



NEUE METHODEN ZUR
QUANTITATIVEN KARDIOVASKULÄREN
MR-BILDGEBUNG

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

vorgelegt von
Patrick Winter

aus Würzburg

Würzburg 2018

Eingereicht am 02.07.2018

Bei der Fakultät für Physik und Astronomie

1. Gutachter: Prof. Dr. Peter Jakob
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. Wolfgang Bauer
der Dissertation

Vorsitzender: Prof. Dr. Jens Pflaum

1. Prüfer: Prof. Dr. Peter Jakob
2. Prüfer: Prof. Dr. Dr. Wolfgang Bauer
3. Prüfer: Prof. Dr. Johanna Erdmenger
im Promotionskolloquium

Tag des Promotionskolloquiums: 30.11.2018

Doktorurkunde ausgehändigt am:

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	4
2	NMR Grundlagen	8
2.1	Spinpolarisation im Magnetfeld	8
2.2	Gleichgewichtsmagnetisierung	9
2.3	Spinanregung und Relaxation	10
3	MR-Bildgebung	13
3.1	Schichtselektion	14
3.2	Ortskodierung	15
3.3	Gradientenecho Sequenz	19
3.4	UTE Sequenz	21
3.5	Inversion Recovery Sequenz	25
4	Geschwindigkeitskompensation und -kodierung	27
4.1	Geschwindigkeitskompensation	27
4.2	Bewegungskodierung	28
4.3	Kodierstrategien	30
5	Rekonstruktion	32
5.1	Diskretisierung der Signalgleichung	32
5.2	Das inverse Problem	33
5.3	Gridding	34
5.4	Minimierungsverfahren	36
5.5	Nonuniform Fast Fourier Transform (NUFFT)	36
5.6	Verallgemeinerung	37
6	Methoden zur Bewegungssynchronisation	39
6.1	Triggersignale	39
6.2	Triggermethoden	42
7	Magnetresonanz Tomographen	48
7.1	Bruker Avance 750 WB	48
7.2	Bruker Biospec 70/20	48

Inhaltsverzeichnis

7.3	Siemens Skyra 3T	49
8	Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit	50
8.1	Einleitung	50
8.2	Materialien und Messmethodik	51
8.3	Ergebnisse	62
8.4	Diskussion	64
8.5	Zusammenfassung	70
9	Retrospektive kardiale T_1 Messungen am Mäuseherzen	73
9.1	Einleitung	73
9.2	Materialien und Messmethodik	74
9.3	Ergebnisse	80
9.4	Diskussion	82
9.5	Zusammenfassung	86
9.6	Anhang	87
10	Messungen von Wandschubspannungen im Aortenbogen	91
10.1	Einleitung	91
10.2	Theorie	93
10.3	Materialien und Messmethodik	98
10.4	Ergebnisse	103
10.5	Diskussion	111
10.6	Zusammenfassung	116
11	Angiografie-Messungen mittels 3D UTE Bildgebung	118
11.1	Einleitung	118
11.2	Materialien und Messmethodik	119
11.3	Ergebnisse	120
11.4	Diskussion	121
11.5	Zusammenfassung	123
12	Selbstnavigierte PC- Cine MRT im menschlichen Herzen	128
12.1	Einleitung	128
12.2	Materialien und Messmethodik	128
12.3	Ergebnisse	130
12.4	Diskussion	132
12.5	Zusammenfassung	133
13	Zusammenfassung	136
14	Summary	139

Inhaltsverzeichnis

Literaturverzeichnis	142
Eigene Publikationen	151
Danksagung	156

Kapitel 1

Einleitung

Herzkreislaufkrankungen stellen trotz aller Bemühungen in der medizinischen Forschung eine der häufigsten Todesursachen dar. Für ein besseres Verständnis und für eine bessere Früherkennung dieser Pathologien gewinnen molekular- und zellbiologische Verfahren immer mehr an Bedeutung. Hierbei sind insbesondere genetische Faktoren im Zusammenspiel mit Umwelteinflüssen als mögliche Krankheitsursachen Gegenstand der Forschung. Für die Untersuchung der Funktion menschlicher Gene haben sich in den letzten Jahren verschiedene genetisch modifizierte Mausmodelle etabliert, weil das menschliche Genom hohe Übereinstimmungen mit dem der Maus hat [1] und sich der Einfluss bestimmter Gene unter kontrollierten Bedingungen im Zeitraffer beobachten lässt. Für eine Charakterisierung und Typisierung dieser Modelle ist die Entwicklung verschiedener diagnostischer Verfahren notwendig. Die 1973 von Lauterbur und Mansfield erstmals vorgestellte Magnetresonanztomografie (MRT) [2, 3] hat sich hier als besonders vielversprechend herausgestellt, da sie *in vivo* Messungen ermöglicht, einen hohen Gewebekontrast aufweist und sich die entwickelten Bildgebungsmethoden auch auf die klinische Bildgebung übertragen lassen.

Die geringen Abmessungen der Maus sowie die hohen Herz- und Atemraten (300-600 Schläge bzw. ca 60 Atmungen pro Minute) stellen jedoch hohe Anforderungen an die technische Realisierung der Kleintier-Herzbildgebung. Viele am Menschen entwickelte Bildgebungsmethoden müssen daher für die Bildgebung an der Maus speziell angepasst oder neu entwickelt werden. Der Einsatz schneller Gradientensysteme sowie optimierter Hochfrequenz-Resonatoren ermöglichte die Darstellung muriner Gewebestrukturen bei hoher Zeitauflösung. Durch Verwendung sehr hoher Magnetfeldstärken konnte zudem das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (englisch: signal to noise ratio; kurz: SNR) entscheidend verbessert werden, sodass Ortsauflösungen bis zu $\leq 100 \mu\text{m}$ realisiert werden konnten.

Im Zusammenhang mit der Bildgebung am Kleintier sind im Rahmen dieser Doktorarbeit verschiedene hochaufgelöste Verfahren zur *in vivo* Bestimmung von Morphologie und Funktion des Herzkreislaufsystems entwickelt worden, unter anderem zur Flussbildgebung [4], der quantitativen Erfassung morphologischer Parameter [5, 6] und zur Darstellung des Herz Gefäßbaums [7].

Kapitel 1 Einleitung

Ein Problem der murinen Herzbildgebung ist die Synchronisation der MR Messung mit dem Herzschlag der Maus. Aufgrund der hohen Herzrate sind dynamische Messungen („Cine“) im Herzen im Regelfall nicht in Echtzeit möglich; stattdessen werden die Daten unter Ausnutzung der hohen Periodizität des Herzschlags mit Hilfe eines Steuersignals der Herzbewegung („Trigger Signal“) akquiriert. Diese Art der Datenaufnahme stellt hohe Stabilitätsanforderungen an die Bewegungssynchronisation des Herzschlags. In der humanen Bildgebung wird hierzu meist ein über Elektroden abgeleitetes Elektrokardiogramm (kurz: EKG) Signal verwendet. Eine Triggerung der Messung auf die im Regelfall stark ausgeprägte R-Welle [8] liefert einen definierten Zeitmarker für jede akquirierte Datenzeile. Die Verwendung von EKG Signalen in der Kleintierbildgebung ist jedoch aufgrund der geringen Abmessungen von Maus und Resonatorspule mit einem im Vergleich zum Menschen deutlich höheren Präparationsaufwand verbunden. Zusätzlich wird das EKG Signal in hohen Magnetfeldern ($B_0 \geq 3 T$) häufig durch die im Millisekundenbereich variierenden Bildgebungsgradienten sowie durch die magneto-hydrodynamische Wirkung des Blutflusses gestört [9]. Ein weiteres Problem dieser Datenaufnahme stellen Abweichungen der angenommenen Periodizität des Herzschlags (z.B. aufgrund von Arrhythmien bei pathologischen Mausmodellen) dar, da diese zu einer zeitlichen Inkonsistenz der für die Bildrekonstruktion verwendeten Daten führen können. Zur Vermeidung von zu starken Herzschlagvariationen ist es daher nötig, die Messzeit so kurz wie möglich zu halten.

Eine mögliche Alternative zur EKG-Triggerung stellt die retrospektive Cine Rekonstruktion über die sogenannte Selbst-Navigation dar. Hier macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass in den Signalanteilen mit niedrigen räumlichen Frequenzen in der Nähe des sogenannten k-Raum Zentrums („DC Signal“) vor allem die Bildkontrast-Informationen kodiert sind. Durch wiederholte Messung von Aufnahme-Zeilen bei einer möglichst hohen Wiederholungsrate lassen sich Herz- und Atemsignale aus den zeitlichen Variationen des DC-Signals gewinnen und für eine zeitliche Zuordnung der MR Daten nach der Messung verwenden. Bildgebungs-Sequenzen mit MR-Navigation verwenden häufig einen zusätzlichen Aufnahme-Block zur Akquisition des DC Signals („Navigator-Echo“) [10]. Eine mögliche Verbesserung hierzu stellt die Verwendung radialer Trajektorien da, da hier das DC-Signal mit jeder Zeile ausgelesen wird, sodass auf einen zusätzlichen Aufnahme-Block verzichtet werden kann [11]. Die Selbst-Navigation benötigt keine EKG- und Atemsonden und somit einen deutlich geringeren Präparationsaufwand. Zudem entfallen die bei EKG Signalen beobachteten Störungen durch Gradientenströme. Die retrospektive Bildrekonstruktion bietet weiterhin ein hohes Maß an Flexibilität, weil beispielsweise Arrhythmien durch speziell angepasste Post Processing Algorithmen nachträglich behandelt werden können. In den **Kapiteln 2-7** werden die notwendigen theoretischen Grundlagen für die Selbstnavigation und die retrospektive Bildrekonstruktion dargelegt.

Ein robustes Herzsignal und eine stabile Herzrate sind zum Beispiel für die Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit (englisch: pulse wave velocity; kurz: PWV) in der Mauseorta mit Hilfe von Phasenkontrast (englisch: phase contrast; kurz: PC) - Cine

Kapitel 1 Einleitung

Messungen von Bedeutung [12, 13]. Die PWV ist ein Maß für die Gefäßsteifigkeit und gilt als früher Indikator für eine beginnende Dysfunktion des arteriellen Gefäßes bei Atherosklerose. Für die Bestimmung dieses Parameters wird der dynamische Bereich des Flusspulses während der frühen Systole verwendet, was sehr hohe Anforderungen an die Zeitauflösung und die Konstanz der Herzrate stellt. Zur Verbesserung der Stabilität der Messung wird in **Kapitel 8** eine EKG freie Methode vorgestellt, bei der ein MR Navigationssignal zur retrospektiven Bildrekonstruktion verwendet wird. Durch die Wahl radialer Trajektorien und einer nach dem Nyquist Kriterium [14] unterabgetasteten Datenaufnahme gelingt dabei eine Messzeitreduktion von 50% verglichen zur EKG getriggerten kartesischen Methode.

Ein weiterer wichtiger Parameter der Herzbildgebung ist die longitudinale Relaxationszeit T_1 , aus der sich beispielsweise Informationen über die Morphologie und Perfusion des Herzmuskels gewinnen lassen. Für kardiale T_1 Messungen ist eine stabile Herzschlag-synchronisation essenziell. In **Kapitel 9** wird daher eine Methode vorgestellt, bei der ein DC Signal zur EKG-freien Rekonstruktion von Cines und T_1 Karten in der Maus aus radialen Inversion Recovery Messungen [15] verwendet wird. Die besondere Herausforderung ist bei dieser Anwendung, dass das Navigationssignal mit dem longitudinalen Relaxationsverlauf überlagert ist. Zu diesem Zweck wird daher ein speziell für Inversion Recovery Messungen angepasstes Post Processing Verfahren vorgestellt, mit dem sich die Herz- und Atemsignale vom Signalhintergrund separieren lassen. Mit dieser Methode ist es möglich, T_1 Karten mit einer vergleichbarer Qualität zu Messungen mit externen Trigger Signalen zu erzeugen.

Eine robuste Herzschlag-Synchronisation ist auch für 3D-Flussmessungen im Aortenbogen von essenzieller Bedeutung. Diese sind im Regelfall sehr messzeitintensiv, sodass der Herzschlag über einen langen Zeitraum konstant gehalten werden muss. In **Kapitel 10** werden daher Strategien für beschleunigte 3D-PC-Cine Messungen mit Hilfe von radialen Trajektorien, MR Navigationssignalen und retrospektiver Rekonstruktion vorgestellt. Damit ist die Bestimmung von 3D-Geschwindigkeitsfeldern in einer Messzeit von 35 Minuten möglich. Als mögliche Anwendung wird die Bestimmung von Wandschubspannungen (englisch: wall shear stress; kurz: WSS) im murinen Aortenbogen betrachtet. Die WSS stellt neben der über die PWV bestimmten Gefäßelastizität einen möglichen Parameter zur Früherkennung in der Atherosklerose dar. Sie ist ein Maß für die Reibungskraft des Blutes an der Gefäßwand und stellt eine vektorielle Größe dar, die nur über 3D-Geschwindigkeitsmessungen vollständig betrachtet werden kann. Für eine akkurate Bestimmung dieser Messgröße ist eine möglichst hohe Ortsauflösung erforderlich. Dafür ist es notwendig, Algorithmen zur Korrektur von Off-Resonanz- und Bewegungsartefakten und möglichst akkurates Herz- und Atemgating zu verwenden.

Die retrospektive Cine Rekonstruktion eignet sich auch zur Darstellung kleiner arterieller Gefäße und für Angiografie-Messungen. In **Kapitel 11** werden hierzu zwei verschiedene Verfahren vorgestellt. Zur Reduktion von Fluss- und Bewegungsartefakten werden dabei Bildgebungs-Sequenzen mit ultrakurzen Echozeiten (englisch: ultra

Kapitel 1 Einleitung

short echo time; kurz: UTE) verwendet. Die retrospektive Bildgebungstechnik ermöglicht die 3D-Cine Darstellung der murinen Koronararterien in Messzeiten von weniger als 45 Minuten.

Die Translation von der präklinischen Bildgebung hin zu Anwendungen in der Humanmedizin ist von großer praktischer Bedeutung. Zu diesem Zweck werden zum Abschluss die bisherigen Erfahrungen mit retrospektiver Bildgebung und radialen PC-Cine Sequenzen verwendet, um eine Sequenz zur Flussbildgebung am Ganzkörper-MRT im Menschen zu entwickeln. Erste Ergebnisse von Probandenmessungen sind in Kapitel **Kapitel 12** vorgestellt.

Kapitel 2

NMR Grundlagen

2.1 Spinpolarisation im Magnetfeld

Die theoretische Grundlage für eine Betrachtung der Magnet Resonanz (MR) ist die Definition des magnetischen Kernspin-Moments $\vec{\mu}$,

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

Hierbei ist \vec{I} der als Spin bezeichnete Eigendrehimpuls des Kerns. Die Proportionalitätskonstante γ ist das kernspezifische gyromagnetische Verhältnis,

$$\gamma = \frac{g\mu_k}{\hbar}. \quad (2.2)$$

Dieses ist durch den Landé-Faktor g und dem Kernmagneton $\mu_k = \frac{e\hbar}{2m_k}$ mit der Kernmasse m_k und dem Planck'schen Wirkungsquantum $\hbar = \frac{h}{2\pi}$ (mit $h = 6,63 \cdot 10^{-34}$ Js) verknüpft. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Messungen wurden ausschließlich an Protonen (1H) durchgeführt, welche mit $\gamma_{^1H} = 2\pi \cdot 42,58 \frac{\text{MHz}}{\text{T}}$ [16] eines der stärksten gyromagnetischen Verhältnisse aller Atomkerne besitzen.

Nach den Gesetzen der Quantenmechanik besitzt ein Kernspin keine kontinuierlichen Werte, sondern ist im Betrag und in seiner Richtung quantisiert. Es lassen sich die sogenannten Spin Eigenwertgleichungen für das Betragsquadrat und die z -Komponente aufstellen [17]:

$$\begin{aligned} \vec{I}^2 |\phi_{I,m}\rangle &= \hbar^2 I(I+1) |\phi_{I,m}\rangle \\ I_z |\phi_{I,m}\rangle &= \hbar m |\phi_{I,m}\rangle, \quad m = -I, -I+1, \dots, I-1, I \end{aligned} \quad (2.3)$$

Die $\phi_{I,m}$ sind Eigenfunktionen des Spins mit den dazu gehörigen Drehimpulsquantenzahlen I und m . Da zu einer vorgegebenen Spinquantenzahl I jeweils $2I+1$ Energiezustände existieren, wird das System als $2I+1$ fach „entartet“ bezeichnet.

Kapitel 2 NMR Grundlagen

Setzt man den Spin einem homogenen statischen Magnetfeld $\vec{B}_0 = B_0 \hat{e}_z$ aus, wechselwirkt dieser mit dem Feld. Dadurch wird die Entartung aufgehoben und die Energieniveaus des Spins verschieben sich um einen zur Feldstärke proportionalen Term:

$$E_m = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = -\mu_z B_0 = -\gamma \hbar m B_0 \quad (2.4)$$

Dabei bezeichnet $\vec{\mu}$ den Vektor und μ_z die parallel zum B_0 Feld ausgerichtete Komponente des magnetischen Moments eines Spins. Für das Proton (1H) gilt $I = \frac{1}{2}$, wodurch sich für die Energieniveaus der Kernspins zwei verschiedene Einstellungsmöglichkeiten entsprechend ihrer Ausrichtung in Richtung (\uparrow , $m = +\frac{1}{2}$) und entgegen des Feldes (\downarrow , $m = -\frac{1}{2}$) ergeben:

$$E_{\uparrow} = -\gamma \frac{\hbar}{2} B_0, \quad E_{\downarrow} = \gamma \frac{\hbar}{2} B_0 \quad (2.5)$$

Für die Energiedifferenz ΔE zwischen beiden Niveaus findet man:

$$\Delta E = \hbar \gamma B_0 := \hbar \omega_0, \quad (2.6)$$

wobei $\omega_0 := \gamma B_0$ als Larmor- oder Resonanzfrequenz bezeichnet wird.

2.2 Gleichgewichtsmagnetisierung

In der Kernspinresonanz wird stets ein Ensemble mit einer sehr großen Anzahl an Spins betrachtet. Da in diesem Fall das Ehrenfest-Theorem gültig ist [18] kann auf eine quantenmechanische Betrachtung verzichtet und das Phänomen klassisch behandelt werden.

Gemäß der Statistischen Physik gibt die Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 den räumlichen Mittelwert aller magnetischen Momente μ_z eines Spin Ensembles im thermodynamischen Gleichgewicht an. Die Magnetisierung ist in Richtung des angelegten B_0 Feldes orientiert und lässt sich für Protonen mit Hilfe der Boltzmann-Statistik anhand der beiden möglichen Spinzustände (2.5) im 2-Niveau-Modell klassisch herleiten. Dabei ergibt sich folgender Zusammenhang zwischen M_0 , der absoluten Temperatur T sowie der Feldstärke B_0 [19]:

$$M_0 := \frac{N}{V} \langle \mu_z \rangle := \gamma \hbar \varrho \frac{\sum_{m=-\frac{1}{2}}^{+\frac{1}{2}} \left[m e^{m \frac{\Delta E}{k_B T}} \right]}{\sum_{m=-\frac{1}{2}}^{+\frac{1}{2}} \left[e^{m \frac{\Delta E}{k_B T}} \right]} \stackrel{\frac{\Delta E}{k_B T} \ll 1}{\approx} \varrho \frac{\gamma^2 \hbar^2}{4 k_B T} B_0 \quad (2.7)$$

Dabei bezeichnet $\varrho = \frac{N}{V}$ die Spindichte in der untersuchten Probe und k_B die Boltzmann-Konstante. Gleichung 2.7 ist in guter Näherung gültig, da die Energiedifferenz ΔE bei den verwendeten Feldstärken (3T-17,6T) und bei Raumtemperatur (ca 300 K) sehr

viel kleiner ist als die thermische Energie. Aus Gleichung 2.7 ist ersichtlich dass nur ein geringer Teil des Spin Ensembles an der Kernspinresonanz beteiligt ist. Die Gleichgewichtsmagnetisierung M_0 ist somit direkt proportional zum angelegten B_0 Feld, also der Feldstärke des verwendeten MR-Systems.

2.3 Spinanregung und Relaxation

Die Dynamik der Kernspinresonanz lässt sich mit Hilfe der von F. Bloch aufgestellten Gleichungen [20] klassisch beschreiben.

Für den Zeitverlauf der Magnetisierung $\vec{M}(\vec{r}, t)$ im Magnetfeld findet man durch einen Kräfte Ansatz:

$$\frac{d}{dt}\vec{M}(\vec{r}, t) = \gamma \left[\vec{M}(\vec{r}, t) \times \vec{B}(\vec{r}, t) \right] \quad (2.8)$$

Wirkt lediglich ein homogenes Magnetfeld in z-Richtung, $\vec{B}(r, t) = B_0 \hat{e}_z$, ergibt sich aus Gleichung 2.8 eine Präzession der Magnetisierung $\vec{M}(\vec{r}, t)$ um die z-Achse. Für die Magnetisierung ergibt sich in diesem Fall im zeitlichen Mittel effektiv nur ein longitudinaler Anteil in z-Richtung, $M_z = M_0$.

Wird über eine Sendespule senkrecht zu \vec{B}_0 ein hochfrequentes linear polarisiertes (HF-) Wechselfeld $\vec{B}_1(t)$ mit der Amplitude B_1 und der Resonanzfrequenz $\omega_0 = \gamma B_0$ (siehe Gleichung 2.6) in die Probe eingestrahlt, lassen sich Übergänge zwischen den Spin Niveaus induzieren, wodurch die Magnetisierung aus ihrer Gleichgewichtslage ausgelenkt wird. Der Auslenkungswinkel α der Magnetisierung relativ zur z-Achse ist dabei abhängig von der Pulsdauer t und der Amplitude B_1 des angelegten HF-Feldes:

$$\alpha(t, B_1) = \gamma \int_0^t B_1(t') dt', \quad (2.9)$$

Durch die Auslenkung verringert sich der longitudinale Anteil der Magnetisierung M_z , während sich in der x-y Ebene eine transversale Magnetisierung M_T aufbaut. Die longitudinalen und transversalen Komponenten kehren anschließend jedoch wieder zurück in ihren Anfangszustand, wobei ihre Dynamik durch charakteristische Relaxationsprozesse beschrieben wird:

T_1 -Relaxation

Die T_1 -Relaxation bezeichnet die Zurückgewinnung longitudinaler Magnetisierung M_z nach erfolgter HF-Anregung zurück zum Anfangswert M_0 . Der ursächliche Mechanismus wird als „Spin-Gitter“-Wechselwirkung bezeichnet. Sie beschreibt den Energieaustausch einzelner Spins mit einem thermodynamischen Wärmebad, dem sogenannten „Gitter“. Moleküle in der Umgebung eines Spins besitzen aufgrund ihrer Struktur

starke Dipolfelder. Da sie durch die Brown'sche Molekularbewegung zusätzlich starke Rotations- und Translationsbewegungen aufweisen, erzeugt die Umgebung des Spins stark fluktuierende Magnetfelder, die Übergänge zwischen den Spin Niveaus induzieren können. Über einen durch die charakteristische Relaxationszeit T_1 vorgegebenen Zeitraum gehen die angeregten Spins deswegen wieder in das Ursprungsniveau über. Die longitudinale Magnetisierung M_z nähert sich dabei exponentiell wieder ihrem Anfangszustand M_0 [20]:

$$M_z(t) = M_z(0)e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0 \left[1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \right] \quad (2.10)$$

$M_z(0)$ ist der Anfangswert der longitudinalen Magnetisierung und wird durch den zuvor eingestrahlten HF-Anregungspuls festgelegt. Beträgt der Flipwinkel α (2.9) beispielsweise genau 180° gilt $M_z(0) = -M_0$ und man spricht von einer „Invertierung“ der Magnetisierung. Die Relaxationszeit T_1 ist stark feldstärkeabhängig und wird maßgeblich durch die Beweglichkeit der Moleküle in ihrer Umgebung vorgegeben. Bei großer Beweglichkeit ist die Wechselwirkungszeit zwischen den Spins und ihrer Umgebung sehr kurz, sodass ein geringerer Einfluss lokaler Magnetfeldfluktuationen zu beobachten ist. In Flüssigkeiten wie Wasser mit hoher Beweglichkeit liegt T_1 daher beispielsweise im Bereich von Sekunden.

T_2 -Relaxation

Als T_2 -Relaxation bezeichnet man den Zerfall der transversalen Magnetisierung M_T nach erfolgter HF-Puls Anregung. Die Dynamik zeigt dabei ein exponentielles Verhalten, das durch die Zerfallskonstante T_2 bestimmt wird:

$$\vec{M}_T(t) = \vec{M}_T(0)e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.11)$$

Der zugrunde liegende Mechanismus wird als „Spin-Spin“-Wechselwirkung bezeichnet. Er bezeichnet den Energieaustausch einzelner Spins untereinander. Aufgrund der lokal wirkenden Dipolfelder benachbarter Spins erfährt jeder Spin ein leicht vom Hauptfeld verschiedenes Magnetfeld. Da somit jeder Spin mit einer minimal verschiedenen Resonanzfrequenz um die Drehachse präzediert findet bereits unmittelbar nach der Anregung eine Auffächerung der Spins, also eine Dephasierung, statt, wodurch die transversale Komponente der Magnetisierung zerfällt. Die charakteristische Zeitkonstante des Zerfalls ist die sogenannte T_2 -Relaxationszeit, die durch die Korrelationszeit einzelner Spins untereinander vorgegeben ist. In Flüssigkeiten ergeben sich somit T_2 Zeiten im Bereich einiger ms, während diese in Festkörpern aufgrund der stark eingeschränkten Beweglichkeit und somit viel größeren Korrelationszeit auf wenige μ s reduziert sein kann.

T_2^* -Relaxation

Da ein perfekt homogenes Magnetfeld B_0 praktisch nicht realisierbar ist, ist zusätzlich zu den oben genannten ein weiterer Relaxationseffekt zu berücksichtigen. Aufgrund globaler Feldinhomogenitäten sowie lokalen Suszeptibilitätsunterschieden präzedieren die Spins mit unterschiedlichen effektiven Larmorfrequenzen $\omega_{eff} = \omega_0 + \gamma\Delta B = \omega_0 + \Delta\omega$, wobei ΔB die lokalen Abweichungen der Feldstärke vom B_0 -Feld bezeichnet. Das je nach Feldstärke unterschiedliche Präzessionsverhalten führt zu einem weiteren Dephasierungsverhalten, sodass die transversale Komponente der Magnetisierung noch schneller zerfällt. Es lässt sich eine effektive Zeitkonstante T_2^* definieren, die diese zusätzliche Dephasierung beschreibt [19]:

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

Dabei bezeichnet $T_2' = \frac{2\pi}{\Delta\omega}$ die zusätzliche Zeitkonstante, die den Signalzerfall aufgrund der Feldinhomogenitäten berücksichtigt. Ihr Einfluss ist um so größer je stärker das angelegte B_0 Feld ist und ist in Materialien mit starken Suszeptibilitätssprüngen, wie z.B. Lungengewebe oder Pflanzen, besonders dominant.

Kapitel 3

MR-Bildgebung

Im MR Experiment wird mit Hilfe von Empfangsspulen ein Spannungssignal detektiert, welches aufgrund des nach der HF-Anregung stattfindenden Zerfalls der transversalen Magnetisierung induziert wird. Bei freier Relaxation wird dabei ein mit T_2^* abklingender Signalverlauf gemessen, welcher auch als Free Induction Decay (FID) bezeichnet wird.

