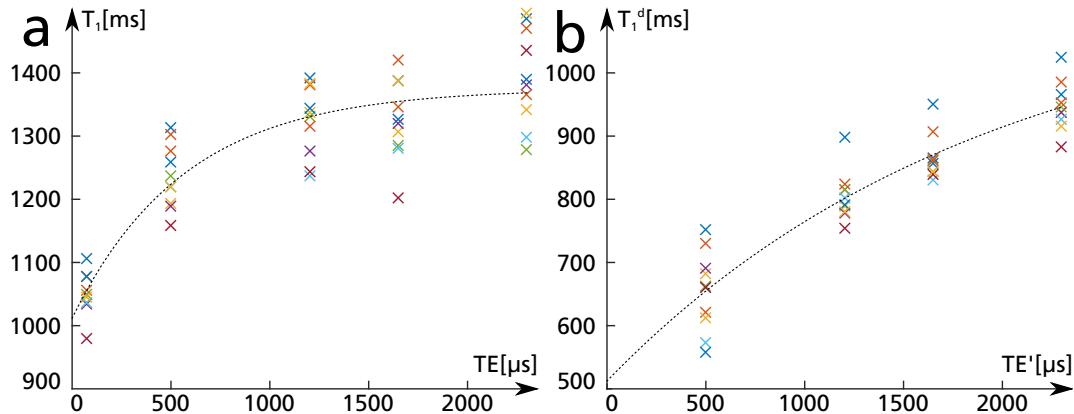


Abbildung 35: T_1 (a) und T_1^d (b) in Abhängigkeit von der Echozeit. Zur Verdeutlichung der Zunahme der Relaxationszeit mit TE sind Exponentialfits eingezeichnet.

allen Messungen zu sehen. Für das mittlere T_1 bei den in Rückenlage durchgeföhrten Messungen ergibt sich $T_1(TE_{1-5}) = 1060 \pm 40$ ms, 1230 ± 46 ms, 1326 ± 50 ms, 1355 ± 61 ms, 1389 ± 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	$TE'[\text{ms}]$	$T_1^d[\text{ms}]$						
		0.50	1.20	1.65	2.30			
1	751	± 315	899	± 137	951	± 163	1024	± 122
2	730	± 96	814	± 66	906	± 70	985	± 82
3	682	± 116	789	± 53	844	± 75	938	± 54
4	690	± 75	778	± 45	865	± 53	938	± 46
5	662	± 103	815	± 57	864	± 62	945	± 55
6	574	± 109	802	± 51	831	± 72	926	± 57
7	660	± 90	755	± 48	839	± 66	882	± 56
8	559	± 118	790	± 79	856	± 91	966	± 70
9	620	± 116	824	± 82	861	± 91	953	± 71
10	613	± 100	781	± 47	843	± 58	915	± 46
11	655	± 119	803	± 53	860	± 62	924	± 61
11(b)	708	± 124	782	± 80	875	± 79	889	± 91
12	676	± 119	802	± 55	900	± 59	926	± 69
12(b)	564	± 192	756	± 115	820	± 115	863	± 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 $TE_{1,\text{oben}} = 880 \pm 30 \text{ ms}$ zu $TE_{1,\text{unten}} = 901 \pm 34 \text{ ms}$ beim ersten Echo bzw. $TE_{5,\text{oben}} = 1256 \pm 103 \text{ ms}$ zu $TE_{5,\text{unten}} = 1291 \pm 157 \text{ ms}$ beim letzten Echo. Genauso liefern die in Bauchlage aufgenommenen Messungen der Freiwilligen Nr. 11 und 12 geringfig 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 Anderung, aber aufgrund der mangelnden Genauigkeit von $T_1(TE)$ selbst bei diesen Echozeiten ist diese Angabe sehr unzuverlässig.

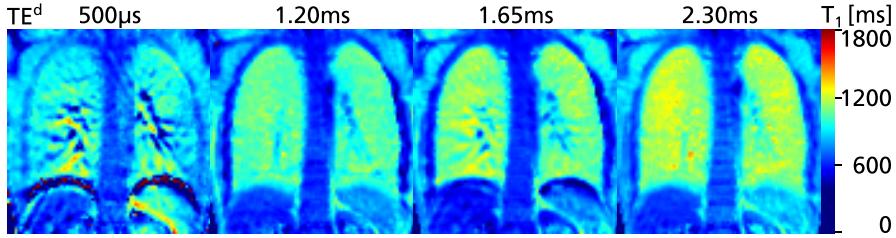


Abbildung 36: T_1^d in Abhängigkeit von der Echozeit, zugehörig zu dem gleichen Probanden in Abb. 34c.