In der bisherigen Messkonfiguration erfolgt die Spinanregung und Signaldetektion über den gesamten Sensitivitätsbereich der Sende- bzw. Empfangsspule. Für eine ortsauflösende Detektion der Spin-Information wird in der MR-Tomographie (kurz: MRT) die spektrale Information des MR-Signals ausgenutzt. Dies wird über drei orthogonale Magnetfeldgradienten realisiert, die mit Hilfe zusätzlicher Spulen erzeugt werden. Die Gradienten sind im Idealfall in allen drei Richtungen über den untersuchten Messbereich konstant und erzeugen eine lineare Modulation der Larmorfrequenz, dank der sich jeder Spin räumlich zuordnen lässt. Bei Vernachlässigung der orthogonal zu B_0 orientierten Komponenten und ausschließlicher Verwendung der z-Komponenten des Gradientenfeldes ergibt sich:

$$\omega_0(x, y, z) = \gamma \left[B_0 + \frac{\partial B}{\partial x} x + \frac{\partial B}{\partial y} y + \frac{\partial B}{\partial z} z \right] := \gamma [B_0 + G_x x + G_y y + G_z z] \quad (3.1)$$

Mittels geeigneter Überlagerung der drei Magnetfeldgradienten lässt sich die Spininformation in beliebiger Orientierung kodieren, wobei die verwendeten Gradientenstärken typischerweise im Bereich einiger 10 mT/m bis zu 1 T/m liegen. Die zeitliche Abfolge von Gradienten- und HF- Anregungspulsen wird als „Pulssequenz“ bezeichnet und ermöglicht die Erzeugung von Bildern der Spinverteilung im untersuchten Volumen. Die einzelnen Schritte der Bildkodierung werden in den folgenden Abschnitten behandelt.

3.1 Schichtselektion

Für die 2D-Bildgebung wird innerhalb der Probe eine dünne Schicht angeregt. Dies geschieht über einen sogenannten Schichtselektionsgradienten G_s , der für eine Schaltzeit τ in Richtung der Flächennormalen der Schicht zeitgleich zum Anregungspuls geschaltet wird (siehe Abbildung 3.1(a)). Erfolgt die Schichtanregung beispielsweise in z -Richtung¹, ergibt sich für die ortsabhängige Larmorfrequenz:

$$\omega_0(z) = \gamma [B_0 + G_s z] \quad (3.2)$$

Durch den zusätzlichen Gradienten erfüllt nur noch eine Schicht der Dicke Δz innerhalb der Probe die Resonanzbedingung (siehe Abbildung 3.1(b)), wodurch sich das Problem der räumlichen Zuordnung der Kernspins auf zwei Dimensionen reduziert. Die Schichtdicke wird dabei vorgegeben durch die Frequenzbandbreite $\Delta\nu$ des HF

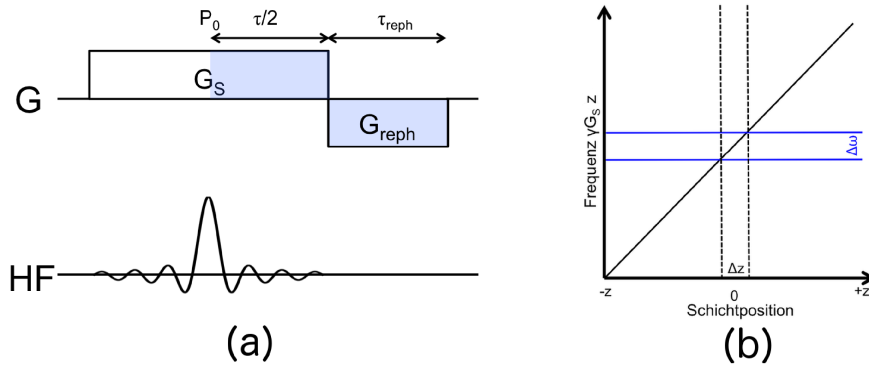


Abbildung 3.1: (a) Schichtauswahlgradient G_s , Rephasiergradient G_{reph} und Anregungspuls. (b) Durch Anlegen eines Gradienten in z -Richtung wird die Resonanzfrequenz linear von der Position z abhängig: $\omega(z) = \gamma G_s \cdot z$. Wird ein Anregungspuls der Anregungsbandbreite $\Delta\omega$ eingestrahlt (blau) erfüllt eine Schicht der Dicke Δz (gestrichelte Linien) die Resonanzbedingung.

Anregungspulses und die Stärke G_s des Schichtselektionsgradienten:

$$\Delta z = \frac{2\pi\Delta\nu}{G_s} \quad (3.3)$$

Da der Schichtselektionsgradient eine Dephasierung der Spins bewirkt, wird anschließend ein sogenannter Schichtrephasiergradient für eine Schaltzeit τ_{reph} geschaltet (Abbildung 3.1(a)). Dieser kompensiert die Fläche des zwischen der Pulsmitte P_0 und

¹Dies wird auch als axiale oder transversale Schicht bezeichnet.

abschalten aktiven Gradienten:

$$\int_{\tau_{reph}} G_{reph} dt = - \int_{P_0}^{P_0 + \tau/2} G_s(t) dt \quad (3.4)$$

3.2 Ortskodierung

Für ein näheres Verständnis der Bildkodierung ist im Folgenden eine genauere Betrachtung des MR-Signals hilfreich. In einem mit der Magnetisierung rotierenden Koordinatensystem entspricht das in die Empfangsspule induzierte Signal dem Volumenintegral über die effektive Spindichte $\varrho(\vec{r})$:

$$S(t) = \int_V \varrho(\vec{r}) e^{-i\phi(\vec{r}, t)} d\vec{r} \quad (3.5)$$

Dabei entspricht $\phi(\vec{r}, t)$ der durch Magnetfeldgradienten zusätzlich aufgeprägten Phase:

$$\phi(\vec{r}, t) = \gamma \vec{r} \int_0^t \vec{G}(\vec{r}, t') dt' \quad (3.6)$$

Mit der Abkürzung $\vec{k}(\vec{r}, t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(\vec{r}, t') dt'$ lässt sich Gleichung 3.5 umformulieren zu:

$$S(t) = \int_V \varrho(\vec{r}, t) e^{-i\vec{k}(\vec{r}, t) \cdot \vec{r}} d\vec{r} \quad (3.7)$$

Im zweidimensionalen Fall ergibt sich für die Signalgleichung:

$$S(t) = \int \int \varrho(x, y, t) e^{-i[k_x(t)x + k_y(t)y]} dx dy \quad (3.8)$$

Gleichung 3.8 entspricht in ihrer Form einer 2D-Fouriertransformation. Der Vektor $\vec{k}(t) = \begin{pmatrix} k_x(t) \\ k_y(t) \end{pmatrix}$ beschreibt die über die Gradienten gesteuerte Kodierung des MR-Signals im Frequenzraum, dem sogenannten „k-Raum“, und wird deswegen auch als „Trajektorie“ bezeichnet. Seit der Entdeckung der MRT wurden verschiedene Trajektorienformen für spezifische Anwendungen realisiert. Im folgenden Abschnitt werden die zwei für diese Arbeit relevanten, die kartesische und radiale (Abbildung 3.2), vorgestellt.

Kartesische Bildgebung

Bei der kartesischen Ortskodierung (Abbildung 3.2a) wird die k-Raum Information zeilenweise akquiriert. Zum Kodieren einer k-Raum Zeile wird nach der Schichtan-

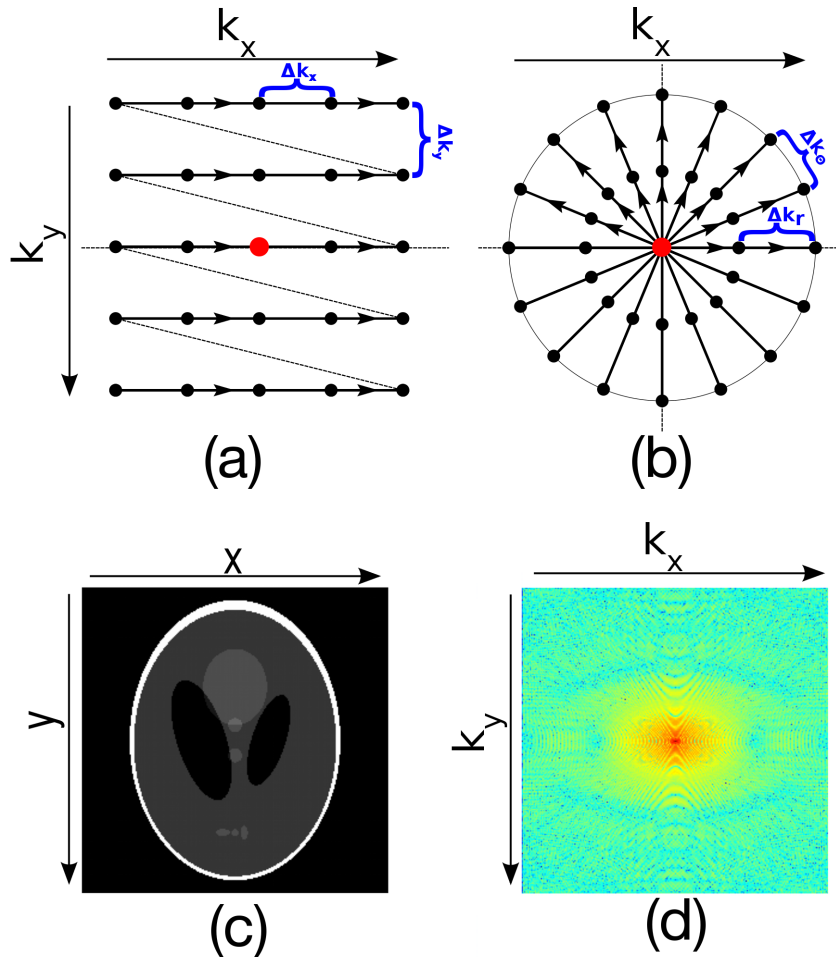


Abbildung 3.2: Übersicht über die zwei gängigsten Trajektorien zur Abtastung des k -Raums in der MR-Bildgebung. (a) Kartesische Trajektorie: Hier wird der k -Raum in Zeilen abgetastet (die Pfeile markieren die Ausleserichtung). Dabei wird das k -Raum Zentrum (rot) mit der größten Signalintensität genau einmal durchlaufen. (b) Radiale Trajektorie: In diesem Schema erfolgt die Abtastung über radiale Speicher. Dabei wird das k -Raum Zentrum mit jeder Speicher durchlaufen. (c) Untersuchtes Objekt im Ortsraum. (d) Intensitätsverteilung des Signals im k -Raum. Die Signalverteilung ist mit (c) über eine 2D-Fouriertransformation verknüpft. Gut erkennbar ist die hohe Signalenergie im k -Raum Zentrum.

regung ein sogenannter Auslesegradient entlang der Frequenzkodierrichtung (k_x) geschaltet². Gleichzeitig wird über die Empfangsspule und mit Hilfe eines Analog-Digital-Converters (ADC) ein durch Spin-Rephasierung verursachtes Signalecho aufgezeichnet. Die Kodierung in k_y -Richtung erfolgt durch den sogenannten Phasenkodiergradienten G_p , der für eine Schaltdauer τ_p vor der Akquisition geschaltet wird. Dieser ermöglicht die Aufprägung einer ortsabhängigen Phase. Über Variation von G_p lässt sich somit der k-Raum zeilenweise kodieren.

Das kartesische Abtastschema ist nach wie vor die in der MRT am häufigsten verwendete Trajektorie, da sie aufgrund der homogenen Verteilung der Abtastpunkte im k-Raum besonders effektiv ist und eine sehr schnelle Bildrekonstruktion mit Hilfe der sogenannten Fast Fourier Transformation (FFT) [21] ermöglicht. Da das Auslesen der Signalinformation stets in nur einer Richtung erfolgt erweist sich die kartesische Trajektorie außerdem als besonders robust gegen B_0 Inhomogenitäten und Fehlern bei der zeitlichen Synchronisation der Kodiergradienten. Aufgrund der Kodierung der Signalinformation in Zeilen ist die kartesische Trajektorie jedoch sehr anfällig für periodische Bewegungen, wie zum Beispiel durch den Herzschlag und der Atmung. Treten Bewegungen oder Fluss während der Phasenkodierung auf, erscheinen Kopien des Objektes im Sichtfeld (englisch: field of view; kurz: FOV) entlang der Phasenkodierrichtung (sogenannte „Ghosting“ Artefakte), die die Bildqualität stark beeinträchtigen können. Aufgrund der periodischen Abtastung erweist sich das klassische kartesische Schema (ohne parallele Bildgebung) zudem für beschleunigte Messungen als weniger geeignet. Misst man etwa für eine Zeitersparnis von 50% nur jede zweite Kodierzeile führt dies aufgrund des Nyquist- Abtast Kriteriums [14] zu einer Halbierung des effektiv messbaren FOV in Phasenkodierrichtung. Ist das reduzierte FOV kleiner als das zu untersuchende Objekt führt dies zu Einfaltungsartefakten, die die Bildqualität massiv verschlechtern können.

Radiale Bildgebung

In der radialen Ortskodierung wird der k-Raum über einen Frequenzkodiergradienten abgetastet, der nach jeder Akquisition um den Winkel $\Delta\theta$ in der k_x - k_y -Ebene gedreht wird. Dabei ergibt sich ein kreissymmetrisches Abtastschema, in dem das Signal entlang von Speichen kodiert wird (Abbildung 3.2b). In der Praxis lässt sich dieses Abtastschema durch zwei zueinander orthogonal stehende Gradienten realisieren, die für eine Kodierung zeitgleich geschaltet werden und deren Amplitude bei jedem Auslesen um den Faktor $\cos(\Delta\theta)$ bzw. $\sin(\Delta\theta)$ moduliert wird.

Durch Wahl des Winkelabstandes $\Delta\theta$ lassen sich verschiedene radiale Abtastformen

²Die Frequenzkodierrichtung k_x wird häufig auch als logische x- oder einfach x- Richtung bezeichnet. Sie ist über die Drehmatrix \mathbf{R} mit den Gradienten verknüpft und ergibt sich aus der Überlagerung der drei Gradientenfelder. Dies gilt analog für die senkrecht dazu stehende Phasenkodierrichtung k_y .

Kapitel 3 MR-Bildgebung

realisieren. Besonders leicht lässt sich dabei ein gleichmäßiger Winkelabstand (z.B. $\Delta\theta = 360/N_{\text{Proj}}$ oder $\Delta\theta = 180/N_{\text{Proj}}$) implementieren, da durch die verhältnismäßig kleinen Winkelabstände der störende Einfluss durch Gradientenwirbelströme minimiert werden kann.

Für dynamische Aufnahmen eignen sich dagegen quasizufällige Verteilungen aufgrund ihrer zeitlichen Inkohärenz besser. Ein Beispiel hierfür ist der sogenannte „Goldene Winkel“ der sich aus dem Goldenen Verhältnis Φ ergibt [22].

$$\Delta\theta = \frac{180^\circ}{\Phi} = \frac{360^\circ}{1 + \sqrt{5}} \approx 111,25^\circ \quad (3.9)$$

Die Erweiterung der radialen Trajektorie auf eine dreidimensionale Kodierung ist nahelegend. Hier müssen die orthogonal zueinander stehenden x -, y - und z - Gradienten so geschaltet werden, dass die k-Raum Punkte in Kugelkoordinaten (r , θ und ϕ) abgetastet werden (siehe Abbildung 3.5(b)).

Im Unterschied zur kartesischen Kodierung nimmt bei der radialen Trajektorie die Abtastdichte nach innen zu, sodass das Innere des k-Raums, in dem sich ein Großteil der Signalenergie befindet (Abbildung 3.2d) stark überabgetastet ist. Insbesondere das k-Raum Zentrum ($\vec{k} = 0$) stellt dabei einen Sonderfall dar, da dieses mit jeder Speiche ausgelesen wird, während es bei kartesischer Bildgebung nur mit einer k-Raum Zeile kodiert wird. Durch diese Überabtastung ist die radiale Trajektorie intrinsisch robuster gegen Bewegungs- und Flussartefakte, da eine Fehlabtastung des k-Raum Zentrums aufgrund von periodischer Bewegungen durch den starken Mittelungseffekt weniger stark ins Gewicht fällt als bei kartesischer Bildgebung und sich vor allem durch inkohärente Streifenartefakte im rekonstruierten Bild bemerkbar macht. Ähnlich inkohärente Artefakte treten bei einer Verletzung des Nyquist Kriteriums auf, etwa bei einer Halbierung der für die radiale Abtastung benötigten Speichen, sodass sich radiale Messungen auch ohne spezielle Postprocessing-Verfahren beschleunigen lassen. Das radiale Abtastschema erfordert ein synchronisiertes Zusammenspiel zwischen den orthogonal zueinander stehenden Ortskodier-Gradienten und ist daher empfindlich auf Fehler in der zeitlichen Abstimmung, etwa durch Verzögerungen beim Einschaltverhalten der Gradienten. Auch bei B_0 Inhomogenitäten erweist sich die radiale Trajektorie als störanfälliger, da lokale B_0 -Gradienten zu Abweichungen der Trajektorie und somit zu Fehlmessungen des k-Raum Signals führen können. Da jede Speiche einen gleich stark gewichteten Informationsgehalt sowie das k-Raum Zentrum enthält, erweist sich die radiale Trajektorie jedoch als besonders geeignet für dynamische Messungen mit Hilfe sogenannter „Sliding Window“ Rekonstruktionen und für die Akquisition von MR-Navigationssignalen.

3.3 Gradientenecho Sequenz

Für die in dieser Arbeit vorgestellten Experimente wurden hauptsächlich Gradientenecho Sequenzen verwendet. Eine Gradientenecho Messung beginnt im 1D-Fall mit einer Schichtanregung mit Hilfe eines B_1 Anregungspulses (Abbildung 3.3 (1)) und dem Schichtauswahlgradienten (siehe Kapitel 8.1). Unmittelbar nach der Schichtanregung besitzen alle angeregten Spins dieselbe Phase und sind daher dem k-Raum Zentrum zuzuordnen. Durch einen in Frequenzkodierichtung geschalteten Gradienten (Abbildung 3.3 (2)) werden die Spins zunächst dephasiert. Anschließend wird ein sogenannter Auslesegradient mit entgegengesetzter Amplitude und zeitgleich der Empfänger zur Signalakquirierung gestartet (Abbildung 3.3 (3)). Aufgrund der Linearität des Lesegradienten entsteht eine lineare Abhängigkeit der Resonanzfrequenz vom Abstand zum Zentrum des Gradientensystems, sodass sich jeder Spin räumlich über die Frequenz zuordnen lässt. Die Signalabtastung erfolgt diskret mit der sogenannten Abtastbandbreite BW, die durch das Zeitintervall Δt zwischen zwei Messpunkten vorgegeben ist:

$$BW = \frac{1}{\Delta t} \quad (3.10)$$

Der Auslesegradient bewirkt eine Umkehr der Phasen zurück in den Ausgangszustand. Nach der sogenannten Echozeit, $t = t_E$, entspricht das Moment des Auslesegradienten G_{Read} genau dem entgegengesetzten Moment des Dephasiergradienten G_{Deph} :

$$\int_0^{t_E} G(t) dt = \int_0^{t_E} [G_{\text{Deph}}(t) + G_{\text{Read}}(t)] dt = 0 \quad (3.11)$$

Genau zu diesem Zeitpunkt besitzen alle Spins wieder dieselbe Phase wie vor der Dephasierung und ein phasenkohärentes Echo („Gradientenecho“) entsteht.

Die Stärke des gemessenen Gradientenecho Signals ist vom Flipwinkel abhängig und maximal für $\alpha = 90^\circ$. Da bei einer solchen Anregung die longitudinale T_1 Relaxation des Systems zurück ins thermische Gleichgewicht sehr lange dauert, ist die benötigte Zeitdauer TR zwischen zwei Anregungen sehr groß. Zur Verkürzung der Messzeit wurde daher von A. Haase und J. Frahm die „Fast Low Angle Shot“ (FLASH) Methode entwickelt [23]. Die FLASH Sequenz ist eine Gradientenecho Sequenz, bei der durch sogenannte Spoiler Gradienten die Spins nach der Akquisition wieder dephasiert werden. Anstelle eines großen Flipwinkels verwendet diese Methode Anregungspulse mit kleinen Flipwinkeln, die in sehr kurzer Zeit repetiert werden ($TR \ll T_{1, \text{Wasser}}$). Damit ist die Untersuchung dynamischer Prozesse durch sogenannte Cine-Aufnahmen möglich. Nach kurzer Zeit stellt sich ein dynamisches Gleichgewicht (englisch: steady state) der longitudinalen Magnetisierung ein, das über beliebig lange Messzeiten konstant gehalten werden kann. Das maximale Signal wird bei gegebenen TR beim sogenannten Ernst-Winkel erreicht [19]:

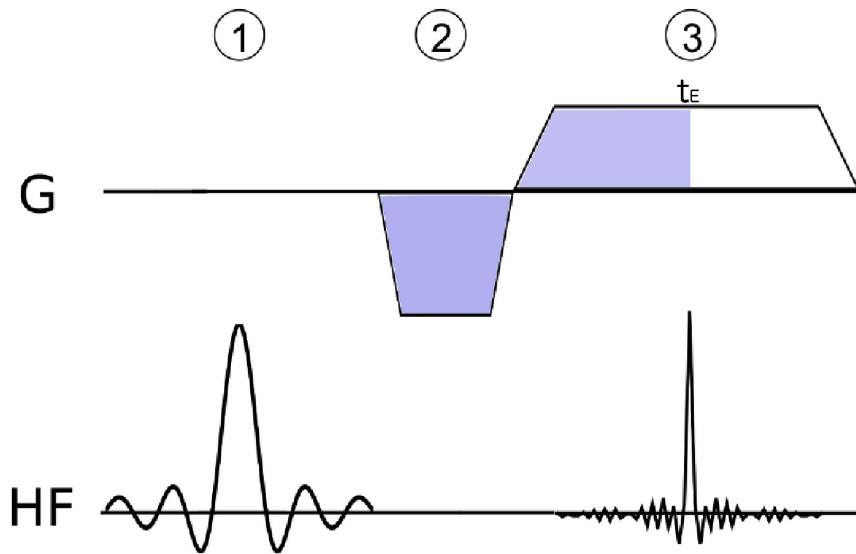


Abbildung 3.3: Pulsprogramm einer Gradientenecho-Sequenz. Nach der HF Puls Anregung ((1), hier ohne Schichtauswahlgradienten dargestellt), wird ein Dephasiergradient in Frequenzkodierrichtung eingestrahlt (2). Die Frequenzkodierung erfolgt mit einem Auslesegradienten mit entgegengesetzter Amplitude (3). Bei der Echozeit $t = t_E$ entspricht die Fläche unter dem Auslesegradienten (blau) der Fläche des Dephasiergradienten und ein Echosignal entsteht.

$$\alpha_E = \cos^{-1}(\text{TR}/T_1) \quad (3.12)$$

Vor der Akquisition wird häufig eine Reihe sogenannter Dummy Pulse eingestrahlt, um die Magnetisierung vor der Messung ins dynamische Gleichgewicht zu bringen.

3.4 UTE Sequenz

Viele Substanzen wie Festkörper, Knochen oder Menisci zeichnen sich durch sehr kurze T_2 Zeiten (siehe Kapitel 2.3) aus und sind daher mit herkömmlicher Gradientenecho-Bildgebung nicht detektierbar oder nur indirekt darstellbar (siehe Abbildung 3.4) [24]. Zusätzlich können T_2^* Effekte (z.B. im Lungengewebe [25]) und turbulenter Fluss [26] zu einem stark verkürzten Signalzerfall führen.

Für eine Detektion von Signalkomponenten mit kurzen Zerfallszeiten wurde unter anderem die sogenannte UTE-Sequenz (englisch: ultrashort echo time) entwickelt. Bei der UTE wird das Signal des freien Induktionszerfalls (FID) unmittelbar nach der HF Puls - Anregung ausgelesen. Um dies zu erreichen, wird auf die bei Gradientenecho-Sequenzen benötigten Dephasierer verzichtet und die Akquisition kurz vor dem Einschalten des Auslesegradienten gestartet (Abbildung 3.5(a)). Bei 3D-UTE Messungen erfolgt die Anregung typischerweise global mit einem sehr kurzen Blockpuls (z.B. $p = 10 \mu\text{s}$) mit hoher Anregungsbandbreite (z.B. $\delta\omega = 64 \text{ kHz}$). Im Gegensatz dazu wird bei einer schichtselektiven UTE ein Puls mit niedrigerer Anregungsbandbreite (z.B. ein Gauss Puls) und ein Schichtselektionsgradient vor der Datenakquirierung ausgespielt, wodurch sich eine effektive Echozeit von ca. 0,6 ms (am 7 T BioSpec) ergibt. Echozeiten $< 0,5 \text{ ms}$ sind bei schichtselektiven UTE Sequenzen durch Verwendung halber HF Pulse möglich [27]. Um die k-Raum Daten möglichst schnell abtasten zu können, werden radiale 3D-Trajektorien (Abbildung 3.5(b)) und sehr hohe Abtastbandbreiten (z.B. $\text{BW}=200 \text{ kHz}$) verwendet. Die Datenabtastung findet dabei aufgrund des vorgezogenen Akquisitionsfensters bereits während des Einschaltens des Auslesegradienten statt. Da der Gradient während des Einschaltvorgangs noch nicht zeitlich konstant ist, erfolgt die Abtastung der inneren k-Raum Punkte nicht linear. Um Rekonstruktionsartefakte zu vermeiden ist es daher erforderlich, durch zusätzliche Trajektorie-Messungen das Einschaltverhalten sowie Einschwingvorgänge zu bestimmen. Methoden zur Trajektorie-Messung sind in der Literatur beschrieben [28]. Abbildung 3.6(a) zeigt eine beispielhafte Messung der k-Raum Positionen, $k_{x,y,z}(t) = \int G_{x,y,z}(t)dt$ für das 7 T BioSpec. Nach einer Totzeit von ca. $50 \mu\text{s}$ setzt ein quadratischer Anstieg ein, der nach ca. $110 \mu\text{s}$ in einen linearen Verlauf übergeht. Es zeigt sich ein deutlich abweichendes Verhalten zwischen dem Z- und dem X- und Y- Gradienten, welches auf die unterschiedliche Bauweise der Gradientenspulen zurückzuführen ist (Abbildung 3.6(b)).

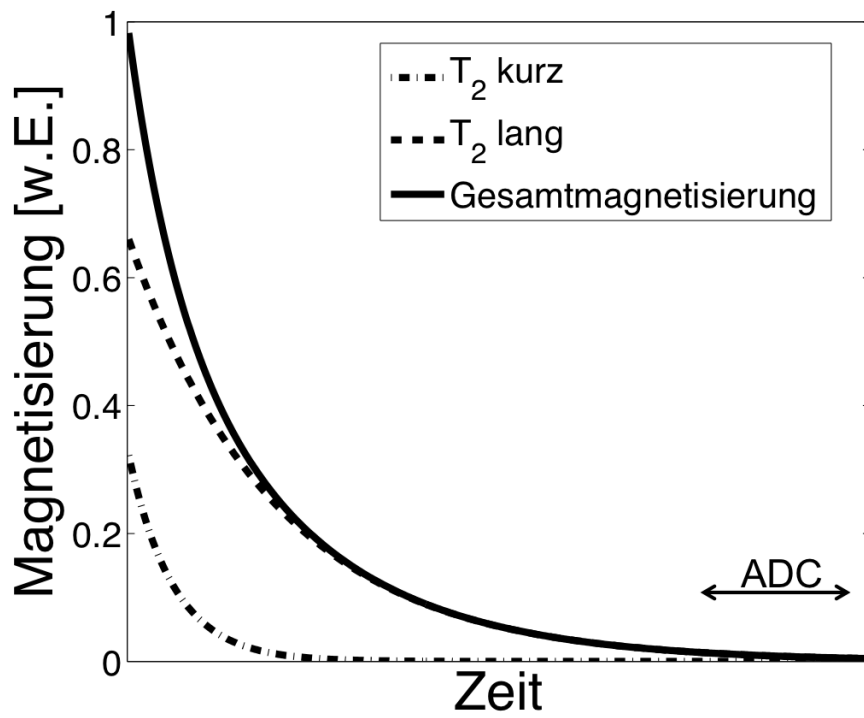


Abbildung 3.4: Signalzerfall in von kurzer T_2 Zeit dominierter Substanz. In konventionellen Sequenzen (z.B. Gradientenecho) ist das Signal beim Aufnahmezeitfenster ADC bereits so stark zerfallen dass es nicht mehr detektiert werden kann.

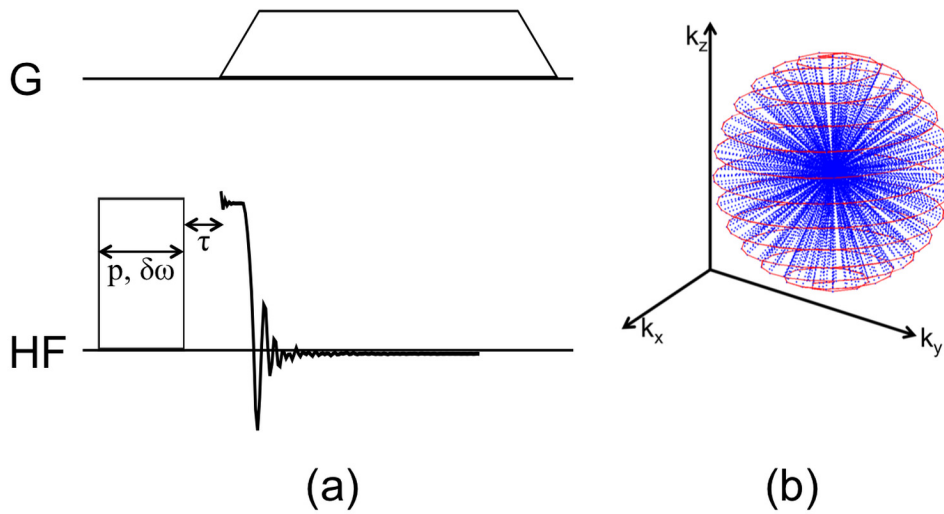


Abbildung 3.5: (a)Pulsprogramm einer UTE-Sequenz. Ein kurzer HF -Blockpuls der Länge p und der Anregungsbandbreite $\delta\omega$ wird eingestrahlt. Unmittelbar danach startet der Auslesegradient und die Messung des FID Signals. Die effektive Echozeit ist vorgegeben durch die Totzeit τ , die das System benötigt um vom Sende- in den Empfangsmodus zu schalten. (b) Beispiel für eine radiale 3D Trajektorie zur schnellen Abtastung der k-Raum Daten.

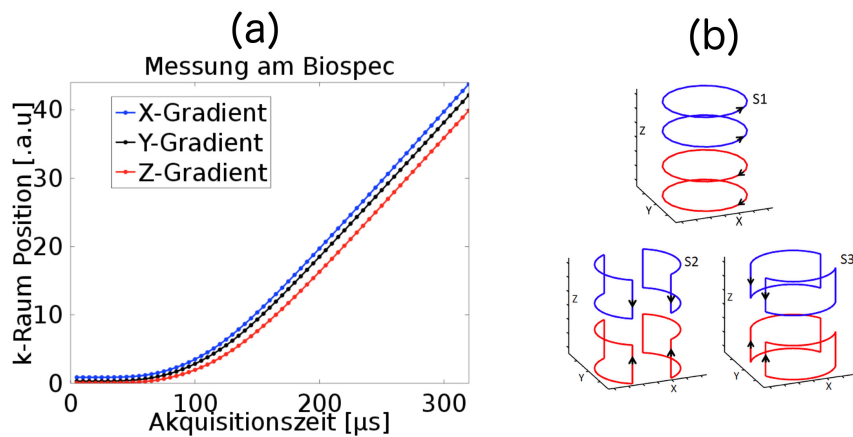


Abbildung 3.6: (a) Beispielhafte Trajektoriemesung am 7 T BioSpec mit der in [28] beschriebenen Methode. Nach einer Totzeit von ca. $50 \mu\text{s}$ ist ein quadratischer Anstieg zu beobachten, der nach ca. $110 \mu\text{s}$ in einen linearen Verlauf übergeht. Es zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen dem Z- und dem X- bzw. Y- Gradienten. (b) Schematischer Aufbau der Gradientenspulen. Die Z-Spule (S1) unterscheidet sich deutlich von der X (S2) - und Y- Spule (S3), sodass sich das unterschiedliche Schaltverhalten durch die Bauweise erklären lässt. (b) wurde [29] entnommen und bearbeitet.

3.5 Inversion Recovery Sequenz

Die longitudinale Relaxationszeit T_1 ist einer der wichtigsten MR-Messparameter und wird in der Herzbildgebung unter anderem für eine Quantifizierung der Perfusion sowie des extrazellulären Volumens verwendet. Für in vivo Messungen dieses Parameters werden vor allem sogenannte Inversion Recovery Sequenzen verwendet. Wird ein HF-Anregungspuls mit $\alpha = 180^\circ$ in die Probe eingestrahlt, wird die longitudinale Magnetisierung der Spins genau invertiert. Anschließend kehrt die Magnetisierung mit der Relaxationszeit T_1 wieder zum Anfangswert M_0 zurück (siehe Abbildung 3.7). Für die zeitabhängige longitudinale Magnetisierung $M_z(t)$ gilt dabei:

$$M_z(t) = M_0 \left[1 - 2e^{-\frac{t}{T_1}} \right] \quad (3.13)$$

Um T_1 orts aufgelöst messen zu können, wird nach dem Inversionspuls ein Aufnahme-Block ausgespielt und Bilder zu verschiedenen Zeitpunkten der Inversionskurve aufgenommen. Eine besonders schnelle Datenaufnahme ist mit der sogenannten Inversion Recovery Snapshot FLASH, eine Kombination des Inversionspulses mit einer Gradientenecho FLASH Sequenz mit kleinen Flipwinkeln, möglich [15]. Durch die HF-Anregungspulse wird der Relaxationsverlauf jedoch gestört und die Magnetisierung folgt der Funktion (siehe gestrichelte Kurve in Abbildung 3.7):

$$M_z(t) = M_0^* - [M_0 + M_0^*] e^{-\frac{t}{T_1^*}}, \quad (3.14)$$

Mit einer vom Flipwinkel α der Anregungspulse und der Repetitionszeit TR abhängigen verkürzten Relaxationszeit $T_1^* < T_1$ [15],

$$T_1^* = \left\{ \frac{1}{T_1} - \frac{1}{TR} \ln [\cos(\alpha)] \right\}^{-1}, \quad (3.15)$$

und der Gleichgewichtsmagnetisierung $M_0^* < M_0$,

$$M_0^* \approx M_0 \frac{T_1^*}{T_1} \quad (3.16)$$

Anhand der zu verschiedenen Zeitpunkten aufgenommenen Bilder und einem 3-Parameter-Fit lassen sich Voxel-weise die Parameter M_0 , M_0^* und T_1^* bestimmen. T_1 wird anschließend aus den 3 Parametern berechnet [15]:

$$T_1 \approx \frac{M_0}{M_0^*} T_1^* \quad (3.17)$$

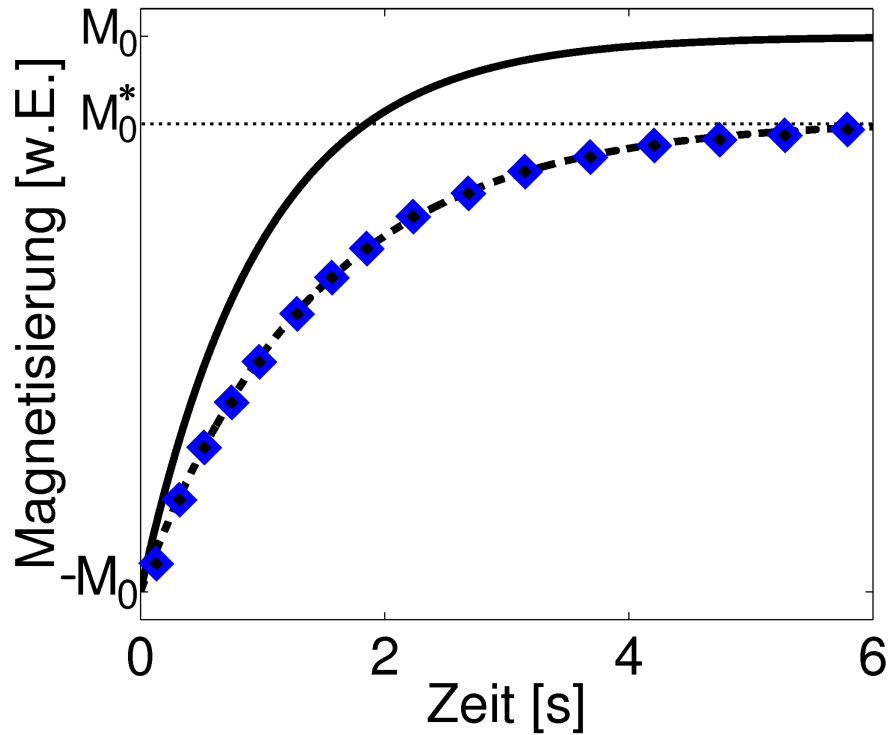


Abbildung 3.7: Zeitverlauf der Magnetisierung nach einem 180° Inversionspuls. Durchgezogene Linie: Ohne HF Auslese-Pulse relaxiert die Magnetisierung mit der charakteristischen Relaxationszeit T_1 vom Anfangszustand $-M_0$ zurück in den Grundzustand M_0 . Gestrichelte Linie: Bei wiederholter Applikation von HF-Pulsen (blaue Rauten) erfolgt die Relaxation mit einer kürzeren Relaxationszeit, $T_1^* < T_1$ und die Magnetisierung nähert sich exponentiell dem dynamischen Gleichgewicht M_0^* .

Kapitel 4

Geschwindigkeitskompensation und -kodierung

4.1 Geschwindigkeitskompensation

In den bisherigen Betrachtungen wurde von einer statischen Spinverteilung ausgegangen. Bewegen sich die Spins jedoch in einer mit der Messzeit vergleichbaren Zeitskala muss deren Einfluss auf das kodierte Signal berücksichtigt werden. Ausgangspunkt hierfür ist wiederum die Phase $\phi(\vec{r}, t)$ der Signalgleichung 3.5 mit der zeitabhängigen Spinkoordinate $\vec{r}(t)$:

$$\phi(\vec{r}, t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(\vec{r}, t') \vec{r}(t') dt' \quad (4.1)$$

Mit Hilfe einer Taylor Entwicklung von $\vec{r}(t)$ nach der Zeit,

$$\vec{r}(t) = \vec{r}(t=0) + \dot{\vec{r}}t + \frac{1}{2}\ddot{\vec{r}}t^2 + \dots = \vec{r} + \vec{v}t + \frac{1}{2}\vec{a}t^2 + \dots \quad (4.2)$$

lässt sich 4.1 entsprechend seiner Bewegungskomponenten untergliedern:

$$\begin{aligned} \phi(\vec{r}, t) &= \gamma \vec{r} \int_0^t \vec{G}(\vec{r}, t') dt' + \gamma \vec{v} \int_0^t \vec{G}(\vec{r}, t') t' dt' + \frac{1}{2} \gamma \vec{a} \int_0^t \vec{G}(\vec{r}, t') t'^2 dt' + \dots \\ &= 2\pi \vec{r} \vec{M}_0(t) + 2\pi \vec{v} \vec{M}_1(t) + 2\pi \vec{a} \vec{M}_2(t) + \dots, \end{aligned} \quad (4.3)$$

wobei $\vec{M}_0(t)$, $\vec{M}_1(t)$, $\vec{M}_2(t)$, ... als Gradientenmomente nullter, erster, zweiter etc. Ordnung bezeichnet werden.

Zusätzlich zu den durch die Ortskodierung aufgeprägten Phasenmanipulationen ergeben sich also Phasenvariationen durch bewegte Spins im Gradientenfeld. Diese wirken sich je nach Gradientenrichtung unterschiedlich aus:

- Wenn sich Spins in Frequenzkodierrichtung signifikant während der Signalauslesung bewegen treten Blurring Artefakte auf, also Signalverschmierungen. Für Bewegungen bei konstanter Geschwindigkeit lassen sich diese kompensieren, indem das 1. Gradientenmoment des Auslesegradienten in der Echomitte auf 0 gesetzt wird (siehe Abbildung 4.1), sodass der Phasenbeitrag bewegter Spins verschwindet.
- In Phasenkodierrichtung ist der zeitliche Abstand zwischen der Phasenkodierung und der Signalauslesung entscheidend. Bewegen sich die angeregten Spins in diesem Zeitfenster tritt ein Verschiebungsartefakt in Phasenkodierrichtung auf. Durch Nullsetzen des 1. Gradientenmoments des Phasenkodiergradienten in der Echomitte lässt sich dieses Artefakt für konstante Bewegungen korrigieren. Dieses Artefakt tritt nur bei kartesischen Messungen auf, da bei den radialen Messungen keine Phasenkodierung benötigt wird.
- In konventionellen Gradientenecho-Experimenten wird der Schichtselektionsgradient ähnlich wie der Frequenzkodiergradient geschaltet, sodass sich eine ähnliche Phasenaufladung aufgrund bewegter Spins ergibt. Da die Spins jedoch bezüglich des Schichtselektionsgradienten zu jedem Akquisitionszeitpunkt rephasiert sind, ergibt sich lediglich eine bezüglich des k -Raums konstante Phasenaufladung. Daher sind bei Bewegungen in Schichtrichtung keine Blurring- oder Verschiebungsartefakte, sondern lediglich Signalauslöschungen zu beobachten. Diese lassen sich bei konstanten Bewegungen durch Nullsetzen des 1. Momentes des Schichtselektionsgradienten in der Echomitte kompensieren.

Um für eine Geschwindigkeitskompensation das 1. Gradientenmoment in der Echomitte auf Null zu setzen muss ein zusätzlicher Gradientenschaltpunkt definiert werden. Der Frequenzkodiergradient einer Gradientenecho Sequenz geht somit beispielsweise von einer bipolaren Form in ein Dreipunktschema über (siehe Abbildung 4.1).

Zusätzlich treten in allen Gradientenrichtungen Signalauslöschungen auf, wenn die Geschwindigkeiten innerhalb eines Voxels variieren. Diese lassen sich mit Hilfe der oben beschriebenen Bewegungskompensation vermeiden.

4.2 Bewegungskodierung

Bei der Bewegungskodierung macht man sich die Tatsache zu Nutze, dass die durch Bewegung induzierte Phase direkt proportional zur Geschwindigkeit der Spins ist (siehe Gleichung 4.3). Wählt man ein Gradientendesign bei dem das 1. Gradientenmoment zum Echozeitpunkt ungleich Null ist ergibt sich für die von der Geschwindigkeit v abhängigen Phase:

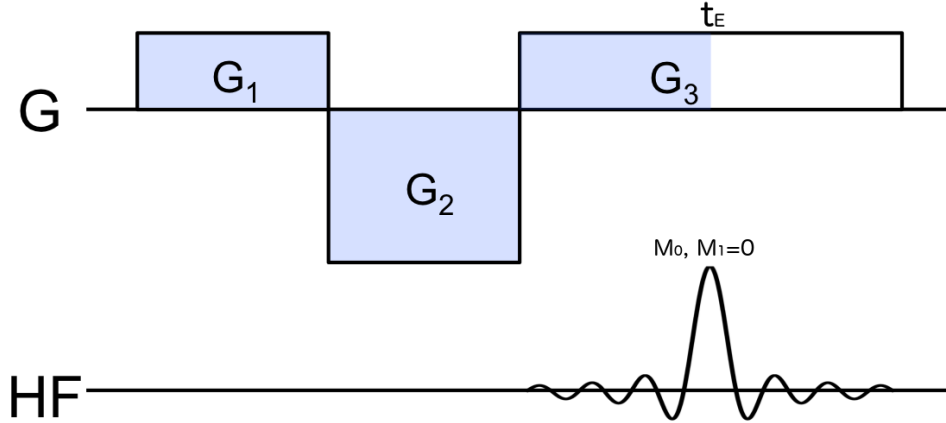


Abbildung 4.1: Dreipunkt-Schema für einen flusskompensierten Frequenzkodiergradienten (hier ohne Gradientenrampen dargestellt). Zum Echozeitpunkt $t = t_E$ gilt Flächengleichheit, $\int G_3 dt = -\int (G_1 + G_2) dt$ und das 0. und 1. Gradientenmoment verschwinden ($M_0 = M_1 = 0$).

$$\phi(v) = 2\pi M_1 v. \quad (4.4)$$

Die Gradientenstärke und Schaltdauer und somit das 1. Gradientenmoment, $M_1 = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^{t_E} G(t) dt$, bestimmen dabei die Stärke der durch die Bewegung aufgeprägten Phasenaufladung. In der Regel treten jedoch zusätzliche Phaseneffekte aufgrund von B_0 - und B_1 Inhomogenitäten auf, die unter Umständen deutlich größer als die geschwindigkeitsabhängigen Phasen sein können. Um diese unerwünschten Phasen zu korrigieren wurde die sogenannte Phasendifferenzmethode entwickelt. Hierfür ist die Aufnahme von mindestens zwei verschiedenen Datensätzen (ein bewegungskompensierter mit $M_1 = 0$ s/cm und ein bewegungskodierter mit $M_1 \neq 0$ s/cm) nötig. Nach Differenzbildung der Phasenkarten beider Messungen ergibt sich für die mittlere Geschwindigkeit in einem Voxel:

$$v = \frac{\Delta\phi(v)}{2\pi M_1} \quad (4.5)$$

Die geschwindigkeitsabhängige Phasendifferenz ist nur in einem Bereich von $-\pi, \pi$ eindeutig festgelegt. Somit ist nur die Messung eines gewissen Geschwindigkeitsfensters $-v_{ENC}, v_{ENC}$ möglich. Bei Geschwindigkeiten mit $|v| > |v_{ENC}|$ kommt es zum

sogenannten Phasen Aliasing, das heißt die Phasenaufloadungen werden in den Eindeutigkeitsbereich zurückgeklappt.

4.3 Kodierstrategien

3-Punkt Schema

Für die Kodierung einer Geschwindigkeitskomponente sind mindestens zwei Messungen erforderlich („2-Punkt Methode“, siehe Gleichung 4.5). Eine Erhöhung der Stabilität ist durch Hinzufügen eines weiteren Kodierpunktes möglich („3-Punkt Methode“, z.B. mit folgendem Schema für die 1. Gradientenmomente: $(-M_1, 0, M_1)$). Die Geschwindigkeit lässt sich hier aus dem linearen Fit der Phasendaten als Funktion der 1. Momente berechnen. Mit Hilfe der 3-Punkt Methode ist eine Fehlerabschätzung für die Geschwindigkeitsdaten aus der Qualität des Fits möglich [13].

Balanciertes 4-Punkt Schema

Für die Erfassung von 3D-Geschwindigkeitsfeldern müssen die Geschwindigkeiten entlang der drei kartesischen Achsen ausgemessen werden. Die einfachste Kodierung basiert dabei auf der sogenannten „6-Punkt Methode“, bei der 3 Bewegungskodierpaare (je eine Kodierung und eine bewegungskompensierte Referenz) verwendet werden [30]. Zur Verbesserung der zeitlichen Effizienz wurde daraufhin die sogenannte „balancierte 4-Punkt Methode“ entwickelt, bei der lediglich 4 Kodiermessungen benötigt werden. Dabei werden die 1. Gradientenmomente nach dem im Tabelle 4.1 aufgeführten Schema geschaltet[31].

Messung	S_1	S_2	S_3	S_4
v_x -Kodierer	L	H	H	L
v_y -Kodierer	L	H	L	H
v_z -Kodierer	L	L	H	H
Phasenoffset	$\Phi_1 = 0$	$\Phi_2 = 2\pi M_1 (v_x + v_y)$	$\Phi_3 = 2\pi M_1 (v_x + v_z)$	$\Phi_4 = 2\pi M_1 (v_y + v_z)$

Tabelle 4.1: Beispiel für ein balanciertes Kodierschema [31]. L: $M_1 = 0$. H: $M_1 \neq 0$

Durch geeignete Kombination der Phasenkarten der 4 Messungen erhält man die geschwindigkeitsabhängigen Phasen für alle drei kartesischen Richtungen (siehe Gleichungen in 4.6), woraus sich wiederum bei bekanntem 1. Gradientenmoment die dazugehörigen Geschwindigkeiten v_x , v_y und v_z berechnen lassen.

$$\begin{aligned}\Phi_x &= \Phi_2 + \Phi_3 - \Phi_4 - \Phi_1 = 4\pi M_1 v_x \\ \Phi_y &= \Phi_2 + \Phi_4 - \Phi_3 - \Phi_1 = 4\pi M_1 v_y \\ \Phi_z &= \Phi_3 + \Phi_4 - \Phi_2 - \Phi_1 = 4\pi M_1 v_z\end{aligned}\tag{4.6}$$

Durch das balancierte 4-Punkt Verfahren lässt sich die doppelte Phasenaufladung im Vergleich zur 6-Punkt Methode erzielen. Gleichzeitig halbiert sich jedoch der Eindeutigkeitsbereich für die kodierbaren Geschwindigkeiten.

Kapitel 5

Rekonstruktion

5.1 Diskretisierung der Signalgleichung

In realen MR Systemen erfolgt die Messung des MR-Signals nie kontinuierlich sondern stets in diskretisierten Abtastschritten. Das Ziel der Bildrekonstruktion besteht darin, die Spindichte $\varrho(\vec{r})$ aus einem Set von $\{y_i\}$ verrauschten Messdaten zu berechnen [32]:

$$y_i = S(t_i) + \epsilon_i \quad (5.1)$$

Hierbei bezeichnen die ϵ_i die experimentellen Ungenauigkeiten bedingt durch das Proben- und Spulenrauschen und $S(t_i)$ das unverrauschte Messsignal für jeden Messzeitpunkt t_i , welches durch die Spindichte $\varrho(\vec{r})$ und die Trajektorie $\vec{k}(t_i)$ gegeben ist (siehe Gleichung 3.7):

$$S(t_i) = \int_V \varrho(\vec{r}) e^{-i\vec{k}(t_i)\vec{r}} d\vec{r} \quad (5.2)$$

Im Folgenden ist eine Herleitung der diskreten Signalgleichung aus der kontinuierlichen Gleichung (siehe Gleichung 5.2) beschrieben. Die Berechnung folgt dabei den Beschreibungen in [33]. Die Spindichte in Gleichung 5.2 ist eine kontinuierliche Größe, die über das gesamte Probenvolumen integriert wird. Da das rekonstruierte MR-Bild jedoch immer einer Matrix mit endlich vielen Einträgen entspricht muss die Spindichte für die Bildrekonstruktion diskretisiert werden [33]:

$$\varrho(\vec{r}) \approx \sum_{j=1}^N x_j b(\vec{r} - \vec{r}_j) \quad (5.3)$$

$b(\vec{r} - \vec{r}_j)$ bezeichnet dabei Basisfunktionen, \vec{r}_j das Zentrum der j -ten Basisfunktion und x_j die diskretisierte Spindichte entsprechend den $j = 1, \dots, N$ Einträgen der zu rekonstruierenden Bildmatrix. Unter Voraussetzung dass die Spindichte eine stückweise stetige Funktion ist lässt sich für die Basisfunktion eine Rechtecksfunktion annehmen, $b(\vec{r}) = \text{rect}(\frac{\vec{r}}{\Delta})$ [34], wobei Δ der Voxelgröße im zu rekonstruierenden Bild entspricht

[35]. Ersetzt man die Spindichte durch ihre diskretisierte Form lässt sich die Signalgleichung 5.2 umformen zu [33]:

$$S(t_i) = \sum_{j=1}^N a_{ij} x_j, \quad (5.4)$$

mit den Matrix Elementen

$$a_{ij} = \int_V b(\vec{r} - \vec{r}_j) e^{-i\vec{k}(t_i)\vec{r}} d\vec{r} \quad (5.5)$$

Durch Zuhilfenahme der Fouriertransformation der Basisfunktionen,

$$B_i = \int_V b(\vec{r}) e^{-i\vec{k}(t_i)\vec{r}} d\vec{r}, \quad (5.6)$$

lassen sich die Matrixelemente vereinfacht darstellen:

$$a_{ij} = B_i e^{-i\vec{k}(t_i)\vec{r}_j} \quad (5.7)$$

Der Exponentialterm lässt sich dagegen als Fouriermatrix F_{ij} schreiben:

$$F_{ij} = e^{-i\vec{k}(t_i)\vec{r}_j} \quad (5.8)$$

Durch Kombination von 5.1 mit 5.7 lässt sich die Signalgleichung anschließend in Matrix-Vektor Form darstellen [32]:

$$\mathbf{y} = \mathbf{A}\mathbf{x} + \epsilon \quad (5.9)$$

Dabei bezeichnen $\{x_j\} = (x_1, x_2, \dots, x_N)$ die diskreten Werte der zu rekonstruierenden Bildmatrix, $\{y_i\} = (y_1, y_2, \dots, y_M)$ die verrauschten Messdaten, $\mathbf{A} = B_i F_{ij}$ die Kodiermatrix und $\{\epsilon_i\} = (\epsilon_1, \epsilon_2, \dots, \epsilon_M)$ die Messungenauigkeiten.

5.2 Das inverse Problem

Für eine Berechnung der Spindichte muss das inverse Problem gelöst, also ein Bild \mathbf{x} aus den Messdaten \mathbf{y} bestimmt werden. Im Sonderfall der kartesischen Bildgebung ist dieses Problem eindeutig lösbar, da die Kodiermatrix \mathbf{A} quadratisch und invertierbar ist. Für das (verrauschte) rekonstruierte Bild $\mathbf{x}_{\text{kart.}}$ ergibt sich somit:

$$\mathbf{x}_{\text{kart.}} = \mathbf{A}^{-1} (\mathbf{y} - \epsilon) \quad (5.10)$$

Gleichung 5.10 lässt sich mit Hilfe der sogenannten inversen Fast Fourier Transformation (iFFT) sehr schnell und mit wenig Rechenaufwand lösen [21].

Im allgemeinen Fall beliebiger Trajektorien, wie bei der radialen Bildgebung, ist das Gleichungssystem (5.9) in der Regel jedoch nicht eindeutig lösbar und die Kodiermatrix nicht invertierbar.

5.3 Gridding

Das Gridding findet als alternatives Näherungsverfahren Verwendung, um das Bild \mathbf{x} aus nichtkartesischen Daten zu rekonstruieren.