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 auslöschen. Außerdem erfordern die kürzesten und längsten t_i ein schmales 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

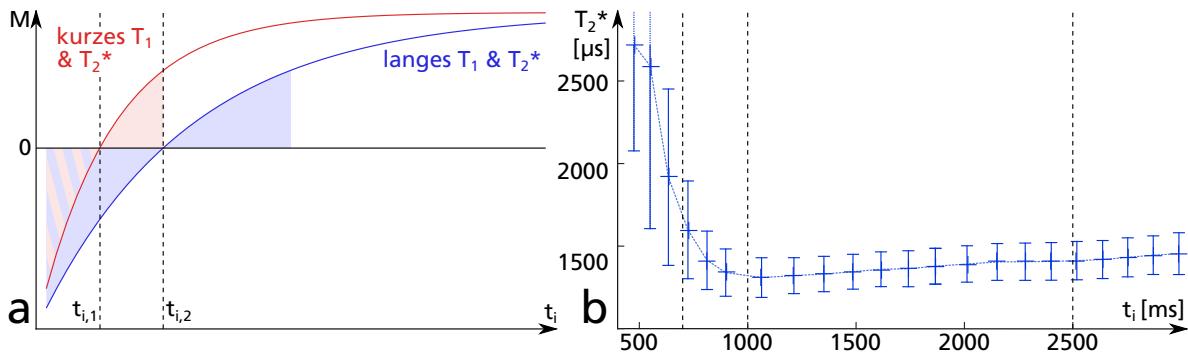


Abbildung 37: **a:** Schematische Darstellung der T_1 -Relaxation zweier Kompartimente. Hier entspricht das lange T_1 dem intravaskulären bzw. Blut-Anteil. Die Schattierung deutet Signale an, die sich aufgrund ihres Vorzeichens gegenseitig abschwen. **b:** Der Median von T_2^* über die gesamte Lunge 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 ausgewhlte 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 ausgewhlt 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 Blutgefen hin, wobei die oben zur Bestimmung des mittleren Lungen- T_2^* verwendeten ROIs die großen Gefe allerdings nicht einschließen.

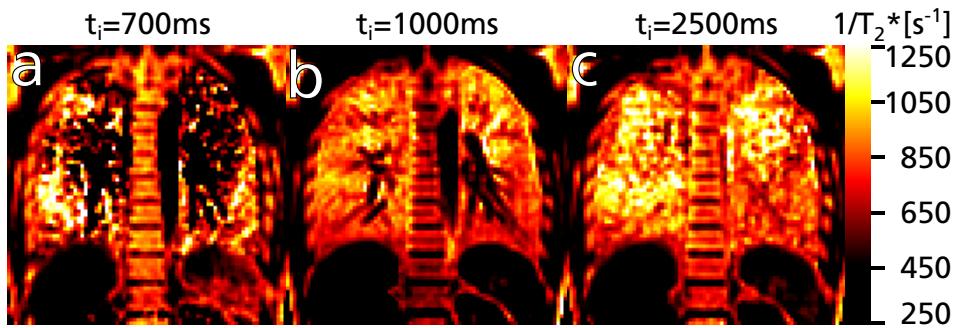


Abbildung 38: T_2^* -Karten bei den in Abb. 37b markierten Inversionszeiten. Alle Karten wurden in Expiration (bei Verwendung von 50% aller Projektionen) bestimmt.

6.2.5 Diskussion

Die Zunahme von T_1 mit steigenden Echozeiten zeigt, dass sich Signal aus mehreren Kompartimenten im Lungenwasser trennt 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 Schweiinelungen 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 ΔT_1 zu erwarten. Dies

wird durch die Beobachtungen an explantierten Lungen ebenfalls unterstützt: Diese zeigen ein mit den *in vivo* durchgefhrten Messungen vergleichbares ΔT_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 oxygiertem und deoxygeniertem Hämoglobin. Entsprechend der paramagnetischen Eigenschaften des Hämoglobins ergibt dies wie in Abschnitt 3.5 erwähnt eine niedrigere magnetische Suszeptibilität χ_B für Blut als χ_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-Nherung 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 Alveolarwnde einen größeren Anteil an großen Molekülen zeigt (wodurch auch dessen kürzeres T_1 zustande kommt), 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 Alveolarwnde ner 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 durchgefhrten 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 Alveolarwnde 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 kompartimentabhangiges $\Delta\chi$ 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, ΔT_1 - und ΔT_2^* -Differenzkarten aus Messungen mit unterschiedlichen O₂-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 ΔT_1 - und ΔT_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 ΔT_1 als in gesunden Probanden. Dass T_1 in der Lunge nicht nur von der Sauerstoffkonzentration sondern auch von der Gewebezusammensetzung 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 χ . 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 a 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 ΔT_1 - and ΔT_2^* -difference maps at varying O₂-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 is also employs gating, not only the difference maps benefit from image coregistration, but the comparison of the ΔT_1 and ΔT_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 ΔT_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 developement 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 χ . 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 Ganeshan, 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, Coseetta 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 Ganeshan, 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 MomentsGroundbreaking 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](https://doi.org/10.1002/mrm.1910360402). URL: [http://dx.doi.org/10.1002/mrm.1910360402](https://doi.org/10.1002/mrm.1910360402).
- [Hat99a] Hiroto Hatabu, David C. Alsop, John Listerud, Mathieu Bonnet und Warren B. Gefter. „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, | 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<825::AID-MRM2>3.0.CO;2-D](http://dx.doi.org/10.1002/1522-2594(200012)44:6<825::AID-MRM2>3.0.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“, IWPFI 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. Ehses, 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

LITERATURVERZEICHNIS

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. Sedlaczek: „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 molarische 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 Lungengen-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 Universitätsklinikum Heidelberg, für die freundliche Aufnahme dort sowie für die Unterstützung bei den Patientenmessungen.