Beim Gridding werden die diskreten Messdaten zunächst mit einer Dichtematrix \mathbf{W} gewichtet, um die inhomogene Punktdichte im k -Raum zu kompensieren. Anschließend werden die Messpunkte durch Faltung mit einer sogenannten Kernel-Funktion C interpoliert und durch Multiplikation mit einer Kammfunktion \mathbf{III} auf ein kartesisches Gitter diskretisiert, bevor sie durch eine iFFT in den Ortsraum transformiert werden. Im letzten Schritt erfolgt die Multiplikation mit einem Korrekturterm c , um störende Einflüsse durch Einfaltungsartefakte bedingt durch den Gridding-Prozess zu korrigieren („Rolloff-Korrektur“) [36]. Für das rekonstruierte Bild $\hat{\mathbf{x}}$ erhält man schließlich:

$$\hat{\mathbf{x}} = c \cdot \text{iFFT}(\mathbf{III} \cdot [C * \mathbf{W}\mathbf{y}]) \quad (5.11)$$

Die Qualität der Rekonstruktion hängt maßgeblich von der Kernel-Funktion C ab, da bei der Faltung mit dem gewichteten Signal $\mathbf{W}\mathbf{y}$ unerwünschte Nebenmaxima entstehen. Als besonders robuste Lösung zeigt sich die Wahl einer glockenförmigen Kaiser-Bessel Funktion als Interpolationskernel [36, 37].

$$C(k) = \begin{cases} \frac{1}{L} I_0 \left(B \sqrt{1 - \left[\frac{2k}{L} \right]^2} \right), & -\frac{L}{2} \leq k \leq \frac{L}{2} \\ 0, & |k| > \frac{L}{2} \end{cases} \quad (5.12)$$

Dabei steht I_0 für die modifizierte Besselfunktion erster Art und nullter Ordnung, L für die Fensterbreite des Kernels und B für einen frei wählbaren Parameter. Die Wahl der Funktionsparameter beeinflusst die Güte der Interpolation sowie die benötigte Rechenleistung und ist daher an das jeweilige Rekonstruktionsproblem anzupassen.

Für das Gridding müssen außerdem die Wichtungsfaktoren $w_j = \text{diag}(\mathbf{W})$ bekannt sein, da diese Rekonstruktionsartefakte wie zB. Unschärfe („Blurring“) aufgrund der inhomogenen Abtastung kompensieren. Für den Spezialfall der radialen Trajektorie erhält man bei gleichmäßiger Winkelabtastung eine analytische Lösung in Form eines linearen Hochpassfilters proportional zum radialen Abstand $|k|$ zur k -Raum Mitte, den sogenannten „Ram-Lak“ Filter (Figur 5.1(a) und (b), [19]).

Im allgemeinen Fall beliebiger Trajektorien sind die Wichtungsfaktoren hingegen meist nicht analytisch bestimmbar. Hierfür wurden numerische Verfahren entwickelt, bei denen die Dichtekompensation mit Hilfe von Voronoi Oberflächen berechnet wird [38]. Bei unterabtasteten Datensätzen weicht die Dichtekompensationsfunktion von ihrer linearen Form ab, wodurch sich der Radius des Kreises im k -Raum, für den für ein vorgegebenes FOV das Nyquist Kriterium erfüllt ist, verringert. Eine Wichtung der Daten mit einem Ram-Lak Filter oder einer Voronoi-Kompensation erweist sich hier häufig als nicht sinnvoll, da die schlechter abgetastete k -Raum Peripherie eine zu

Kapitel 5 Rekonstruktion

starke Wichtung erhält, was sich als Streifenartefakte im rekonstruierten Bild zeigt. Für Bildrekonstruktionen aus unterabgetasteten Datensätzen wurden daher numerische Methoden zur Bestimmung der Dichtekompensation entwickelt. Sie beruhen auf iterativen Verfahren unter Ausnutzung der Eigenschaften der Kernel Funktion [39] und wichten die äußeren k -Raum Bereiche, in denen das Nyquist Kriterium verletzt ist, weniger stark als der Ram-Lak Filter (Figur 5.1c).

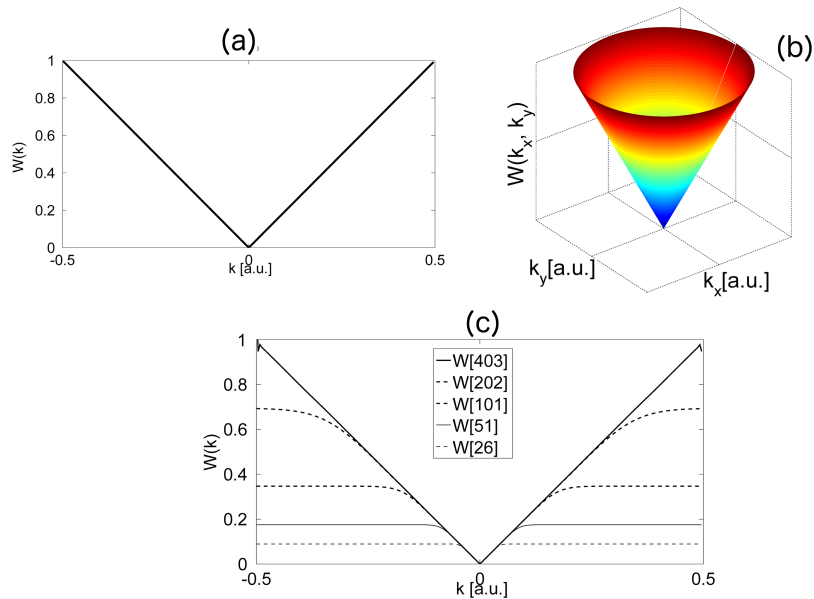


Abbildung 5.1: Wichtungsfunktion $W(k)$ zur Kompensation der inhomogenen Punkteverteilung radialer Trajektorien und zur Korrektur von Blurring Artefakten. (a) Ram-Lak Filter $|k|$. (b) Ram-Lak Filter $W(k_x, k_y)$ in der 2D-Darstellung. (c) Iterativ berechnete Wichtungsfunktionen für verschiedene Grade der Unterabtastung: $us = 1$ (403 Speichen), $us = 2$ (202 Speichen), $us = 4$ (101 Speichen), $us = 8$ (51 Speichen) und $us = 16$ (26 Speichen). Gut erkennbar ist dass der numerisch berechnete Filter die äußeren k -Raum Punkte bei Unterabtastung ($us > 1$) weniger stark wichtet als der Ram-Lak Filter.

5.4 Minimierungsverfahren

Eine Alternative zum Gridding Verfahren stellen Rekonstruktionen mit Hilfe von Least Squares Minimierungen dar. Sie zeigen sich als besonders geeignet bei unterabgetasteten Datensätzen und können auch Zusatzinformationen wie beispielsweise Verteilungen von Off-Resonanzen berücksichtigen.

Das Ziel ist es, durch Minimierungsalgorithmen eine genäherte Lösung für das Bild $\hat{\mathbf{x}}$, also der gesuchten Spindichte, zu finden. Hierbei wird in der Regel versucht, die \mathcal{L}_2 Norm der Fehlerfunktion $\Psi(\mathbf{x})$ zu minimieren:

$$\hat{\mathbf{x}} = \underset{\mathbf{x}}{\operatorname{argmin}} \Psi(\mathbf{x}) = \underset{\mathbf{x}}{\operatorname{argmin}} \|\mathbf{A}\mathbf{x} - \mathbf{y}\|_2^2 = \left(\mathbf{A}^\dagger \mathbf{A}\right)^{-1} \mathbf{A}^\dagger \mathbf{y} \quad (5.13)$$

Anschaulich gesprochen wird das Bild \mathbf{x} gesucht das den Fehler der Matrixoperation $\mathbf{A}\mathbf{x}$ zu den Messdaten \mathbf{y} minimiert. Die rechte Seite von 5.13 entspricht der Pseudoinversen von \mathbf{A} und ist die exakte Lösung des Least Squares Minimierungssystems. Aufgrund der in der Regel sehr großen Matrixgrößen ist ihre Berechnung sehr rechenaufwändig und bei verrauschten Datensätzen häufig numerisch instabil. Für schnellere und stabilere Lösungen sind daher iterative Verfahren entwickelt worden, beispielsweise mit Hilfe des Conjugate Gradient (CG) Algorithmus[40, 41, 42].

5.5 Nonuniform Fast Fourier Transform (NUFFT)

Bei Rekonstruktionsverfahren wie dem CG Algorithmus wird über mehrere Iterationsschritte das optimale Bild \mathbf{x} ermittelt das den Least Squares Fehler zu den Messdaten minimiert. Dabei ist eine mehrfache Anwendung der Matrixoperation $\mathbf{A}\mathbf{x}$ notwendig. Für eine schnelle Berechnungen dieser Operation ist die sogenannte Nonuniform Fast Fourier Transform (NUFFT) entwickelt worden. Der NUFFT Operator stellt die Adjungierte des Gridding Prozesses dar: Während beim Gridding Daten einer inhomogenen Verteilung auf ein kartesisches Gitter interpoliert werden versucht die NUFFT, eine Punkteverteilung auf einem kartesischem Gitter durch Interpolation auf eine inhomogene Datenverteilung, wie sie beispielsweise bei radialen Trajektorien entsteht, abzubilden [43]. Als Interpolationskernel eignen sich dabei die selben Funktionen wie beim Gridding, wie beispielsweise das Kaiser-Bassel Fenster. Die Anwendung der Adjungierten des NUFFT-Operators auf mit der Dichtekompensation gewichteten Daten entspricht hingegen dem Gridding Prozess:

$$\hat{\mathbf{x}} = \mathbf{A}^\dagger \mathbf{W}\mathbf{y} \quad (5.14)$$

Der Algorithmus zur schnellen Berechnung der NUFFT sowie für die Berechnung von Dichtekompensationen steht als quelloffener Programmcode in Matlab zur Verfügung

[44] und wurde für alle in dieser Arbeit beschriebenen radialen Bildrekonstruktionen verwendet.

5.6 Verallgemeinerung

In den bisherigen Behandlungen ist der Einfluss von Relaxationseffekten und Off-Resonanzen aufgrund von B_0 Inhomogenitäten bei der Bildrekonstruktion unberücksichtigt geblieben. Insbesondere bei MR-Messungen bei höheren Feldstärken kann dieser Einfluss häufig jedoch nicht vernachlässigt werden, da ansonsten Artefakte im rekonstruierten Bild in Erscheinung treten können.

Für eine allgemeine Behandlung des Rekonstruktionsproblems ist Signalgleichung 3.5 um einen zusätzlichen Phasenterm $\Phi'(\vec{r}, t)$ zu ergänzen, der die Offresonanzfrequenzen $\Delta\omega_0(\vec{r}) = \gamma\Delta B_0(\vec{r})$ und den T_2^* -Zerfall enthält:

$$\Phi'(\vec{r}, t) = \underbrace{\left[\Delta\omega_0(\vec{r}) + i\frac{1}{T_2^*(\vec{r})} \right]}_{z(\vec{r})} t \quad (5.15)$$

Damit lässt sich die Signalgleichung 3.7 in ihrer allgemeinen Form schreiben als:

$$S(t_i) = \int_V \varrho(\vec{r}) e^{-iz(\vec{r})t_i} e^{-i\vec{k}(t_i)\vec{r}} d\vec{r} \quad (5.16)$$

Für eine Berücksichtigung des komplexen ortsabhängigen Zusatzterms $z(\vec{r})$ bei der Rekonstruktion muss dieser zunächst analog zur Spindichte (siehe Gleichung 5.3) diskretisiert werden:

$$z(\vec{r}) \approx \sum_{j=1}^N \hat{z}(\vec{r}_j) b(\vec{r} - \vec{r}_j) \quad (5.17)$$

Mit der Definition der allgemeinen Kodiermatrix $\tilde{\mathbf{A}} = \tilde{a}_{ij}$,

$$\tilde{a}_{ij} = B_i e^{-\hat{z}(\vec{r}_j)t_i} e^{-i\vec{k}(t_i)\vec{r}_j}, \quad (5.18)$$

lässt sich die Signalgleichung in ihre diskrete Form bringen,

$$S(t_i) = \sum_{j=1}^N \tilde{a}_{ij} x_j, \quad (5.19)$$

und das Kodierproblem in Matrix-Vektor-Form darstellen:

$$\mathbf{y} = \tilde{\mathbf{A}}\mathbf{x} + \epsilon. \quad (5.20)$$

Kapitel 5 Rekonstruktion

Über iterative Verfahren lässt sich das Bild $\hat{\mathbf{x}}$ bestimmen dass den Least Squares Fehler minimiert:

$$\hat{\mathbf{x}} = \underset{\mathbf{x}}{\operatorname{argmin}} \|\tilde{\mathbf{A}}\mathbf{x} - \mathbf{y}\|_2^2 \quad (5.21)$$

Ein Problem bei der Berechnung der Matrixoperation $\tilde{\mathbf{A}}\mathbf{x}$ stellt die Größe der $N \times M$ -Matrix $e^{-z(\tilde{r}_j)t_i}$ dar, die einen sehr hohen Rechner- und Speicheraufwand erfordert. Für schnellere und weniger rechenaufwändige Berechnungen sind daher verschiedene Näherungsverfahren entwickelt worden [45, 46].

Kapitel 6

Methoden zur Bewegungssynchronisation

6.1 Triggersignale

Aufgrund des schnellen Herzschlags ist eine Kleintierbildgebung am Herzen nicht in Echtzeit möglich, sodass eine Synchronisation der MR-Akquisition mit dem Herzschlag des Tieres („Triggern“) und ein Ausschluss der Messpunkte bei Atmung („Gaten“) notwendig ist. Zusätzlich erfordern *in vivo* Messungen stets auch eine sorgfältige Überwachung der Lebensfunktionen, um bei für das Tier lebensbedrohlichen Situationen (wie zum Beispiel einer zu hohen Dosis des Narkosemittels oder bei zu starker Auskühlung) rechtzeitig eingreifen und das Experiment gegebenenfalls abbrechen zu können. Drei der wichtigsten Methoden der Überwachung von Herzschlag und Atmung werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Elektrokardiogramm

Die Elektrokardiografie ist die in der MRT-Bildgebung am weitesten verbreitete Methode der Herzüberwachung und misst die elektrischen Impulse, die während eines Herzschlags im Sinusknoten ausgelöst werden. Die an zwei Punkten gemessene zeitlich veränderliche Potentialdifferenz wird als Elektrokardiogramm (EKG) bezeichnet. Für Messungen an der Maus wird das EKG Signal meistens an den beiden Vorderpfoten abgegriffen. Zum Triggern wird dabei die stark ausgeprägte R-Zacke verwendet. Den zeitlichen Abstand zwischen zwei R-Zacken nennt man RR-Intervall oder T_{RR} ¹. Die Qualität des EKG-Signals kann im Ultrahoch-Feld und bei starken Gradientenstärken beeinträchtigt sein, da die kurzen Schaltzeiten der Bildgebungsgradienten schnell

¹Da dieser identisch ist mit der Herzperiode, wird das Herzschlag-Intervall im Folgenden als T_{RR} bezeichnet, unabhängig davon ob es sich bei dem untersuchten Trigger Signal um ein EKG handelt oder um einen anderen Herzsignal-Typ.

wechselnde elektrische Ströme in das EKG-Kabel induzieren können, die sich nicht vollständig abschirmen lassen (siehe Abbildung 6.1). Weiterhin kann das EKG Signal aufgrund von Stimulationen des Nervensystems gestört sein.

Das EKG Signal wird in der Regel nicht durch die Atmung beeinflusst. Lässt die Fixierung der Maus im MRT-Scanner jedoch einen gewissen Bewegungsspielraum des Tieres zu, wie dies bei einer horizontalen Positionierung der Maus in Rückenlage im 7T BioSpec-Scanner der Fall ist, induzieren die sich während der Atmung relativ zum Magnetfeld bewegenden Sonden einen kurzen als Signal Peak sichtbaren Spannungsstoß, der als Signalgeber für eine Pausierung der Messung während der Atmung („Atemgating“) verwendet werden kann.

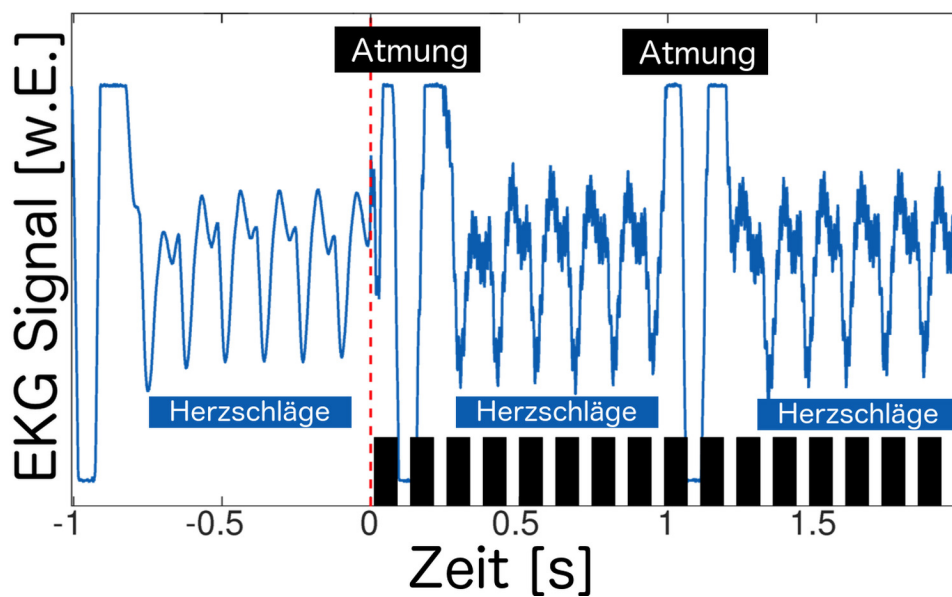


Abbildung 6.1: Beispiel für ein durch die Bildgebungsgradienten des 7 T BioSpec gestörtes EKG Signal. Zum Zeitpunkt $t = 0$ (rot gestrichelt) startet die Messung. Die schnell repetierenden Gradientenpulse (hier als schwarze Blöcke angedeutet) stören das EKG Signal. Die hohen Signalamplituden während der Atmung sind auf Bewegungen der EKG Sonden zurückzuführen.

Pneumatischer Sensor

Die im vorigen Abschnitt beschriebenen elektrischen Interferenzen des Gradientensystems mit dem EKG Signal führen insbesondere am 17,6 T System bei einer Gradienten-

stärke von 1 T/m zu starken Störungen, die sich nicht herausfiltern lassen. Insbesondere bei der Bestimmung der Pulswellengeschwindigkeit, die auf eine möglichst genaue Synchronisation der Akquisition mit dem Herzschlag angewiesen ist, führen diese Interferenzen zu großen Unsicherheiten der Messung. Als alternatives Triggersignal wurde daher an diesem Lehrstuhl ein pneumatisches Verfahren mit Hilfe eines druckempfindlichen Luftkissens entwickelt. Der Druckballon wurde am Thorax des Tieres oberhalb des Herzens befestigt. Herz- und Atembewegungen verursachen Druckschwankungen, die über einen Luftschlauch nach außerhalb des Magneten zu einem Signalwandler geleitet und dort in ein elektrisches Signal umgewandelt werden. Der Druckballon ist unempfindlich auf elektrische Störungen, wie sie durch die Gradientenschaltung entstehen. Das Drucksignal wird an die selbe Triggereinheit wie das EKG Signal geleitet und kann daher ebenso gefiltert werden. Zusätzlich lässt sich das Ballonsignal Tiefpass filtern und auf einen zweiten Kanal an der Triggereinheit ausgegeben und zum Atemgating verwendet werden.

Selbstnavigation

Die als „Selbstnavigation“ oder auch „Self-Gating“ bezeichnete Bewegungssynchronisation stellt ein im Vergleich zu den vorigen Überwachungsmethoden vollkommen verschiedenes Verfahren dar, weil es das MR-Signal selbst zu nutze macht und somit keine zusätzliche Hardware benötigt.

Beim Self-Gating macht man sich zu nutze, dass das gemessene MR-Signal im k -Raum Zentrum ($\vec{k} = 0$) proportional zur Summe der Transversalmagnetisierungen aller Spins im angeregten Volumen ist. Bewegungen und Intensitätsänderungen innerhalb der gemessenen Schicht (z.B. die Bewegung des Zwerchfells während der Atmung oder der Blutfluss durch die Ventrikel während des Herzschlags) induzieren zeitlich veränderliche Fluktuationen der Magnetisierung, die sich mit Hilfe von Self-Gating Sequenzen messen lassen. Eine etablierte Self-Gating Technik ist etwa die Bildschicht-Navigator Methode, eine Gradienten Echo Sequenz, bei der zusätzlich das Echo Signal der refokussierenden Spins während des Schaltens des Schichtrephasierers gemessen wird, sowie die Sättigungsschicht-Technik, bei der zusätzlich parallel zur Bildgebungsschicht eine weitere Schicht angeregt wird. Ein weiteres sehr wichtiges Self-Gating Verfahren ist die in dieser Arbeit verwendete radiale Abtastung, da jede radiale Auslesezeile das k -Raum Zentrum $\vec{k} = 0$ durchquert und somit intrinsische Informationen über die Bewegungen des Objektes enthält. Somit sind bei radialer Abtastung keine Anpassungen des Pulsprogramms notwendig. Ein Vorteil im Vergleich zur Bildschicht-Navigation ist unter anderem, dass keine zusätzliche Akquisition eines Navigator-Echos erforderlich ist. Schichtbasierte Self-Gating Methoden erfordern im Gegensatz dazu eine zeitliche Trennung zwischen der Schaltung des Schichtrefokussiergradienten und des Lesedephasier- und Phasenkodiergradienten, was je nach verwendeten Parametern zu

einer Verlängerung der Echozeit um bis zu eine Millisekunde führt.

6.2 Triggermethoden

Für Cine Messungen wurden zwei verschiedene Methoden der Bewegungssynchronisation entwickelt:

Prospektive Triggerung

Bei der prospektiven Triggerung wird die Messung in Echtzeit mit dem Herzschlag synchronisiert. Hierzu wird das Triggersignal an eine Triggereinheit ausgegeben, gefiltert und auf einem Display angezeigt. Bei einer getriggerten Messung befindet sich der MRT im Warte-Modus. Überschreitet die steigende Flanke des Herzsignals einen an der Triggereinheit einstellbaren Schwellwert, wird ein TTL²-Signal als Kommando zum Starten bzw. Fortsetzen der Messung an den Scanner gesendet. Zusätzlich lässt sich mit Hilfe eines Atemsignals und Schwellwerten eine Pausierung der Messung während der Atemflanke realisieren.

Aufgrund des unterbrochenem Aufnahme-Schemas stellt sich bei dieser Mess-Konfiguration keine Gleichgewichtsmagnetisierung ein. Bei hohen Flip Winkeln bewirkt dies eine zeitlich variierende Bildintensität in den Cine Bildern.

Retrospektive Navigation

Bei retrospektiven Cine Messungen werden die MR Daten ohne Unterbrechungen durch Herz- und Atemtrigger bei sehr kurzen Repetitionszeiten ($TR < 5$ ms) akquiriert. Simultan dazu werden die Herz- und Atemsignale über eine USB Schnittstelle mit Lab-View (National Instruments, Texas, USA) aufgezeichnet (bei externen Signalen) oder aus den k-Raum Daten extrahiert (bei Selbstnavigation). In der vorliegenden Arbeit wurden EKG- und Druck- sowie Self-Gating Signale aufgezeichnet und für Offline-Rekonstruktionen aufbereitet. Die retrospektive Analyse der Herzsignale erfolgte mit einem von Cord Meyer an diesem Lehrstuhl entwickelten Tool in Matlab (The MathWorks, Inc., Natick, USA) [47]. Im folgenden werden die für die retrospektive Rekonstruktion benötigten Schritte zur Bearbeitung des Self-Gating Signals beschrieben.

²Transistor-Transistor-Logik

Filterung

Die gemessenen Herzsignale sind in der Regel von hochfrequenten Störungen beeinträchtigt, die zu Fehltriggerungen führen können. Im Falle des Ballon- oder Self-Gating Signals ist das Herzsignal häufig auch mit dem stark ausgeprägten niederfrequenten Atemsignal überlagert. Für eine Reduktion dieser Störungen müssen die Triggersignale daher vor der weiteren Prozessierung mit einem Tief- und Hochpass- oder einem Bandpassfilter gefiltert werden. Beim EKG- und Ballon Signal erfolgt die Filterung bereits während der Messung über die Trigger Einheit. Zur Bearbeitung der Self-Gating Signale wurden in dieser Arbeit Butterworth Tiefpassfilter (Kapitel 8), gaußförmige Filterfunktionen (Kapitel 9) oder Matched Filter (Kapitel 10) verwendet.

Erfolgt die Akquisition des Self-Gating Signals nicht im dynamischen Gleichgewicht sondern während longitudinaler Relaxation, wie beispielsweise bei einer T_1 Messung mit der Inversion Recovery Snapshot FLASH Sequenz, ist zusätzlich eine Entfernung der dominierenden Relaxationsdynamik notwendig. Die Aufbereitung eines relaxierenden MR Signals zur Verwendung als Trigger Signal ist Bestandteil des Kapitels 9.

Interpolation

Die in der vorliegenden Arbeit akquirierten Self-Gating Signale wurden mit einer von der Repetitionszeit TR bestimmten Abtastzeit von 2,5-4 ms aufgenommen. Für Messungen die eine hohe Zeitauflösung erfordern, wie die Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit, ist es sinnvoll, die effektive zeitliche Auflösung durch eine lineare Interpolation zu erhöhen (siehe Kapitel 8).

Festlegung der Grenzfrequenzen

Für die weitere Prozessierung ist es nützlich, Grenzwerte T_{RR}^{\min} und T_{RR}^{\max} für die Herzschlagintervalle festzulegen. Die Suchintervalle sind Schätzwerte, die sich beispielsweise durch eine Protokollierung der an der Triggereinheit angezeigten Werte für die Herzschlagintervalle während der Messung ergeben. Ist der zeitliche Abstand zwischen zwei Trigger-Ereignissen größer oder kleiner als das eingestellte Akzeptanzintervall werden diese verworfen. Je enger das gewählte Auswahlfenster, desto weniger Trigger-Ereignisse werden demnach bei der Datenanalyse akzeptiert.

Atemgating

Die retrospektive Analyse der Trigger Signale (Figur 6.2a) ermöglicht zwei verschiedene Herangehensweisen, um von der Atmung korrumpierte Datenpunkte zu detektieren

und von der späteren Rekonstruktion auszuschließen. Einerseits lässt sich, in Analogie zur prospektiven Triggerung über die Triggereinheit, ein variierbarer globaler Schwellwert definieren, oberhalb dessen Niveau Bereiche von der Herzanalyse ausgeschlossen werden. In der Praxis zeigte sich jedoch, dass das Herzsignal während der Atmung häufig so korrumpiert war, dass das Trigger-Ereignis entweder ganz verpasst wurde oder aber das Intervall zwischen zwei detektierten Trigger Ereignissen außerhalb des zuvor festgelegten Akzeptanzintervalls war und die Trigger Ereignisse somit verworfen wurden. Ein explizites Atemgating über einen Schwellwert erwies sich somit in den hier behandelten Anwendungen als nicht notwendig.

Schwellwertberechnung

Die Detektion der Triggerzeitpunkte erfolgt mit Hilfe variabler Schwellwerte, die mit Hilfe eines Moving Maximum-Algorithmus berechnet werden (siehe Figur 6.2b). Die Moving Maximum Funktion $\mathcal{M}(sig, N)$ sucht lokale Maxima innerhalb eines festen Intervalls N und ordnet Punkten in diesem Intervall jeweils diesem Maximumwert zu. Das Herzsignal wird auf diese Weise schrittweise abgetastet. Die Suchbreite N sollte hierbei in der Größenordnung des Herschlagintervalls sein³. Die lokalen Schwellwerte $Y_{s,N}$ werden durch die lokalen Maximumswerte sowie einem frei wählbaren Parameter f_s mit $0 < f_s < 1$ berechnet:

$$Y_{s,N} = f_s \cdot \mathcal{M}(sig, N) \quad (6.1)$$

Die Wahl des Schwellwertparameters f_s ist von der Form des Triggersignals abhängig und lässt sich individuell anpassen, je nachdem auf welche Herzphase getriggert werden soll. Für die retrospektive Analyse wurde in der vorliegenden Arbeit $f_s = 0,9$ gewählt, das heißt der Schwellwert liegt knapp unterhalb der Maximalamplitude der Herzmodulation.

Berechnung der Triggerzeitpunkte

Mit Hilfe der zuvor berechneten Schwellwerte lassen sich im folgenden die Triggerzeitpunkte berechnen (siehe Figur 6.2c). Die retrospektive Analyse erlaubt hierbei unterschiedliche Herangehensweisen, z.B. über die Position des lokalen Maximums oberhalb des Schwellwertes oder über die steigende oder fallende Flanke. In der vorliegenden Arbeit wurde der erste Datenpunkt der steigenden Flanke, der den definierten Schwellwert überschreitet, als Triggerzeitpunkt festgelegt.

³Für ein zeitlich nicht interpoliertes Self-Gating Signal liegt die Intervallbreite N bei der Maus je nach eingestelltem TR und Herzschlagintervall zwischen 35 und 50 Messpunkten.

Bestimmung der relativen Herzposition

Im letzten Schritt der Analyse wird mit Hilfe der berechneten Triggerzeitpunkte jedem Datenpunkt eine relative Herzphase $\Phi_h(t)$ zugeordnet. $\Phi_h(t)$ entspricht einem Wert im Intervall $[0, 1)$ und wird gemäß folgender linearen Zuordnungsvorschrift berechnet (siehe Figur 6.2d):

$$\Phi_h(t) = \frac{t - t_v}{t_n - t_v} \quad (6.2)$$

Dabei entspricht t_v dem zuvor registrierten Triggerzeitpunkt, t_n dem darauf folgenden Triggerereignis, und t einem Zeitpunkt zwischen beiden Triggerzeitpunkten, $t_v \leq t < t_n$. Während der Atmung detektierten Messpunkten wird der Wert -1 zugeordnet.

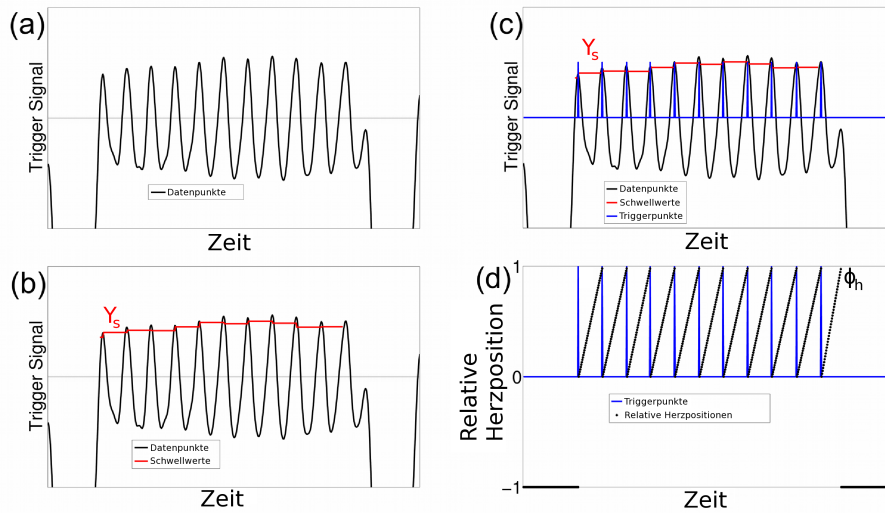


Abbildung 6.2: Berechnung der Triggerpunkte. (a) Herzsignal. (b) Schwellwertberechnung mit Hilfe eines Moving Maximum Algorithmus. (c) Berechnung der Triggerzeitpunkte. Es wird der erste Wert oberhalb der Triggerschwelle als Triggerpunkt definiert. (d) Berechnung der relativen Herzphase für jeden Zeitpunkt.

Cine-Rekonstruktion

Für die Rekonstruktion von Cine-Bildern werden die radialen k-Raum Daten entsprechend ihrer relativen Herzphasen sortiert und zu Paketen zusammengefasst (Abbildung 6.3). Die zeitliche Auflösung und die Datendichte im k-Raum hängt dabei maßgeblich

von der Breite und Form des gewählten Auswahlfensters ab.

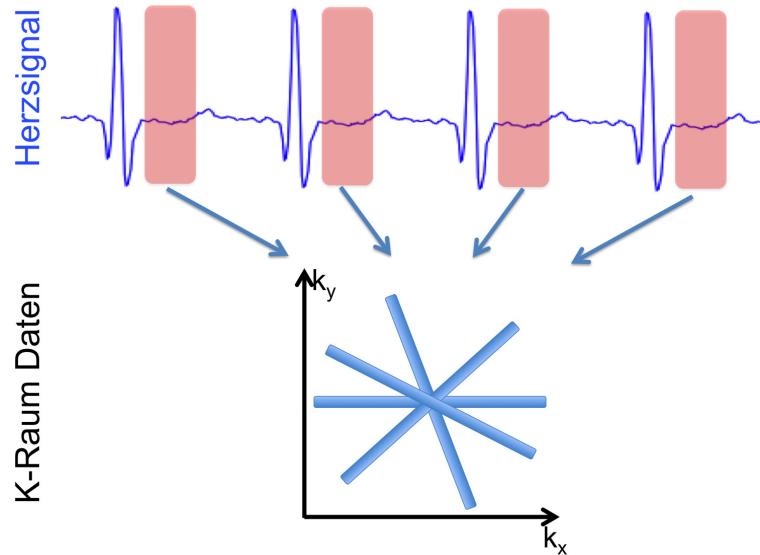


Abbildung 6.3: Schaubild für die retrospektive Datenauswahl. Oben: Mit Hilfe des aufgezeichneten Herzsignals (blau) und einem Datenauswahlfenster (rot) werden zu jedem Herzschlag Projektionen einer bestimmten Herzphase ausgewählt und zu einem Datenpaket (unten) zusammengefasst.

Eine besonders effiziente Form der Datenauswahl ist mit dem sogenannten KWIC-Filter (englisch: k-space weighted image contrast) möglich (Abbildung 6.4(a))[48]. Beim KWIC Filter ist das Auswahlfenster sanduhrförmig (Abbildung 6.4(b)). Hierbei werden in einem schmalen Intervall $|t - t_0| < t_i/2$ um den Zeitpunkt t_0 Projektionen für die Rekonstruktion ausgewählt und die gesamte Frequenzinformation ausgewertet (blau markiert in Abbildung 6.4(a) und (b)), während bei Projektionen im äußeren Bereich $|t_0 - t_i/2| < |t - t_0| < |t_0 - t_a/2|$ nur die k-Raum Peripherie mit den höheren Frequenzen zur Rekonstruktion verwendet wird. Mit zunehmenden Abstand $|t - t_0|$ verkleinert sich der Auswahlbereich der für die Rekonstruktion akzeptierten k-Raum Punkte. Auf diese Weise lässt sich eine hohe zeitliche Schärfe der Kontrastinformation im Bild erzielen, während zugleich eine vergleichsweise hohe Abtastdichte bei höheren Frequenzen gewährleistet wird, wodurch sich Unterabtastungs-Artefakte reduzieren lassen. Für eine Cine-Rekonstruktion werden mit Hilfe des Herzsignals Daten einer bestimmten Herzphase selektiert (Abbildung 6.4(c)) und mit den ausgewählten Projektionen ein Cine-Bild rekonstruiert. Durch Verschieben des Auswahlfensters lassen sich zu beliebigen Herzphasen Cine-Bilder rekonstruieren.

Der KWIC Filter lässt sich neben der nach Herzphasen aufgelösten Steady State Cine Rekonstruktion auch bei Inversion Recovery Sequenzen (Kapitel 3.5) zur Aufnahme von T_1 Karten anwenden [49]. Hierbei werden bei verschiedenen Inversionszeiten retrospektiv Projektionen zur Bildrekonstruktion ausgewählt und somit Bilderserien mit variierendem Kontrast erzeugt. In Kapitel 9 wird ein zweidimensionaler KWIC Filter vorgestellt, der sowohl auf die Herzphasen als auch auf die Inversionszeiten angewandt wird.

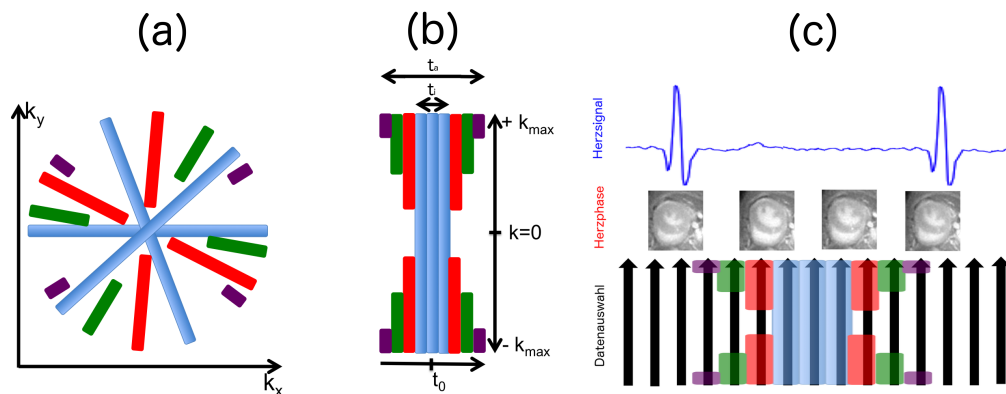


Abbildung 6.4: KWIC Filter. (a) Datenauswahl im k-Raum. In einem kleinen Intervall um den Rekonstruktionszeitpunkt t_0 werden vollständige Projektionen ausgewählt (blau). Bei Projektionen außerhalb dieses Intervalls wird nur die k-Raum Peripherie verwendet. (b) Das Auswahlfenster des KWIC Filters hat die Form einer Sanduhr. (c) Mit Hilfe des Herzsignals werden Daten einer bestimmten Herzphase selektiert und mit den ausgewählten Projektionen ein Cine-Bild rekonstruiert.

Kapitel 7

Magnetresonanz Tomographen

Für die *in vivo* Messungen im Kleintier wurden zwei verschiedene Hochfeld-Magnetresonanz Tomographen der Firma Bruker (Rheinstetten, Deutschland) verwendet. Als Messprogramm und graphisches User Interface zur Ansteuerung der Scanner Hardware diente in allen Anwendungen die Software *Paravision 4.0*. Die Anwendungen im Menschen erfolgten in einem Ganzkörper-Magnetresonanz Tomographen der Firma Siemens (Erlangen, Deutschland) mit der Mess-Software *IDEA VD13*.

7.1 Bruker Avance 750 WB

Dieser vertikale Scanner besitzt eine Feldstärke von 17,6 T, was einer Resonanzfrequenz von 749,4 MHz entspricht. Für die Ortskodierung kam ein aktiv geschirmtes Mikroskopie Gradientensystem mit einer Bohrung von 40 mm und einer Feldstärke von 995 mT/m zum Einsatz. Mit Hilfe einer externen Kühleinheit lässt sich die Temperatur der Gradientenspulen regulieren. Damit ist es möglich, den Probenkopf für die *in vivo* Messungen auf 37°C zu halten. Zur Messung des MR Signals wurde ein TEM (englisch: transversal electromagnetic) Resonator mit einem Innendurchmesser von 24 mm verwendet. Die Tiere wurden in den ersten Messungen mit den Vorderpfoten an der Innenwand der Spule befestigt (selbstnavigierte Messung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit, siehe Kapitel 8) und später über eine Schiene in die Spule eingebracht (selbstnavigierte Messungen der Wandschubspannungen, siehe Kapitel 10).

7.2 Bruker Biospec 70/20

Das Biospec 70/20 ist ein horizontales Kleintier-MRT System mit einem 7,05 T Hauptmagnetfeld, wodurch sich eine Resonanzfrequenz von 300,2 MHz ergibt. Das für die *in vivo* Messungen verwendete Gradientensystem besitzt eine maximale Stärke von 470 mT/m. Für die retrospektiven T_1 Messungen (Kapitel 9) wurde eine Kombination aus

einer 72 mm Quadratur Birdcage Spule (Bruker Ettlingen, Deutschland) als Sende- und einer 4-Kanal Oberflächenspule (Rapid Biomed, Rimpar, Deutschland) als Empfangsspule verwendet. Die UTE Messungen am Mäuseherzen (Kapitel 11) erfolgten mit einer 35 mm Birdcage-Volumenspule. Alle Tiere wurde über ein Schienensystem in die Spule eingebracht und in Rückenlage gemessen.

7.3 Siemens Skyra 3T

Das Siemens Skyra 3T ist ein horizontaler Ganzkörper-Humanscanner mit einer Resonanzfrequenz von ca. 128 MHz. Für die Flussmessungen an Probanden wurde eine 30 Kanal Oberflächenspule verwendet.

Kapitel 8

Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit

8.1 Einleitung

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind eine der häufigsten Todesursachen in den Industrienationen. Als ein wichtiger Frühmarker wird dabei die arterielle Pulswellengeschwindigkeit (englisch *pulse wave velocity*, kurz: PWV), d.h. die Geschwindigkeit mit der sich der Druckpuls in den Arterien ausbreitet, als Maß für die arterielle Steifheit diskutiert [50, 51]. In den letzten Jahren wurden genetisch modifizierte Mausmodelle in der Atheroskleroseforschung immer relevanter. Dabei gewann unter anderem die kardiovaskuläre Hochfeld-MRT als nichtinvasive Messmethode für morphologische und funktionelle Parameter im Kleintier immer mehr Bedeutung [52]. An diesem Lehrstuhl wurde hierzu beispielsweise von V. Herold eine getriggerte kartesische PC-Cine Sequenz entwickelt, welche die Fluss-Fläche (QA) Methode zur Bestimmung der lokalen PWV in der Aorta verwendet [13]. In dieser Methode wird eine hohe Orts- und Zeitauflösung durch mehrere zeitlich ineinander verschachtelte Cine-Aufnahmen erzielt. Mit der Entwicklung robusterer Hardware und schnellerer Rekonstruktions-Algorithmen wurde die Entwicklung radialer Bildgebungs-Sequenzen möglich, mit denen sich die Messung beschleunigen und die Robustheit gegen Flussartefakte verbessern lässt. Die radiale Bildgebungstechnik kam bereits für schnelle Messungen des Through-Plane¹ Fluss in mehreren Schichten senkrecht zur Aorta und zur Bestimmung der regionalen (d.h. über einen Gefäßabschnitt gemittelten) Pulswellengeschwindigkeit zum Einsatz [53]. Die Etablierung und Validierung einer radialen Methode zur Bestimmung der lokalen PWV steht bislang jedoch noch aus.

Ein Nachteil prospektiv getriggertter Methoden ist die Notwendigkeit externer Sonden, um den Herzschlag und die Atmung zu überwachen. Meistens wird zur Synchronisation einer MR Messung ein Elektrokardiogramm (EKG) verwendet. Die schnell schaltenden Bildgebungsgradienten während der Messung können das EKG Signal jedoch

¹Through-Plane (englisch): Senkrecht zur Bildgebungsschicht

empfindlich stören [9]. Zusätzlich wird im Ultrahoch-Feld das Anbringen von Herzsonden durch die kleinen Abmessungen der HF-Empfangsspulen erschwert, sodass viel Erfahrung beim Umgang mit den Tieren erforderlich ist, um ein stabiles Herzsignal zu gewährleisten. Das Messsignal einer ungetriggerten radialen Herz-MRT Messung bietet sich als mögliche sensorfreie Alternative zur Überwachung des Herzschlags und der Atmung an. Da der Spitzenwert des Echosignals der Summe der Transversalmagnetisierungen über dem gesamten FOV entspricht, verursachen bewegte oder sich verändernde Spins zeitliche Fluktuationen der Signalintensität, die den Herz- und Atembewegungen zugeordnet werden können [11]. Wird eine Abfolge schneller radialer Auslesezeilen appliziert, kann ein Navigatorsignal extrahiert werden, das für die Rekonstruktion selbstnavigierter Cine im Mäuseherzen verwendet werden kann [54].

Das Ziel der in diesem Kapitel beschriebenen Arbeit ist die Entwicklung einer radialen selbstnavigierten PC-Cine Methode für Messungen der lokalen PWV in Mäusen im Hochfeld. Da ein besonders stabiles Triggersignal für die Bestimmung dieses Parameter benötigt wird, bietet sich diese Methode als mögliche Verbesserung zu getriggerten Sequenzen an. Die Herausforderung von sensorlosen Through-Plane Flussmessungen in der Aorta ist jedoch, dass die Messschicht oft weit entfernt vom Herzen positioniert ist und unter Umständen nur wenige veränderliche Voxel enthält, die zum Selbstnavigationssignal beitragen. Zusätzlich sind hohe Orts- und Zeitaufösungen sowie kurze Echozeiten nötig, um zeitliches Blurring und Partialvolumeneffekte zu reduzieren. Dies stellt hohe Anforderungen an die flusskompensierten Ortskodiergradienten. Um die benötigte Ortsauflösung zu gewährleisten und die Anfälligkeit gegen Suszeptibilitätsvariationen zu minimieren wurde eine stark asymmetrische Sequenz entwickelt, um die Messung eines Selbstnavigationssignals ohne eine Verlängerung der Frequenzkodierung zu erzielen.

8.2 Materialien und Messmethodik

MR-Messungen

Pulssequenzen

Alle Messungen wurden am 17,6 T MRT durchgeführt. Zunächst wurden 2D-FLASH-Cine Messungen aufgenommen, um die absteigende Aorta zu lokalisieren. Die lokale PWV wurde in einer Schicht senkrecht zum Gefäß gemessen (siehe Abbildung 8.1). Basierend auf einer an diesem Lehrstuhl von V. Herold etablierten kartesischen Phasenkontrast Sequenz [12] wurde eine radiale PC-Cine-FLASH Sequenz für Through-Plane Flussmessungen entwickelt (Abbildung 8.2). Das Messprotokoll für die PWV Messung bestand aus drei nacheinander ausgespielten Geschwindigkeits-Kodierschritten mit variierenden ersten Gradientenmomenten ($M_1 = 0$ s/m, $M_1 = \pm 0,3$ s/m), was einer

Kapitel 8 Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit

maximal kodierbaren Geschwindigkeit (V_{ENC}) von 1,7 m/s entspricht. Die radiale Sequenz ermöglicht sowohl getriggerte flusskodierte Cine-Messungen analog zu [13] als auch retrospektive Messungen ohne Triggerung.

Um die Qualität der retrospektiven PC-Cine Messung abschätzen zu können, wurden prospektiv getriggerte kartesische und radiale PC-Cine Messungen zum Vergleich aufgenommen. Die kartesische Messung erfolgte mit einer 160×160 Matrix und einem Field of View (FOV) von $2,4 \times 2,4 \text{ mm}^2$. Die radialen Daten wurden auf die selbe 160×160 Matrix mit dem selben FOV rekonstruiert. Alle rekonstruierten Bilder wurden für die folgende Auswertung mit Zero-Filling auf eine 256×256 Matrix interpoliert. Die Schichtdicke betrug 1 mm in allen Experimenten. Weitere Messparameter für alle drei Sequenztypen finden sich in Tabelle 8.1.

Retrospektiv getriggerte Messungen

Für die retrospektive Messung wurde für jeden Flusskodierschritt ein Satz aus $N_{\text{Proj}} = 16000$ radialen Projektionen ohne Herz- und Atem Gating bei einer kurzen Repetitionszeit ($TR = 3 \text{ ms}$) aufgenommen. Um die Echozeit und somit den starken Einfluss von B_0 Inhomogenitäten, die insbesondere in den zur Lunge benachbarten Gefäßen sehr ausgeprägt sein können, zu reduzieren, wurde die Echoposition auf 10% der Auslesedauer eingestellt, indem die Flächen der Dephasiergradienten verringert wurden. Eine Wartezeit von 15 s wurde zwischen den Flusskodierschritten eingestellt, um eine zu starke Erwärmung des Tieres aufgrund der schnellen Applikation der HF Pulse zu vermeiden [55]. Die gesamte Messzeit einschließlich der Wartezeiten betrug 3,2 Minuten.

Prospektiv getriggerte Messungen

Alle prospektiv getriggerten Messungen erfolgten mit einem Druckballon, um die Bewegungen des Thorax während des Herzschlags und der Atmung zu verfolgen. Das Trigger Signal wurde mit einem Verstärker nachbearbeitet (Rapid Biomedical, Rimpf, Deutschland). Mit der getriggerten kartesischen Messung konnte eine effektive Zeitauflösung von 1 ms erzielt werden, indem 5 ineinander verschachtelte Cine mit jeweils 8 Bildern und einer zeitlichen Differenz von $\Delta T = 1 \text{ ms}$ aufgenommen wurden. Damit konnte ein Zeitfenster von 40 ms um die Systole abgedeckt werden. Die Messzeit der kartesischen Messung variierte je nach Herzschlag und der Atmung und betrug 6-8 Minuten in dieser Studie. Für die prospektiv getriggerten radialen Messungen wurden drei ineinander verschachtelte Cine mit jeweils 14 Bildern und der selben Zeitauflösung

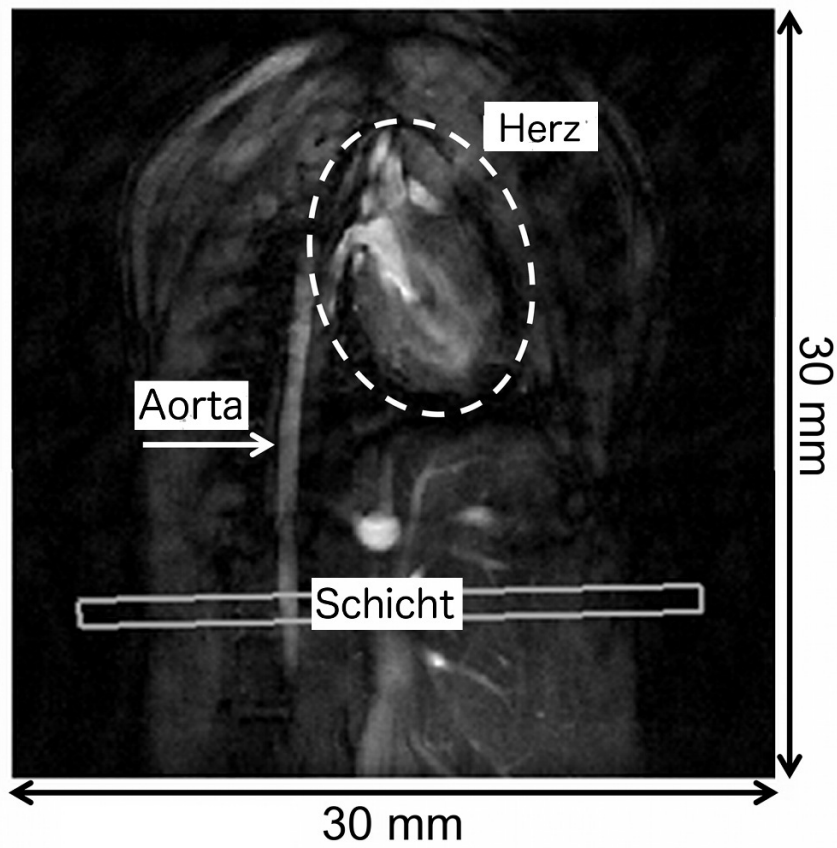


Abbildung 8.1: Schichtpositionierung zur Messung der lokalen PWV in der Bauch-
aorta. Das Bild wurde [4] entnommen und bearbeitet.

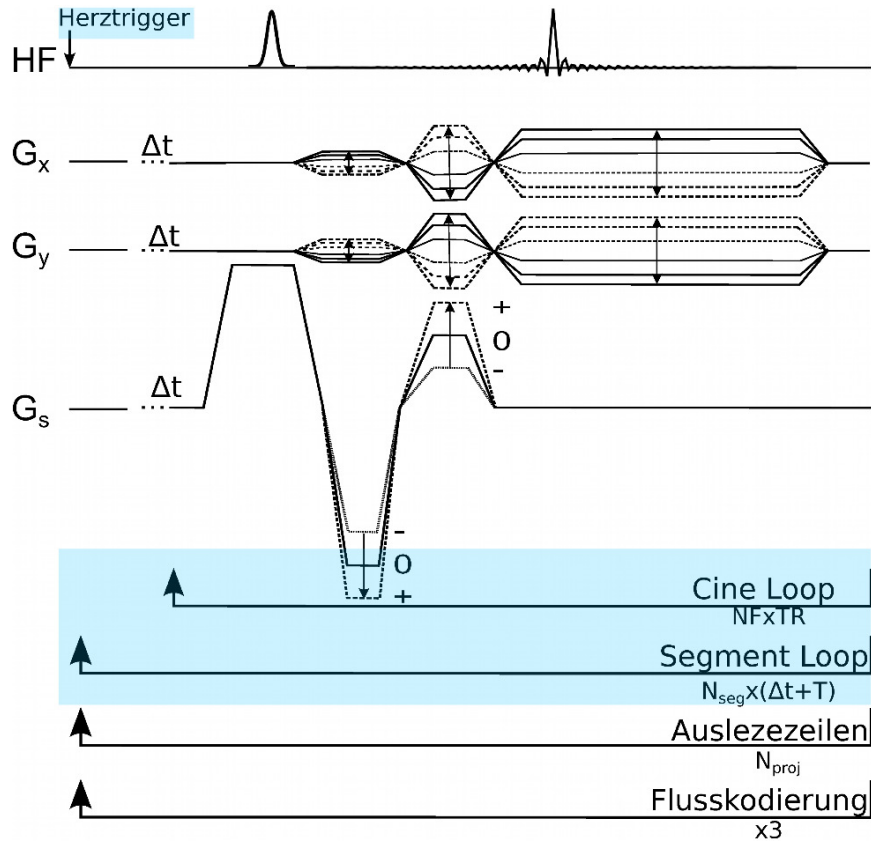


Abbildung 8.2: Radiale Pulssequenz für die Messung des Blutflusses und der Querschnittsflächen. Die Messung ist flusskompensiert in allen drei Kodierrichtungen. Die Flussmessungen erfolgen mit einem bipolaren Gradienten in Schichtrichtung, welcher zusätzlich zum Schichtselektionsgradient appliziert wird. Tripolare Gradienten werden in den logischen X- und Y-Richtungen ausgespielt, wobei die Gradientenamplituden mit $G_x = G \cdot \cos(\theta)$ und $G_y = G \cdot \sin(\theta)$ berechnet werden. θ bezeichnet den Projektionswinkel und G die maximale Amplitudenstärke des Auslese Gradienten. Das Gradientenecho wird bei einer Position von 10% der Auslesedauer ausgelesen. Im getriggerten Modus sind der Trigger sowie der Cine - und Segment Loop aktiv (blau markiert). Die retrospektive Messung erfolgt ohne Triggerung. NF: Anzahl der Cine Bilder. TR: Repetitionszeit. N_{Seg} : Anzahl der Cine Segmente. N_{Proj} : Anzahl der radialen Projektionen.

Kapitel 8 Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit

Parameter	Kartesisch	Radial Getriggert	Retrospektiv
TR [ms]	5	3	3
TE [ms]	1,7	1,2	1,2
Abtast Bandweite [kHz]	75,8	75,8	75,8
Flipwinkel [°]	30-40	30-40	30-40
Echoposition [% der Auslesedauer]	25	10	10
Anzahl der Frequenzkodierschritte	160	90	90
Anzahl der Projektionen	160	160	16000*
Anzahl der Cine Segmente	5	3	-
Bilder pro Cine Segment	8	14	-
Anzahl der Flusskodierschritte	3	3	3
VENC [m/s]	1,7	1,7	1,7
Ortsauflösung [μm^2]	$150 \times 150^{**}$	$150 \times 150^\dagger$	$150 \times 150^\dagger$
Field of View [mm^2]	24×24	24×24	24×24
Schichtdicke [mm]	1	1	1
Messzeit [Minuten]	$6,7 \pm 1,1$	$4,3 \pm 0,6$	2,9

Tabelle 8.1: Messparameter der drei Flusskodier Sequenzen. *Gesamtzahl der pro Flusskodierung aufgenommenen Projektionen einschließlich 500 Dummy Scans um den Steady State zu erreichen. **Zero-Fill auf eine 256×256 Matrix. \dagger Rekonstruktion auf ein 160×160 Gitter und Zero-Fill auf eine 256×256 Matrix.

Kapitel 8 Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit

aufgenommen, sodass ein Zeitfenster von 42 ms vermessen wurde. Für jedes Bild wurden 160 radiale Speichen aufgenommen, sodass sich ein Unterabtastungsverhältnis von $u_s \approx 3$ nach dem Nyquist Theorem ergibt. Die gesamte Messzeit betrug 3-5 Minuten bei der getriggerten radialen Messung.

Gradienten Delay Korrektur

Die Qualität der radialen Messungen wird durch Trajektoriefehler, z.B. verursacht durch das verzögerte Schaltverhalten der Bildgebungsgradienten („Gradienten Delays“), beeinträchtigt. Um die Bildqualität zu verbessern wurden zuvor die Schaltzeiten der Gradienten mit einer homogenen CuSO_4 -Wasser-Probe mit zwei verschiedenen Techniken vermessen [56, 28]. Beide Messungen lieferten übereinstimmende Ergebnisse für die Gradientenwerte: $t_x = 8 \mu\text{s}$, $t_y = 10 \mu\text{s}$ und $t_z = 8 \mu\text{s}$ für den X-, Y- und Z-Gradienten. Die gemessenen Parameter wurden anschließend verwendet, um die Amplituden der Dephasiergradienten so abzuschwächen dass die ersten zwei Gradientenmomente zum Echozeitpunkt gleich 0 sind.

Prozessierung des Navigationssignals

Für die retrospektive Messung erfolgten mehrere Schritte, um ein Herzsignal zur selbst-navigierten Rekonstruktion aus dem MRT Signal zu erhalten.

Modifizierte Goldener Winkel Trajektorie

Bei Mäusen unter Isofluran Narkose liegt der Herzschlag typischerweise bei einer Wiederholungsrate von 300-600 Schlägen pro Minute. Da dies zu schnell ist für Messungen in Echtzeit muss die Bewegung der Aorta über mehrere Sekunden beobachtet werden, um genügend SNR und eine hohe Zeitaufösung zu erhalten. Zur Rekonstruktion eines Bildes zu einer bestimmten Herzphase werden die Projektionen, die über mehrere Herzschläge akquiriert wurden, nach ihrer dazugehörigen Herzphase sortiert, um die k-Räume zu füllen. Da eine herkömmliche auf dem Goldenen Winkel basierte Winkelverteilung [22] zu einem unerwünschten Clustern der retrospektiv ausgewählten Projektionen führen kann, wurde sie für die retrospektiven Messungen modifiziert. Beginnend mit einem Startwinkel $\theta_0 = 0^\circ$, wurde durch fortlaufende Addition des Goldenen Winkels $\Delta\theta \approx 111,25^\circ$ eine Winkelliste berechnet. Unter der Annahme dass die Variationen vom mittleren Herzschlagintervall T_{RR} zwischen zwei Herzschlägen gering sind, wurden die Winkel nachträglich in $N \approx T_{\text{RR}}/\text{TR}$ ineinander verschachtelte

Teillisten mit folgender Sortiervorschrift umsortiert:

$$\theta_n(k \cdot T_{RR}) = \theta_{n,0} + k \cdot \Delta\theta. \quad (8.1)$$

Hierbei bezeichnet $n = 1, \dots, N$ den Index der Teillisten, $k = 1, \dots, K \approx \frac{n_{\text{Proj}}}{N}$ den Index der Projektionen der jeweiligen Teilliste und $\theta_{n,0} = \theta_{n-1}(K \cdot T_{RR})$ den letzten Winkel Wert der vorherigen Teilliste. Abbildung 8.3 zeigt das verwendete Sortierschema detaillierter. Die Idee dieser Umsortierung ist dass im Falle einer fast konstanten Herzrate ein Großteil der retrospektiv für die Rekonstruktion eines Cine-Bildes ausgewählten Projektionen zur selben Teilliste gehören und dadurch nach dem Goldenen Winkel verteilt sind. Ein Schätzwert für das mittlere Herzschlagintervall T_{RR} wurde mit Hilfe des Signals des Druckballons bestimmt.

Signal Prozessierung

Für die Selbstnavigation wurde das Signal des k-Raum Zentrums der radialen Projektionen verwendet. Der Realteil, der Imaginärteil und die Magnitudenwerte wurden untersucht um das Herzsignal mit den stärksten Modulationen aufgrund des Blutflusses zu finden. Die ersten 1,5 s (500 Projektionen) der Daten wurden verworfen, da dieser Signalanteil einen steilen Übergang ins dynamische Gleichgewicht zeigte. Da das Signal oft durch hohe harmonische Störungen beeinträchtigt ist, wurde ein Butterworth Tiefpass Filter [57] angewandt um hochfrequente Interferenzen zu unterdrücken (Abbildung 8.4a und b). Anschließend wurde eine Gaussförmige Fensterfunktion benutzt um niederfrequente Modulationen aufgrund der Atembewegungen zu reduzieren (Abbildung 8.4c). Abbildung 8.4d und e zeigen die Magnitudenantworten der verwendeten Frequenzfilter. Für den Butterworth Filter wurden eine Passband Frequenz von 10-13 Hz und eine Stopband Frequenz von 15-20 Hz als optimale Parameter gefunden. Der Hochpassfilter hatte die Form $w(f) = 1 - \exp(-(f/\sigma)^2)$ mit einer Fensterbreite von 4-8 Hz.

k-Raum Auswahl

Um die aufgenommenen Projektionen der entsprechenden Herzphase zuzuordnen, wurde das Herzsignal der radialen Daten mit linearer Interpolation auf die 10-fache Zeitauflösung interpoliert. Um eine bestimmte Herzphase innerhalb des Herzzyklus auszuwählen, wurden mit Hilfe von Schwellwerten Triggerpunkte berechnet (Schwellwert: 90% des lokalen Maximums des interpolierten Selbstnavigationssignals). Der erste Wert oberhalb des Schwellwertes wurde als Triggerpunkt festgelegt (Abbildung 8.5a). Nach Bestimmung der Triggerpunkte wurde jede radiale Projektion einer relativen Phase im Herzzyklus in einem Wertebereich zwischen 0 und 1 zugeordnet (Abbildung 8.5b).

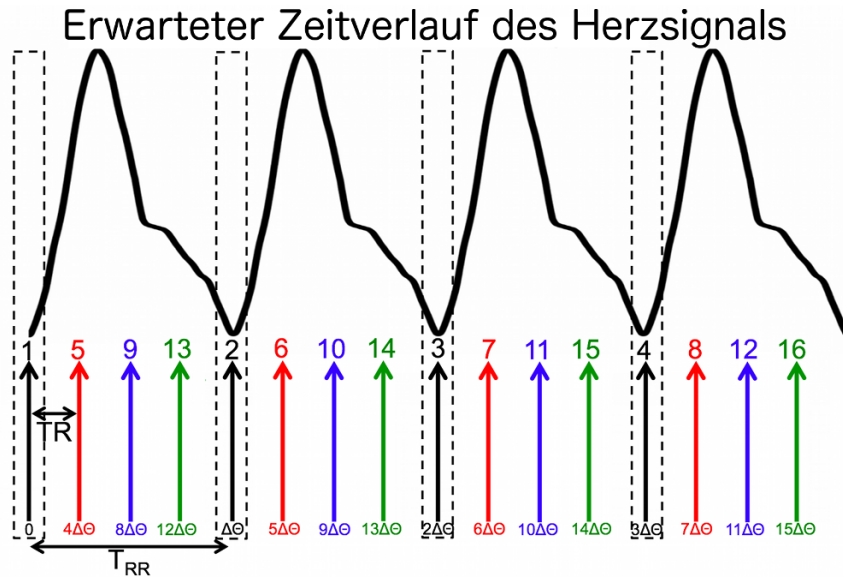


Abbildung 8.3: Oben: Erwarteter Zeitverlauf des Herzsignals, berechnet aus dem mittleren Herzschlagintervall T_{RR} . Unten: Beginnend mit dem Startwinkel $\theta_0 = 0^\circ$ wurde durch fortlaufende Addition des Goldenen Winkels eine Winkelliste berechnet. Anschließend wurden die Projektionen der berechneten Winkelliste in $N \approx \frac{T_{RR}}{\Delta\theta}$ ineinander verschachtelte Teillisten einsortiert (hier anhand von 4 Teillisten demonstriert). Jede Teilliste besteht aus $K \approx \frac{n_{Proj}}{N}$ Projektionen (hier für $K = 4$ gezeigt), die nach dem Goldenen Winkel verteilt sind. Im Falle eines konstanten Signals ist jede Projektion einer Teilliste der selben Herzphase zuzuordnen (hier für die systolische Herzphase mit den schwarzen Projektionspfeilen angedeutet). Das Bild wurde [4] entnommen und bearbeitet.

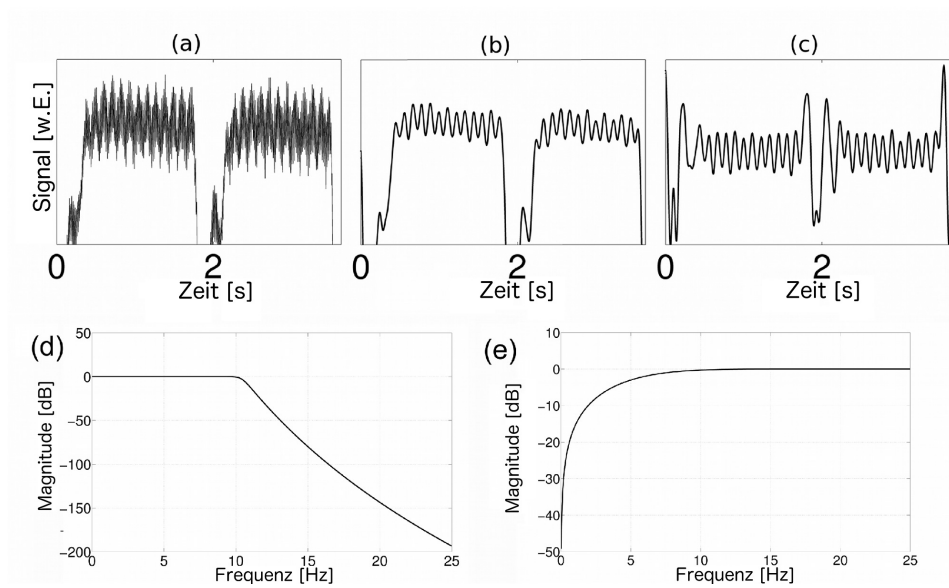


Abbildung 8.4: Filterung des radialen Selbstnavigationssignals. **(a)** Das Rohsignal ist häufig durch höher harmonische Oszillation gestört. **(b)** Mit Hilfe eines Butterworth Tiefpassfilters werden hochfrequente Interferenzen unterdrückt. **(c)** Durch Atmung verursachte niederfrequente Oszillationen werden mit einer gaußförmigen Fensterfunktion reduziert. **(d)** Magnitudenantwort des Tiefpassfilters. Verwendete Pass Band Frequenz: 10-13 Hz. Stop Band Frequenz: 15-20 Hz. **(e)** Magnitudenantwort der Gauß'schen Fensterfunktion $w(f) = 1 - \exp(-(f/\sigma)^2)$. Das Bild wurde [4] entnommen und bearbeitet.

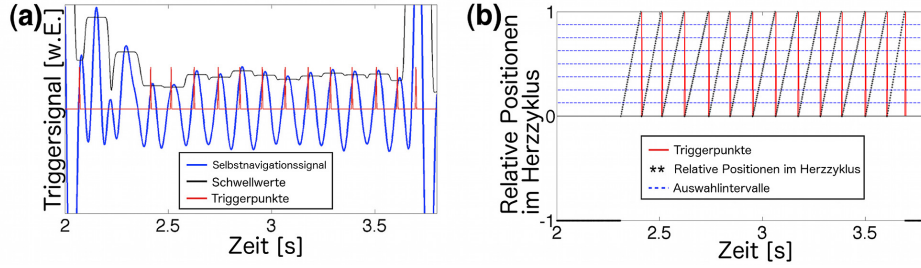


Abbildung 8.5: Berechnung der Triggerpunkte. **(a)** Bestimmung der Triggerpunkte (schwarz). Als Schwellwert wurde 90% des lokalen Maximums des Herzsignals (blau) verwendet und als Triggerpunkt der erste Wert über dem Schwellwert verwendet. **(b)** Nach Bestimmung der Triggerpunkte (rot) wurde jede k-Raum Zeile einer relativen Herzphase (im Wertebereich $[0, 1)$) zugeordnet. Datenpunkte, die während der Atmung aufgenommen wurden, werden von der Datenauswahl ausgeschlossen (relative Herzposition = -1). Für eine Projektionsauswahl werden die relativen Herzpositionen in 100 Auswahlintervalle unterteilt. Das Bild wurde [4] entnommen und bearbeitet.

Datenpunkte während der Atembewegung wurden von der Projektionsauswahl ausgeschlossen. Zur Rekonstruktion von Cine-Bildern wurden die relativen Positionen im Herzzyklus in 100 äquidistante Auswahlintervalle unterteilt (Abbildung 8.5b). Projektionen, die sich in einem Zeitfenster von $\pm 0,5$ ms um die ausgewählte Herzphase befinden, wurden dem jeweiligen Auswahlintervall zugeordnet. Mit Hilfe dieser Sliding Window Auswahl wurde jeder Herzphase eine mittlere Anzahl von 120 Projektionen zugeordnet.

Rekonstruktion

Alle radialen Rekonstruktionen erfolgten mit der NUFFT (siehe Kapitel 5.5). Die komplexen k-Raum Daten wurden mit einem Kaiser-Bessel-Fenster [36] auf ein kartesisches Gitter interpoliert. Die Dichtekompensationsfunktion wurde mit Hilfe des von Pipe vorgestellten iterativen Algorithmus [39] berechnet.

Aufgrund eines nicht perfekten Shims war eine retrospektive Korrektur der B_0 Offsets und der linearen Inhomogenitäten notwendig. Zu diesem Zweck wurde die Off-Resonanz Verteilung bestimmt, indem zwei getriggerte Gradientenecho Bilder ϱ_1 und ϱ_2 mit einer Echozeitdifferenz von $\Delta T_E = 0,5$ ms gemessen wurden [58]. Aus der Phase des konjugiert komplexen Produktes, $\Delta\Phi(\vec{r}) = \angle(\varrho_1^* \cdot \varrho_2)$, wurden die

Kapitel 8 Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit

Off-Resonanzfrequenzen berechnet mit $\Delta\omega_0(\vec{r}) = \frac{\Delta\Phi(\vec{r})}{\Delta T_E}$. Eine Phasentfaltung wurde angewandt sofern notwendig. Mit Hilfe dieses *a priori* Wissens wurde das off-resonanzkorrigierte Bild $\hat{\mathbf{x}}$ berechnet (siehe Kapitel 5.6).

PWV Berechnung

Für die Berechnung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit wurde die Fluss-Fläche (QA) Methode verwendet [59]. Die hierfür benötigten theoretischen Rechenmodelle wurden im Rahmen der Dissertation von V. Herold an diesem Lehrstuhl entwickelt [60]. Bei Modellierung der Aorta als zylindrischen, elastischen Schlauch und unter Annahme dass der Flusspuls durch die Aorta während der frühen Systole reflexionsfrei ist und nur in eine Richtung zeigt kann die PWV mit folgender Näherung bestimmt werden ²:

$$\text{PWV} = \frac{dQ}{dA}. \quad (8.2)$$

Hierbei bezeichnet dQ die Änderung des Volumenflusses während der frühen Systole und dA die Änderung der Querschnittsfläche des Gefäßes. Für eine Segmentierung der Aorta wurden alle Bilder mit Zero-Filling auf eine 256×256 Matrix interpoliert. Zur Bestimmung der Querschnittsfläche $A(t)$ und des Volumenfluss $Q(t)$ wurde AMIRA (Mercury Systems, Chelmsford, USA) verwendet, indem das Lumen der Aorta für jedes Cine Bild segmentiert wurde. Alle Segmentierungen wurden vier mal vom selben Beobachter durchgeführt, um den Standardfehler zu minimieren. Die Geschwindigkeitsinformation wurde pixelweise mit einem linearen Fit der Phasendaten berechnet. Für die PWV Bestimmung wurde der frühe Anstieg der gemessenen $Q(A)$ Kurve mit einer linearen Funktion gefittet. Da die Q- und A Daten mit hochfrequenten zufälligen Rauschen überlagert sind, wurden beide Kurven mit einem Moving Average Filter [61] in der Zeitdomäne geglättet, wie in [13] beschrieben.

Tier Handling

Eine Gruppe mit $n = 6$ C57BL/6J Mäusen (Charles River Laboratories, USA) im Alter von 6 Monate wurde *in vivo* gemessen. Die Anästhesierung erfolgte mit Isofluran (1,5-2% in O_2 (2L/min)). Die Temperatur wurde mit der Gradientenkühleinheit auf konstante 35°C gehalten. Alle Mäuse wurden vertikal (mit Kopf nach oben) gemessen. Alle Prozeduren erfolgten in Übereinstimmung mit von den Behörden und international anerkannten Richtlinien, wurden von der Regierung von Unterfranken genehmigt und entsprechen dem deutschen Tierschutzgesetz. Die Referenznummer der Tierversuchsgenehmigung ist 55.2-2531.01-15/10.

²Für die Herleitung siehe Dissertation von V. Herold [60].

8.3 Ergebnisse

Abbildung 8.6a zeigt einen repräsentativen Ausschnitt des Selbstnavigationssignals der flusskompensierten Messung ($M_1 = 0$ s/m). Die Signalmodulationen aufgrund der Atmung und des Blutflusses durch die Aorta sind deutlich zu erkennen. Abbildung 8.6b zeigt ein Histogramm der Zeitintervalle der für alle Kodierschritte gefundenen Triggerpunkte. Das mittlere Herzschlagintervall war $107,2 \pm 4,1$ ms (Mittelwert und Variation wurden mit einem Gaußfit berechnet). Die Verteilung der Triggerabstände liegt im Schwankungsbereich natürlicher Variationen der Herzperiode. Durch die Rekonstruktion von 100 Bildern der Aortenbewegung konnte eine mittlere effektive Bildwiederholungsrate von 933 ± 36 Bilder/s erzielt werden. Abbildung 8.7 zeigt repräsentative flusskompensierte Magnitudenbilder während der systolischen Herzphase für die kartesische, die getriggerte radiale und die retrospektive Messung (Abbildung 8.7a bis c obere Reihe). Die Scanzeit betrug 7 Minuten für die kartesische Messung und 4 Minuten für die getriggerte radiale Messung. Die retrospektive Messung erfolgte in nur 3,2 Minuten. Für die nicht getriggerte Messung wurde eine mittlere Anzahl von 120 Projektionen für jedes Cine Bild verwendet, was einem Unterabtastungsfaktor von $u_s \approx 4$ nach dem Nyquist Kriterium entspricht. Die unteren Bilder der Abbildung 8.7a-c zeigen die zur jeweiligen Messung gehörenden Phasenkarten. In der Phasenkarte der retrospektiven Messung sind leichte Streifenartefakte erkennbar, jedoch ist die Phase des arteriellen Flusses dadurch kaum beeinträchtigt. Die Abbildungen 8.8a und b zeigen den Fluss ($Q(t)$) und die Fläche ($A(t)$) für die getriggerten und retrospektiven Messungen. Die Flächenkurven der drei Messungen sind aufgrund der Unsicherheiten bei der Aortensegmentierung leicht gegeneinander verschoben. Zudem ist ein etwas geringerer Volumenfluss bei den prospektiv getriggerten Messungen erkennbar, welcher vermutlich auf Instabilitäten des Ballonsignals zurückgeführt werden kann. Für die Bestimmung der lokalen PWV sind jedoch nur die relativen Veränderungen der Flächen- und Flusskurven während der frühen Systole wichtig [13]. Alle drei Fluss-Flächen Diagramme sind in Übereinstimmung mit dem angenommenen linearen Verhalten während der frühen Systole (Abbildung 8.8c-e). Für eine Bestimmung der PWV sind nur die ersten Messpunkte zu Beginn des Anstiegs der $Q(A)$ Kurve relevant. Sowohl für die getriggerte kartesische als auch die getriggerte radiale Messung wurden 8 Messpunkte während des frühen Anstiegs (8 ms) für den linearen Fit verwendet. Die Zeitauflösung der retrospektiven Messung war groß genug um 7 Messpunkte ($\approx 7,5$ ms) für den Fit zu verwenden. Tabelle 8.2 zeigt die gemittelten Ergebnisse für die berechneten Parameter für alle 6 Tiere. Die mittlere PWV betrug $2,4 \pm 0,2$ m/s für die getriggerte kartesische und $2,3 \pm 0,2$ für die getriggerte radiale Messung. Die retrospektive Messung ergab $2,3 \pm 0,2$ m/s, was in guter Übereinstimmung mit den prospektiv getriggerten Messungen ist.

Kapitel 8 Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit

Parameter	Ergebnisse
Gewicht (g)	$24,9 \pm 3,1$
Maximale Querschnittsfläche [mm²]	
Kartesische Messung	$0,75 \pm 0,05$
Getriggerte radiale Messung	$0,75 \pm 0,04$
Retrospektive Messung	$0,73 \pm 0,04$
Maximaler Volumenfluss [ml/s]	
Kartesische Messung	$0,27 \pm 0,04$
Getriggerte radiale Messung	$0,28 \pm 0,03$
Retrospektive Messung	$0,28 \pm 0,04$
Pulswellengeschwindigkeit [m/s]	
Kartesische Messung	$2,4 \pm 0,2$
Getriggerte radiale Messung	$2,3 \pm 0,2$
Retrospektive Messung	$2,3 \pm 0,2$

Tabelle 8.2: Über alle 6 Tiere gemittelte Ergebnisse der lokalen PWV Messungen in der Bauchorta. Die Ergebnisse sind als Mittelwert \pm Standardabweichung präsentiert.

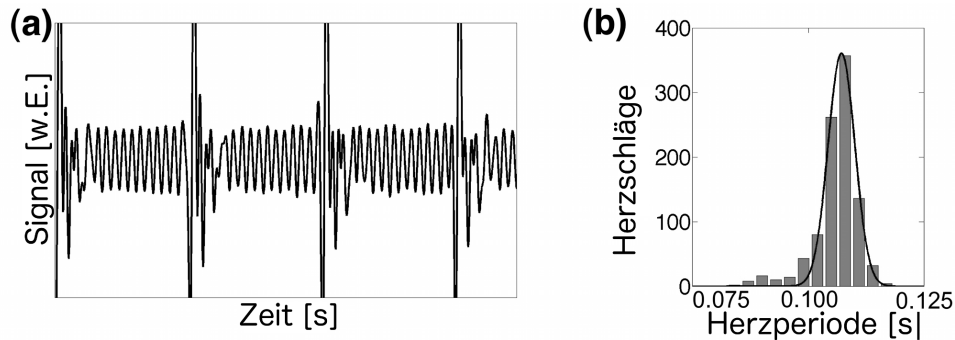


Abbildung 8.6: Selbstnavigationssignal. (a) Repräsentatives Self-Gating Signal, gemessen in einer C57/BL6J Maus (gezeigt ist die flusskompensierte Messung). (b) Histogramm der Triggerpunkt Abstände. Das Navigatorsignal aller drei Geschwindigkeitskodierschritte wurde verwendet ($3 \times 48\text{s}$ Messzeit). Ein großer schmaler Peak ist zu erkennen, der dem Blutfluss zugeordnet werden kann. Das Bild wurde [4] entnommen und bearbeitet.

8.4 Diskussion

PWV Werte

Die in diesem Kapitel vorgestellte Arbeit zeigt dass eine selbstnavigierte Messung der lokalen PWV in der Aorta realisierbar ist. Die mittleren PWV Werte der retrospektiv getriggerten Messung sind in guter Übereinstimmung mit den prospektiv getriggerten kartesischen und radialen Messungen. In [13] wurde in 8 Monate alten WT-Mäusen mit der getriggerten kartesischen Messung lokale PWV Werte von $2,6 \pm 0,2$ m/s gemessen. Dies ist in guter Übereinstimmung mit den Daten die hier präsentiert wurden. Zhao et al. veröffentlichte PWV Werte von $3,54 \pm 0,97$ m/s für 9 Monate alte WT Mäuse [53]. Mit Ultraschallmessungen wurden PWV Werte von $2,86 \pm 0,97$ m/s für 8 Monate alte B6D2F1 Mäuse bestimmt [62].

Qualität des Selbstnavigationssignals

Im Gegensatz zu Messungen in der Nähe vom schlagenden Herzen zeigen in der Bauchregion nur wenige Voxel Variationen aufgrund des Herzschlages. Aus diesem Grund ist die Wellenform des Herzsignals weniger ausgeprägt als bei einer Herz Cine Messung und hängt von der Größe des pulsierenden Gefäßes ab. Da das Navigatorsignal

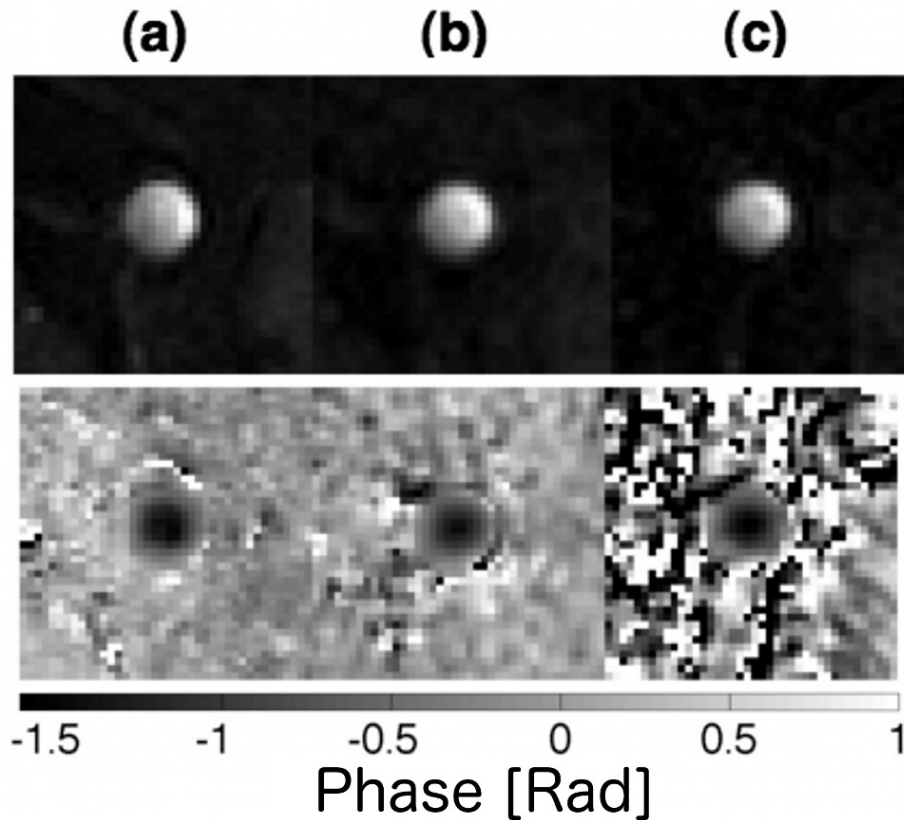


Abbildung 8.7: MR Bilder der Bauchorta. (a-c) oben: Repräsentative Magnitudenbilder der flusskompensierten Messung für das Cine Bild mit der maximalen Geschwindigkeit, aufgenommen mit der getriggerten kartesischen Messung (a), der getriggerten radialen Messung (b) und der retrospektiven radialen Messung (c). Die Ortsauflösung aller Bilder betrug $150 \times 150 \mu\text{m}^2$, interpoliert auf $94 \times 94 \mu\text{m}^2$ mit Zero Filling. (a-c) unten: Flusskodierte PC MR Phasenbilder der selben Schicht und der selben Herzphase. In der selbstnavigierten Messung ist das Phasenrauschen in den Regionen ohne Fluss höher, da das Bildsignal des statischen Gewebes stärker unterdrückt ist als bei den prospektiv getriggerten Messungen. Das Bild wurde [4] entnommen und bearbeitet.

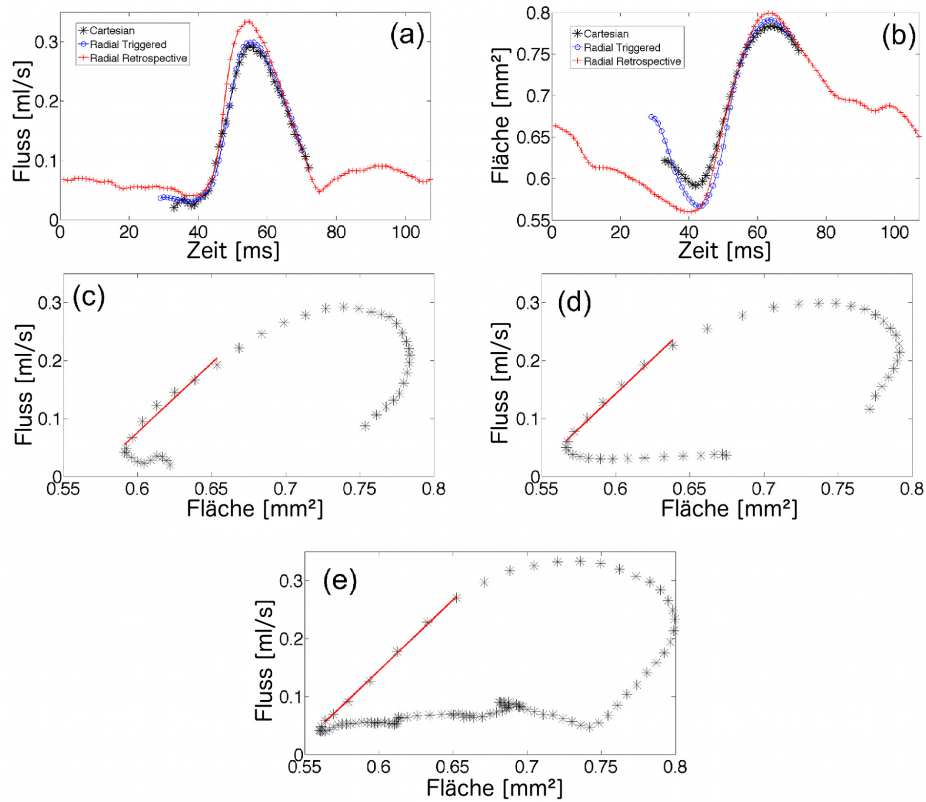


Abbildung 8.8: Repräsentative Ergebnisse einer Fluss-Fläche Messung in der Bauchaorta einer C57BL/6J Maus (Alter 6 Monate). Oben: Volumenfluss $Q(t)$. (a) und die dazugehörige Querschnittsfläche $A(t)$ (Überlagerung der getriggerten kartesischen und radialen Messung und der retrospektiven radialen Messung). Unten: $Q - A$ Kurven zur Bestimmung der lokalen PWV. (c) Mit der getriggerten kartesischen Messung. (d) mit der getriggerten radialen Messung. (e) Mit der retrospektiven radialen Messung. Das Bild wurde [4] entnommen und bearbeitet.

von Änderungen des Blutsignals innerhalb der Schicht abhängt, ist die Qualität des Selbstnavigationssignals vom Flipwinkel abhängig. Robuste Herzsignale wurden nur bei Flipwinkeln von 20° oder höher gefunden. Bei Flipwinkeln kleiner 15° erwies sich das Signal häufig als weniger zuverlässig. Ein robustes Atemsignal konnte im Gegenzug dazu bei beliebigen Flipwinkeln zuverlässig detektiert werden, da in der Region der Bauchorta die Bewegungen des Zwerchfells und der Leber während des Einatmens sehr stark ausgeprägt sind.

Zeitauflösung

Die Messung der Pulswellengeschwindigkeit erfordert eine hohe Zeitauflösung. Mit den in [13] beschriebenen getriggerten PC-Cine Messungen konnte eine Bildrate von 1000 Bildern pro Sekunde erzielt werden. Da bei der retrospektiven Messung immer eine feste Anzahl von 100 Bildern rekonstruiert wurde, hängt die Bildrate hier von der Herzrate ab. Bei der untersuchten Gruppe lag das mittlere Herzschlagintervall im Bereich von 101-115 ms. Damit ergibt sich eine absolute Bildrate von 870-990 Bildern pro Sekunde, was ausreichte, um 5-8 Datenpunkte während des Anstiegs des systolischen Flusses für den linearen Fit zu verwenden. Für Messungen in Tieren mit längeren Herzschlagintervallen (175-200 ms) muss die Zahl der rekonstruierten Cine Bilder angepasst werden, um eine genügend hohe Zeitauflösung zu erzielen. Um die Anzahl der pro Bild für die Rekonstruktion zur Verfügung stehenden Projektionen gleich zu halten, muss in diesem Fall die Messzeit verlängert werden. Die native Zeitauflösung der retrospektiven Messung ist von der Repetitionszeit der Frequenzkodierung abhängig und betrug in dieser Messung 3 ms. Da die Herzrate jedoch kleine Schwankungen zeigt aufgrund natürlicher Variationen des Herzschlags, variieren die abgetasteten Phasen im Herzzyklus über die Zeit, was eine dichtere Abtastung der Aortenbewegung ermöglicht. Damit war es möglich, radiale Projektionen mit einem Sliding Window mit einer Breite von 1 ms den relativen Phasen im Herzzyklus zuzuordnen. Abbildung 8.9 zeigt die mittleren Positionen im Herzzyklus und deren Standardabweichungen für die ausgewählten radialen Projektionen, aufgetragen als Funktion des Bild Index (zwischen 1 und 100) für eine repräsentative Messung. Die mittlere Variation betrug $\pm 0,75\%$ (relativ zur Länge des Herzzyklus), was einer Abweichung von $\approx \pm 0,8$ ms entspricht. Da die Cine Bilder somit einen Überlapp von $\approx 50\%$ haben, weist das Cine eine geringfügige zeitliche Unschärfe auf, wodurch die gemessenen Flächen- und Flusskurven geglättet erscheinen. Dieser Effekt ist ähnlich zum zeitlichen Tiefpassfilter, der für die Flächen- und Flussdaten der getriggerten Messungen angewandt wird, um hochfrequentes Rauschen zu unterdrücken.

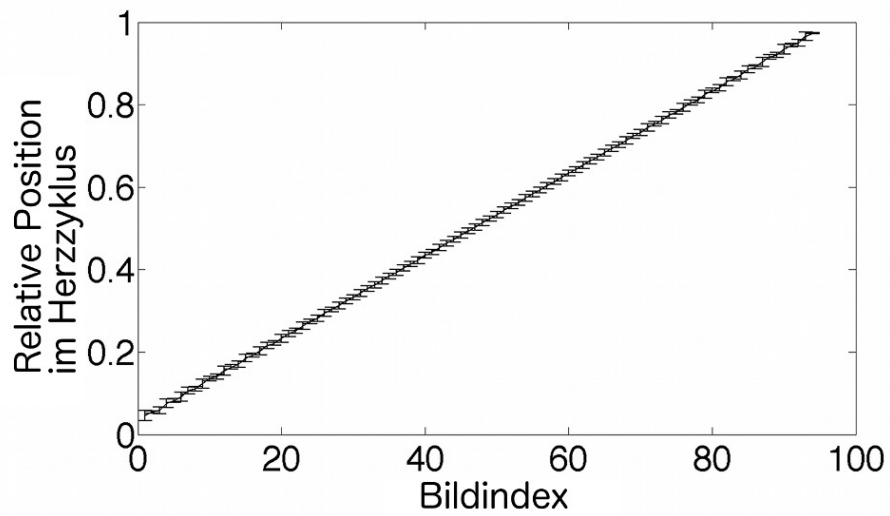


Abbildung 8.9: Zeitliche Unschärfe der rekonstruierten Cine-Bilder. Zu sehen ist die mittlere Position im Herzzyklus und ihre Standardabweichung als Funktion des Bilder Index. Da die mittlere Variation 0,75% des Herzzyklus beträgt haben die Cine-Bilder einen zeitlichen Überlapp von 50%. Das Bild wurde [4] entnommen und bearbeitet.

Messzeit

Ein Nachteil getriggelter kartesischer PWV Messungen ist die lange Messzeit. Um eine Zeitauflösung von 1 ms zu erzielen müssen 5 segmentierte Cines aufgenommen werden. Die mittlere Messzeit der kartesischen Messung betrug $6,7 \pm 1,1$ Minuten (Mittelwert \pm Standardabweichung). Da die frühe Systole nur in einem sehr kurzen Zeitfenster auftritt, stehen nur wenige Datenpunkte für den linearen Fit zur Verfügung. Aus diesem Grund muss die Herzrate über die gesamte Messung konstant gehalten werden. Mit Hilfe einer stark asymmetrischen radialen Trajektorie konnte die Messzeit der getriggerten radialen Messung auf $4,3 \pm 0,6$ Minuten reduziert werden, ohne dabei Zeit- oder Ortsauflösung zu verlieren. Mit Hilfe der retrospektiven Messung sind PWV Messungen innerhalb von 2,4 Minuten möglich, was mehr als zwei mal so schnell ist als das getriggerte kartesische Protokoll.

Kontrast

Im Gegensatz zu prospektiv getriggerten Messungen, bei denen das MR Signal aufgrund der Herztriggeung und des Atem Gatings nie das dynamische Gleichgewicht erreicht, ist das MR Signal bei einer retrospektiven Messung die meiste Zeit im Gleichgewicht. Aus diesem Grund besitzen bei einem retrospektiven Cine alle Bilder einen vergleichbaren Kontrast, während bei den getriggerten Messungen Kontrastvariationen zwischen den Cine-Bildern zu erkennen sind. Zusätzlich erscheint das umliegende statische Gewebe bei der retrospektiven Messung dunkler als bei den getriggerten Sequenzen, wodurch eine leichtere Segmentierung der Aorta ermöglicht wird.

Trajektoriefehler

Die retrospektive Technik erfordert keine EKG Sonden und ist somit weniger abhängig vom Tier Handling. Allerdings können Off-Resonanzen und lokale Feldinhomogenitäten die Qualität der rekonstruierten Bilder beeinträchtigen und zu Abweichungen der radialen Trajektorie führen. Mit Hilfe hoch asymmetrischer Projektionen konnte die Echozeit von 1,7 ms auf 1,2 ms reduziert werden, wodurch sich der Einfluss von Inhomogenitäten und Fluss auf die Messung reduzierte. Mit Hilfe von B_0 Karten können verbleibende Suszeptibilitätsartefakte korrigiert werden. Um den Effekt der B_0 Korrektur zu demonstrieren zeigt Abbildung 8.10 eine beispielhafte Karte der Off-Resonanz Frequenzen $\Delta f(\vec{r}) = \frac{\Delta\omega_0(\vec{r})}{2\pi}$ (oben: komplette Karte, unten: Ausschnitt um die Aorta). In der Nähe der Aorta liegt der Frequenz Offset in einem Bereich von 600 Hz, was zu einer massiven Kantenunschärfe im rekonstruierten Bild führt, wodurch eine Segmentierung des Gefäßes erschwert wird (siehe Bilder in der Mitte). Mit Hilfe der gemessenen B_0 Karte und dem oben erwähnten Algorithmus konnte die

Kantenunschärfe deutlich reduziert werden, wodurch eine bessere Unterscheidung des Gefäßes vom umliegenden Gewebe möglich wird (siehe Bilder rechts). Die Akquisition der für die B_0 Korrektur benötigten getriggerten Bilder erfordert jedoch eine zusätzliche Messzeit von 1-2 Minuten. Selbst nach Korrektur sind B_0 Inhomogenitäten die Hauptursache für Unsicherheiten bei der Aortensegmentierung und erschweren PWV Messungen insbesondere in Aortenabschnitten in der Nähe der Lunge. Allerdings wurden für PWV Messungen im Hochfeld auch bei kartesischen Messungen Probleme mit Suszeptibilitätsartefakten in Gefäßen in der Nähe von Lungengewebe beobachtet [13]. Eine andere Ursache für Trajektoriefehler ist das unterschiedliche Schaltverhalten der Bildgebungsgradienten, verursacht durch Gradientendelays [56]. Durch Messung des Schaltverhaltens der Gradienten können diese Trajektorieabweichungen korrigiert werden, jedoch können auch nach der Trajektorienkorrektur Phasenfehler aufgrund von Eddy-Strömen verbleiben [28, 63].

Vorteile der radialen Messung

In [64] und [65] wurde eine kartesische Selbstnavigations-Methode vorgestellt, die ein Navigator Echo während der Applikation des Schichtrefokussier-Gradienten ausliest. In [54] konnte gezeigt werden, dass kartesische Selbstnavigation weniger durch Trajektorie-Fehler beeinträchtigt ist. Beim kartesischen Selbst-Gating erfolgt die Abtastung des Herzsignals zeitlich getrennt vom Dephasier- und dem Phasenkodiergradienten. Bei einer Flusskodiersequenz mit tripolaren Gradienten und einer bipolaren Flusskodierung führt die Separation jedoch zu einer unerwünschten Verlängerung der Akquisitionszeit und zu einer längeren Echozeit. Mit der in dieser Arbeit vorgestellten radialen Selbstnavigations-Sequenz kann ein Herzsignal ohne Verlängerung des Akquisitionsblocks ausgelesen werden. Mit Hilfe einer großen Echo Asymmetrie und kurzen Frequenz Dephasiergradienten konnte die Echozeit reduziert werden. Somit konnten Flussartefakte verringert werden [66]. Zusätzlich tastet jede radiale Projektion das k-Raum Zentrum ab und enthält dadurch einen gleichberechtigten Informationsgehalt, wodurch die Rekonstruktion von Cine Bildern vereinfacht wird. Weitere Vorteile der radialen Abtastung sind weniger kohärente Fluss- und Bewegungsartefakte [67, 68] und eine höhere Robustheit gegen Unterabtastungsartefakte [69].

8.5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde eine radiale PC-Cine Sequenz zur Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit in der murinen Aorta entwickelt und erfolgreich *in vivo* validiert. Die neue Methode ermöglicht eine robuste Messung dieses Parameters ohne die Notwendigkeit von EKG- und Druckballonsonden zur Herzschlagsynchronisation

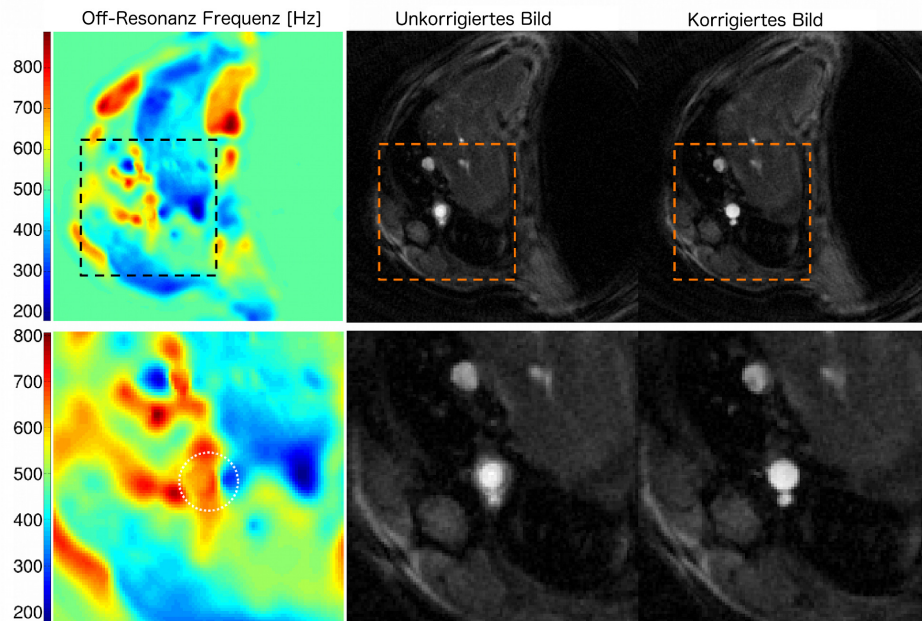


Abbildung 8.10: Rekonstruktion mit Off-Resonanz Korrektur, welche aus zwei Gradientenecho Bildern mit der Echozeitendifferenz $\Delta T_E = 0,5$ ms berechnet wurde. Oben: Komplette Karte. Unten: Ausschnitt um die Aorta. Mitte: Unkorrigiertes Magnitudenbild der radialen Messung. In der Umgebung der Aorta sind starke Blurring Artefakte erkennbar. Rechts: Mit Hilfe der gemessenen Off-Resonanz Karte und dem im Text vorgestellten Algorithmus kann das Blurring entfernt werden. Das Bild wurde [4] entnommen und bearbeitet.

Kapitel 8 Bestimmung der lokalen Pulswellengeschwindigkeit

und zum Atem Gating. Diese Unabhängigkeit von externen Sensoren trägt zu einer Verbesserung des Tier Handlings bei, da die Sonden lediglich zur Überwachung der Lebensfunktionen des Tieres verwendet werden müssen und Ausfälle sowie Veränderungen des Herzsignals (beispielsweise durch verrutschen des Sensors) keinen Einfluss auf die Messung haben. Die neue Technik ermöglicht die retrospektive Rekonstruktion hochaufgelöster Cine der Aortenbewegung und liefert mit getriggerten Methoden vergleichbare Ergebnisse für die lokale Pulswellengeschwindigkeit. Die implementierten B_0 - und Gradientenkorrekturen tragen dabei zu einer deutlichen Stabilitätsverbesserung der Messung im Ultrahochfeld bei. Dank der unterabgetasteten radialen Trajektorie konnte dabei eine Beschleunigung > 2 verglichen zur konventionellen kartesischen Messung erzielt werden.

Kapitel 9

Retrospektive kardiale T_1 Messungen am Mäuseherzen

9.1 Einleitung

Die longitudinale Relaxationszeit T_1 ist ein wichtiger Parameter der kardiovaskulären MRT und wird zur Charakterisierung der Morphologie des Myokards [70, 71] sowie zur Bestimmung funktioneller kardiovaskulärer Parameter [72] verwendet. Da der Verlauf vieler Herzkreislaufkrankungen in longitudinalen Studien im Mausmodell untersucht werden kann, ist die Entwicklung robuster Methoden, die an die Anforderungen im Kleintier angepasst sind, von großer Bedeutung. Für kardiale T_1 Messungen wurden verschiedene Methoden entwickelt, die entweder auf der Akquisition mehrerer Bilder bei verschiedenen Flipwinkeln [73, 74, 75] basieren oder Preparationspulse (Sättigungspulse [76] oder Inversionspulse [15], englisch: Saturation Recovery (SR) oder Inversion Recovery (IR)) verwenden. Die Herzbildgebung im Kleintier ist aufgrund der vergleichsweise hohen Herz- und Atemfrequenzen sehr anspruchsvoll und erfordert eine Synchronisation der Messung mit dem Herzschlag und der Atmung („Triggern“ und „Gaten“). Meistens wird bei T_1 Messungen für die Herzschlagsynchronisation das Elektrokardiogramm (EKG) Signal überwacht, welches sich im Hochfeld jedoch häufig als störanfällig erweist [77]. So wurden beispielsweise bei SR Look-Locker T_1 Messungen Interferenzen mit den schnell schaltenden Bildgebungsgradienten beobachtet [78]. Besonders vorsichtiger Umgang mit den Tieren und eine Anpassung der Sequenz, z.B. durch eine Triggerung auf nur jeden zweiten Herzschlag, können die Detektion der EKG Wellenform verbessern, erfordern jedoch einen höheren Präparationsaufwand oder besitzen eine ineffizientere Datenabtastung [78]. Als mögliche Alternative wurden „selbstnavigierte“ Techniken eingeführt, die eine Bewegungssynchronisation ohne EKG- und Atemsonden ermöglichen [79]. Die Selbstnavigation verwendet entweder ein Navigator-Echo oder basiert auf einer radialen Datenaufnahme [54] und wird bereits für Cine Messungen [10, 11] und zur Quantifizierung funktioneller Parameter

verwendet [4]. Für T_1 Messungen in Mäusen wurde beispielsweise die DESPOT1 (Driven Equilibrium Single Pulse Observation of T1) Sequenz etabliert [80]. Diese basiert auf Bilderserien bei verschiedenen Flipwinkeln und verwendet hierfür ein Navigator Echo zur Herzschlag Synchronisation. Die DESPOT1 Technik ist schnell und einfach zu implementieren, ihre Anwendung ist jedoch auf Messungen des MR Signals im Gleichgewichtszustand beschränkt. Die Untersuchung dynamischer Signaländerungen, die beispielsweise für Perfusionsmessungen benötigt wird, ist mit dieser Methode nicht möglich, sodass Sequenzen mit Inversions- oder Sättigungspräparationsmodulen für T_1 Messungen im Herzen immer noch weit verbreitet sind. Die Magnetisierungspräparation erschwert jedoch die Anwendung der Selbstnavigation, da hier das MR-Signal im k-Raum Zentrum mit einem starken Transienten des MR Signals in den Gleichgewichtszustand in Zeitrichtung überlagert ist. Vor kurzem wurde an diesem Lehrstuhl eine kartesische Inversion Recovery Snapshot Fast Low Angle Shot (IRSF) Sequenz vorgestellt, die auf einer kontinuierlichen Datenabtastung und einer retrospektiven Datenauswahl basiert [5]. Diese Methode benötigt jedoch noch die gemessenen EKG Daten für eine Herzschlagsynchronisation. Für selbstnavigierte Messungen wird eine Signalprozessierung benötigt, die an dynamische Messungen angepasst ist. In diesem Kapitel wird ein Algorithmus vorgestellt, der selbstnavigierte IRSF Messungen ermöglicht, indem er die longitudinale Relaxationsdynamik vom Navigatorsignal separiert. Diese Methode wird angewandt, um das Potenzial intern navigierter T_1 Messungen im Herzen zu demonstrieren. Die Ergebnisse werden mit EKG-navigierten retrospektiven Rekonstruktionen verglichen.

9.2 Materialien und Messmethodik

Tier Handling

Eine Gruppe mit $n = 5$ gesunden Mäusen (Naval Medical Research Institute, Charles River Laboratories, MA) und eine Maus mit Myokardinfarkt (C57/BL6J, Charles River), wurden *in vivo* in Rückenlage gemessen. Der Myokardinfarkt wurde durch ein permanentes Abbinden der linken vorderen absteigenden Aorta induziert. Die Messung erfolgte 7 Tage nach dem Infarkt. Alle Tiere wurden mit Isofluran anästhesiert (1,5-2 Vol. % in Sauerstoff) und wurden mit einer elektrischen Heizmatte auf eine konstante Körpertemperatur von 37°C gehalten. Alle Untersuchungen erfolgten in Übereinstimmung mit den Richtlinien des Institutes und wurden von den lokalen Behörden genehmigt.

MR-Messung

Die in diesem Kapitel besprochenen Experimente wurden am 7T BioSpec mit einer selbst entwickelten radialen IRSF Sequenz durchgeführt. Um ausreichend Daten für statistische Analysen der Synchronisationssignale zu erhalten, wurden zwei Sets mit je 32 globalen und schichtselektiven Inversionsexperimenten mit jeweils 3200 Auslesezeilen akquiriert. Zwischen jedem Inversionspuls wurde eine Wartezeit von 15s eingestellt, damit die Magnetisierung wieder in den Anfangszustand relaxieren kann. Die Messzeit für eine T_1 Messung betrug 12,5 Minuten. Der Inversionspuls wurde mit Hilfe von EKG- und Druckballon Signalen auf die Diastole und die Ruhephase der Atmung getriggert, um sicherzustellen dass die Inversion immer im selben Herz- und Atemzyklus erfolgt. Mit Hilfe von hyperbolischen Sechans Inversionspulsen (Länge: 6 ms) und einem radialen Ausleseschema (Repetitionszeit (TR): 2,8 ms, Echozeit (TE): 1,0 ms, Echo Asymmetrie: 25%) wurden Kurzachsenschnitte des Herzens (Schichtdicke 2 mm) aufgenommen. Für die radiale Datenaufnahme wurden Winkelverteilungen nach dem Goldenen Schnitt berechnet. Zur Schichtenanregung wurden Sinc Pulse verwendet (Länge: 0,4 ms, Flipwinkel: 5°). Als Referenzsignal wurde das EKG Signal an den Vorderpfoten abgegriffen und über eine USB Schnittstelle mit einem LabView (National Instruments, München, Deutschland) Programm aufgezeichnet. Um die MR Messung mit dem Herzschlag zu synchronisieren wurden die Zeitpunkte der HF-Anregungspulse mit Hilfe von TTL (Transistor-Transistor-Logik) Signalen aufgezeichnet.

Gewinnung eines Navigatorsignals aus einem relaxierenden MR-Signal

Dieser Abschnitt beschreibt die Separation des Selbstnavigationssignals von einem transienten Signalthintergrund (Abbildung 9.1a). Dieser Algorithmus wurde für Inversion Recovery Experimente entwickelt, kann jedoch leicht an andere Experimente, einschließlich der Saturation Recovery Sequenz, angepasst werden. Die Signal Prozessierung erfolgte in Matlab (The Mathworks, Inc., Natick, USA).

Theorie

Bei IRSF Sequenzen ist das MR Signal im k-Raum Zentrum mit einem starken Transienten zur Gleichgewichtsmagnetisierung in Zeitrichtung überlagert. Dessen Eliminierung ist essenziell, um eine Selbstnavigation zu ermöglichen. Nach [15] kann der Zeitverlauf der longitudinalen Magnetisierung, $M(t)$, nach einem 180° Inversionspuls und einem dem Look-Locker Kriterium folgendem Auslese Schema beschrieben werden als:

$$M(t) = M_0^* - [M_0 + M_0^*] \cdot e^{-\frac{t}{T_1^*}}, \quad (9.1)$$

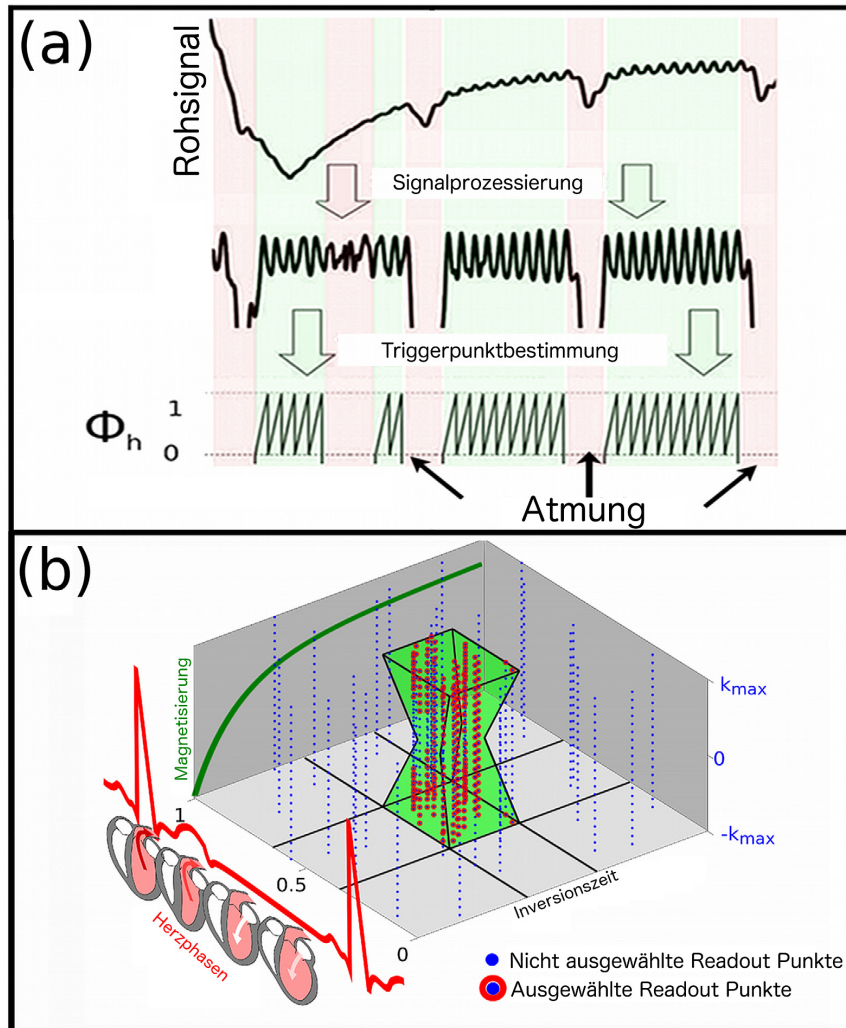


Abbildung 9.1: Schematischer Überblick über die Signal Prozessierung und die Rekonstruktion. **(a)** Das Signal des k -Raum Zentrums (oben) wurde prozessiert, um den starken Transienten aufgrund von longitudinaler Relaxation zu entfernen. Die verbleibenden Signalvariationen (mitte) sind dem Blutfluss durch die Ventrikel sowie der Atmung zuzuschreiben und wurden zur Bestimmung der relativen zeitlichen Positionen im Herzzyklus sowie zum Atem Gating verwendet. **(b)** Die Trigger Signale wurden anschließend benutzt um die radialen Projektionen nach ihrer zugehörigen Herzphase ϕ_h und der Inversionszeit zu sortieren. Eine Bilderserie der diastolischen Herzphase wurde für verschiedene Inversionszeiten mit Hilfe eines zwei-dimensionalen KWIC Filters rekonstruiert. Das Bild wurde [6] entnommen und bearbeitet.

Kapitel 9 Retrospektive kardiale T_1 Messungen am Mäuseherzen

Hierbei gilt bei kleinen Flipwinkeln $M_0^* \approx M_0 \frac{T_1^*}{T_1}$ [15]. Da das angeregte Volumen verschiedene Gewebe mit unterschiedlichen T_1 Werten enthält, wie z.B. Blut, Leber und Fett, ist der Zeitverlauf des Signals im k-Raum Zentrum, $S(t)$, proportional zur Summe von verschiedenen Transienten. Diese können als exponentielle Funktionen modelliert werden. Zusätzliche Signalmodulationen sind aufgrund des Blutflusses und der Atmung zu beobachten. Da die Atemfrequenz (zeitliche Periode ca. 1000 ms) auf einer anderen Zeitskala auftritt als die Herzbewegung (zeitliche Periode ca. 100-200 ms) kann sie vom übrigen Signal separiert und daher zunächst vernachlässigt werden. $S(t)$ kann in dem Fall modelliert werden als:

$$S(t) \simeq \sum_k \left[M_{0,k}^* - [M_{0,k} + M_{0,k}^*] e^{-\frac{t}{T_{1,k}^*}} \right] + [\Lambda + \Omega(t)] \left[M'_b - [M'_b - M'_b(0)] e^{-\frac{t}{T'_{1,b}}} \right]. \quad (9.2)$$

Der Term $\sum_k [\dots]$ beschreibt das statische Gewebe mit den dazugehörigen Relaxationszeiten $T_{1,k}^*$ und den Steady State und Gleichgewichtsmagnetisierungen $M_{0,k}^*$ und $M_{0,k}$ des k -ten Gewebes. Der letzte Term modelliert die Blut-Magnetisierung. Die Konstante Λ entspricht dem mittleren Blutvolumen im Ventrikel und $\Omega(t)$ dem zeitabhängigen Anteil, also dem Selbstnavigationssignal. Der zweite Multiplikator beschreibt die scheinbare Relaxation des Blutes mit der Relaxationszeit $T'_{1,b}$, der Steady State Magnetisierung M'_b und dem Anfangswert $M'_b(0)$. Es ist zu beachten, dass $T'_{1,b}$ nicht notwendigerweise der tatsächlichen Relaxationszeit des Blutes entspricht und von der Inversionspräparation sowie der Anatomie abhängt [81]. Bei einer schichtselektiven Inversion besteht beispielsweise der Blutpool im linken Ventrikel sowohl aus invertiertem Blut als auch einem nichtinvertierten Anteil, der von außerhalb der Inversionsschicht einfließt. Dieser Anteil führt zu einer scheinbar verkürzten Relaxation des Blut Signals. Die longitudinale Relaxation des statischen Gewebes kann mit einer multiexponentiellen Funktion $F(t)$ modelliert werden:

$$F(t) = \sum_i \left[A_i - B_i e^{-\frac{t}{T_{1,i}^*}} \right] \quad (9.3)$$

Hierbei bezeichnet i die Anzahl der Exponentiale, die für eine genügende Hintergrundunterdrückung angepasst werden kann. Im Idealfall verbleibt nach Subtraktion der Gleichung 9.3 von Gleichung 9.2 nur das Selbstnavigationssignal überlagert mit einer monoexponentiellen Relaxation:

$$S(t) - F(t) \approx \Omega(t) \underbrace{\left[M'_b - [M'_b - M'_b(0)] e^{-\frac{t}{T'_{1,b}}} \right]}_{\alpha(t)} : \quad (9.4)$$

Kapitel 9 Retrospektive kardiale T_1 Messungen am Mäuseherzen

Gleichung 9.4 zeigt eine starke Variation der Herzamplituden mit einer einhüllenden Funktion, $\alpha(t)$, an. Am Nulldurchgang, $t_{zc} = T'_{1,b} \ln \left[\frac{M'_b - M'_b(0)}{M'_b} \right]$, tritt ein Vorzeichenwechsel auf, welcher eine Verschiebung der Herzphasen für Zeitpunkte $t < t_{zc}$ relativ zu den Zeitpunkten $t > t_{zc}$ nach dem Nulldurchgang andeutet. $F(t)$ und $\alpha(t)$ müssen bekannt sein, um die Herzfunktion $\Omega(t)$ zu isolieren. Das nächste Kapitel beschreibt eine Methode, um diese Funktionen aus dem Experiment zu erhalten.

Experiment

Zunächst wurde das zentrale k-Raum Signal der sich am dichtesten am Herzen befindenden Empfangsspule mit einer gaußförmigen Funktion (Halbwertsbreite 8-12 Hz) tiefpassgefiltert (Abb. 9.2 Schritt 1&2). Die Daten wurde mit Hilfe der gemittelten Phase im dynamischen Gleichgewicht des gefilterten Signals phasenkorrigiert. Anschließend wurde der Realteil an einen multiexponentiellen Least Squares Fit mit 6 Exponenten angefitet (Schritt 3) um die Hintergrundrelaxation zu modellieren. Die Zahl $i = 6$ für die Exponenten wurde empirisch ermittelt. Die Atmung wurde iterativ mit variablen Schwellwerten detektiert. Der Algorithmus liefert das Differenzsignal und die Atemkurven, die für das Atem Gating benötigt werden. Um verbleibende niederfrequente Modulationen nach der Hintergrundsubtraktion zu entfernen, wurde eine Basislinie mit Hilfe einer Maximums Detektion der Herzamplituden berechnet und vom Differenzsignal abgezogen. Da die Magnetisierung bei einem schichtselektiven Inversionsexperiment nur in einer dünnen Schicht ($\Delta Z = 6$ mm) invertiert wird ist die Relaxation scheinbar verkürzt und der Anteil des Blutes im linken Ventrikel deutlich reduziert. Aus diesem Grund kann der Einfluss von $\alpha(t)$ vernachlässigt und der Algorithmus nach Schritt 6 gestoppt werden. Bei globaler Inversion kann die Relaxation des Blutes dagegen nicht vernachlässigt werden und muss entfernt werden. Da $\alpha(t)$ aufgrund des begrenzten Signal zu Rauschen Verhältnis und Subtraktionsfehlern nicht exakt bestimmt werden kann, werden die Maxima und Minima unabhängig voneinander an einen monoexponentiellen Least Squares Fit angefitet, welcher die Rice Verteilung der Magnituden Daten berücksichtigt. Die Fits behandeln Fehler aufgrund von nicht perfekter Hintergrund Unterdrückung als Rauschen. Der Betragswert der einhüllenden Funktion, $|\alpha(t)|$, welcher aus dem Mittelwert beider Fits berechnet wird, wurde benutzt um das Selbstnavigationssignal zu normalisieren und den Vorzeichenwechsel auf der linken Seite des Nulldurchgangs zu korrigieren.

Rekonstruktion

Sowohl das Selbstnavigationssignal als auch die EKG Referenz wurden für die Herzschlagsynchronisation verwendet. Die Triggerzeitpunkte und die Herzphasen wurden mit dem weiter vorne beschriebenen Algorithmus berechnet [4, 5]. Für eine Analyse

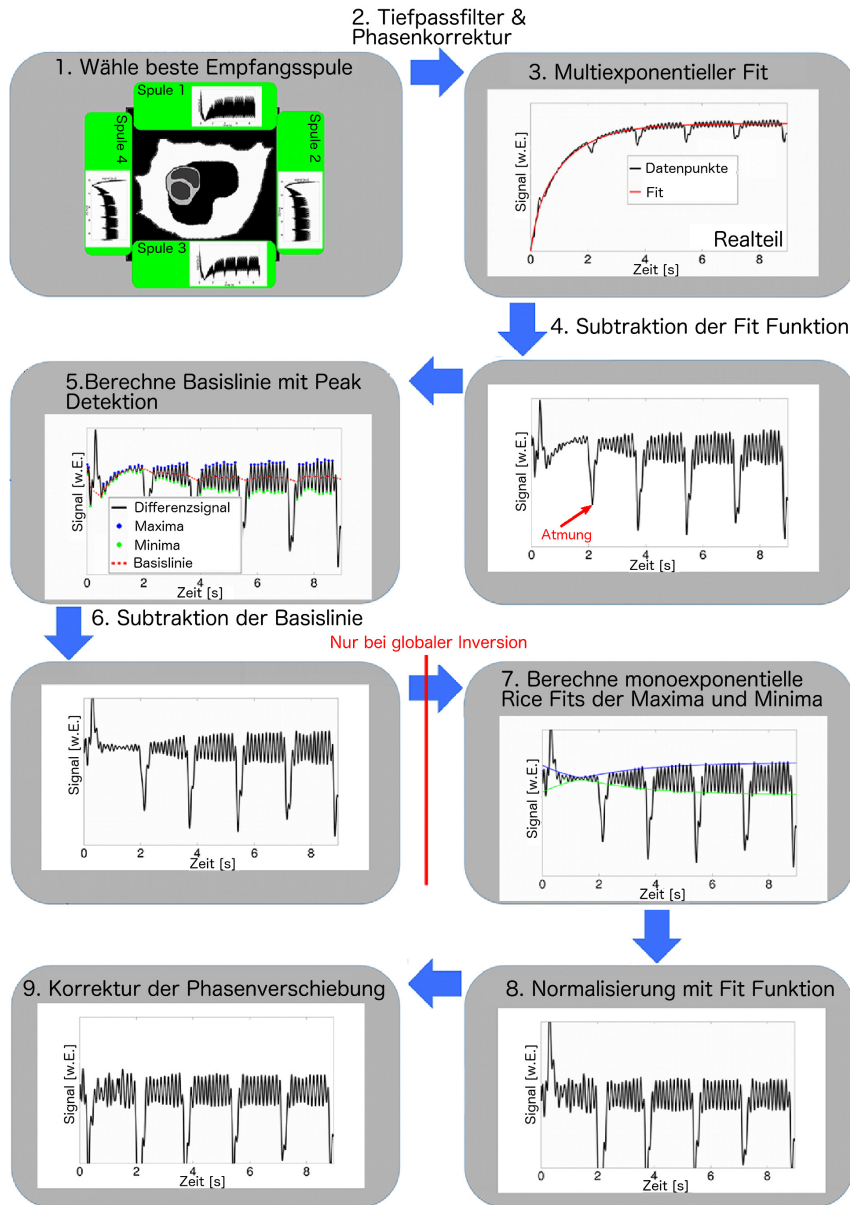


Abbildung 9.2: Prozessierung des Selbstnavigationssignals. Das Bild wurde [6] entnommen und bearbeitet.

des Selbstnavigationssignals wurden die Abstände zwischen den Triggerzeitpunkten berechnet und mit dem EKG Signal korreliert. Triggerzeitpunkte, die während der Atmung detektiert wurden, wurden von der statistischen Analyse ausgeschlossen, um Verfälschungen durch die Atembewegung zu vermeiden.

Die zur Bildrekonstruktion verwendeten Projektionen wurden entsprechend ihrer Herzphase und Inversionszeit mit einem zwei-dimensionalen KWIC (k-space weighted image contrast) Filter [48] ausgewählt (Abbildung 9.1b). Der Filter zur Herzphasenauswahl hatte eine innere Breite von 10% und eine äußere Breite von 20% relativ zur über allen Herzschlägen gemittelten Gesamtlänge des Herzzyklus. Für die Selektion der Inversionszeiten wurde ein Filter mit einer Breite von 80 ms verwendet. Nach der Projektionsselektion wurden Bilder der enddiastolischen Herzphase zu verschiedenen Inversionszeitpunkten mit Hilfe der NUFFT rekonstruiert [43, 44]. Alle Bilder besaßen eine native Ortsauflösung von $312 \times 312 \mu\text{m}^2$ und wurden für die weiteren Auswertungen auf $117 \times 117 \mu\text{m}^2$ mit Zero Filling interpoliert. Anschließend wurden mit einem 3-Parameter Fit T_1 Karten berechnet [15].

9.3 Ergebnisse

Qualität des Selbstnavigationssignals

In 5 gesunden Mäusen wurden für die globalen und schichtselektiven Inversionsmessungen die Triggerzeitpunkte sowohl mit Hilfe des Selbstnavigationssignals als auch mit der EKG Referenz bestimmt. In Abbildung 9.3a sind die Zeitabstände zwischen den Triggerpunkten des Selbstnavigationssignals gegen die Referenzdaten aufgetragen. Aufgrund natürlicher Unterschiede der Herzraten von Tier zu Tier variieren die Herzschlagintervalle zwischen 110 und 190 ms. Da das Selbstnavigationssignal diskret mit einer Abtastrate von $1/\text{TR}$ aufgenommen wurde, ist eine Cluster-artige Verteilung der Daten zu beobachten. Lineare Fits und Bland-Altman Diagramme (Abbildung 9.3b) zeigen jedoch eine gute Korrelation und einen kleinen Bias sowie geringe Abweichungen zwischen den beiden Herzsignal Typen. Für eine weitere Analyse wurden die Triggerzeitpunkte nach ihrer Inversionszeit sortiert. Abbildung 9.3c zeigt die mittlere Abweichung und die Variation zwischen beiden Signaltypen für 70 Intervalle (Intervallbreite $\text{DT}=150$ ms). Eine detailliertere Analyse für jede einzelne Maus befindet sich im Anhang. Bei der schichtselektiven Messung waren die Variationen kleiner als $\pm 5\%$ der mittleren Herzperiode ($\approx 7,3$ ms) für 90% aller Intervalle. Bei der globalen Inversion treten größere Abweichungen in einem 0,3 s Intervall auf (≈ 2 Herzschläge, siehe auch der orangene Balken in Abb. 9.3c). Die größeren Fehler können auf ein niedriges SNR des Blutsignals in der Nähe des Nulldurchgangs zurückgeführt werden.

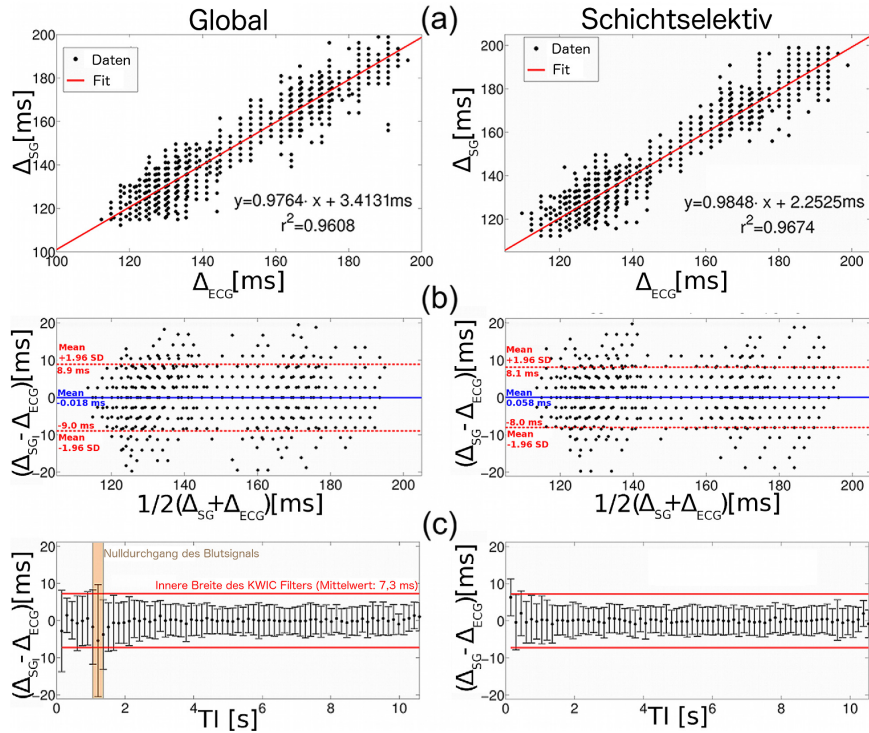


Abbildung 9.3: (a): Plot aller Nächste Nachbarn Abstände Δ_{SG} , bestimmt mit dem Selbstnavigationssignal (Ordinate), aufgetragen gegen die Nächste Nachbarn Abstände Δ_{ECG} der EKG Referenz (Abszisse) während globalen und schichtselektiven Messungen in fünf gesunden Mäusen. Ein linearer Fit (rote Linie) wurde berechnet, um die Korrelation zwischen beiden Signalen zu bestimmen. (b): Bland-Altman Plot zur Darstellung der Korrelation zwischen dem Selbstnavigationssignal und der EKG Referenz. Abszisse: Mittelwerte der Nächste Nachbarn Abstände, $\frac{1}{2}(\Delta_{SG} + \Delta_{ECG})$, berechnet aus beiden Signalen. Ordinate: Abweichung $\Delta_{SG} - \Delta_{ECG}$. (c): Mittlere Abweichungen zwischen dem Selbstnavigationssignal und der EKG Referenz für die globale und schichtselektiven Messungen (bestimmt in fünf gesunden Mäusen), aufgetragen als Funktion der Inversionszeit. Die roten Linien markieren die inneren Grenzen des für die Rekonstruktion verwendeten KWIC Filters. Das Bild wurde [6] entnommen und bearbeitet.

T_1 Werte

Abbildung 9.4Ia und c zeigen diastolische T_1 Karten einer gesunden Maus (M3 in Tabelle 1) sowie eine Fehlerkarte der T_1 Werte in einer Region of Interest (ROI) im Myokard. Die mittlere Abweichung zwischen den EKG- und selbstnavigierten Methoden betrug $(1,1 \pm 1,5)\%$ für die globale Messung und $(-1,1 \pm 2,0)\%$ für die schichtselektive Messung. Die Ergebnisse sind für alle gesunden Tiere vergleichbar. Der vorgestellte Auswerte Algorithmus ermöglicht auch die Rekonstruktion zeitaufgelöster T_1 Karten zu verschiedenen Herzphasen [5] (siehe Anhang). Abbildung 9.4IIa zeigt end-diastolische T_1 Karten der Maus mit Myokard Infarkt. Mit Hilfe des retrospektiv rekonstruierten Cine wurde für das infarzierte Herz eine Auswurfleistung von 22% berechnet, während die Auswurfleistung für ein gesundes Herz (Maus M3 in Tabelle 1) 62% betrug. Die globalen und schichtselektiven T_1 Werte des gesunden und infarzierten Gewebes (siehe grüne und rote Pfeile in Abb. 9.4Ia und b) sind in Tabelle 1 zu finden. Beide Messungen zeigen deutlich höhere T_1 Werte im infarzierten Gewebe.

9.4 Diskussion

Selbstnavigation: Messungen im Gleichgewicht versus dynamische Messungen

In diesem Kapitel wurde die Herz Synchronisation mit Hilfe von IRSF-Messsignalen und selbstnavigiertes T_1 Mapping im Herzen demonstriert. Der neue Ansatz vermeidet die im Hochfeld typischen Probleme [78] mit der EKG Triggerung, indem er eine sensorlose Herzschlagsynchronisation auf dynamische Messungen anwendet. Der vorgestellte Algorithmus ist flexibler als die bisher etablierten Steady State Cine Messungen [54, 80], da er bei Sequenzen mit Magnetisierungspräparation angewandt werden kann. Er ist leicht adaptierbar für andere transiente Messungen, einschließlich der Saturation Recovery Technik. Die aus dem Selbstnavigationssignal bestimmten Triggerzeitpunkte besaßen eine gute Korrelation mit der EKG Referenz. Bei der schichtselektiven Inversion wurden leichte Verzerrungen der Herzamplituden während den ersten 1-2 Herzschlägen beobachtet, die zu einer geringfügig ungenaueren Navigation kurz nach der Inversion führen können. Diese Verfälschungen sind mit der Verkürzung der Blut Relaxationszeit sowie mit stärkeren Flussartefakten, die auf die starken Signalunterschiede zwischen Blut und Myokard zurückzuführen sind, erklärbar. Bei der globalen Messung konnte in einem 0,3 s Intervall um den Nulldurchgang des Blutsignals aufgrund des zu geringen SNR kein Selbstnavigationssignal detektiert werden. Um eine falsche Zuordnung von Triggerpunkten zu vermeiden, wurden Messpunkte in diesem Intervall von der Rekonstruktion ausgeschlossen. Für zukünftige Anwendungen sollte eine Interpolation der fehlenden Triggerpunkte in Betracht gezogen werden. Zusätzlich

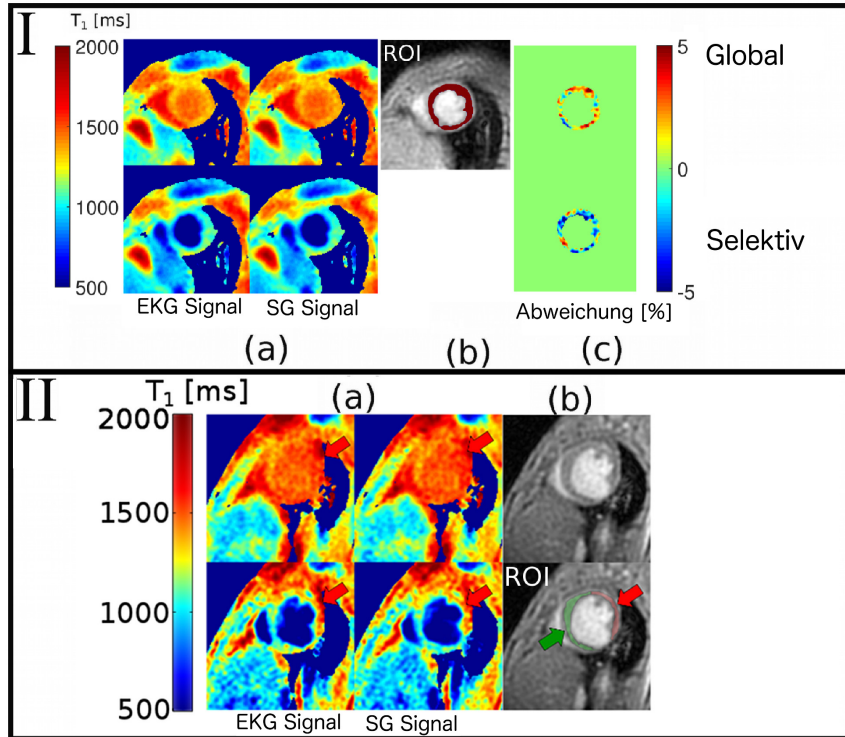


Abbildung 9.4: Repräsentative Beispiele für rekonstruierte T_1 Karten. I.(a): Globale und schichtselektive T_1 Karten einer gesunden Maus, rekonstruiert mit beiden Trigger Signalen. (b): Anatomie und ROI für die myokardialen T_1 Werte. (c): Karten der T_1 Abweichung im Myokard, $\frac{T_{1,SG} - T_{1,ECG}}{T_{1,ECG}} \cdot 100$ in %.

II.(a) Globale und schichtselektive T_1 Karten einer Maus mit Myokardinfarkt, rekonstruiert mit beiden Trigger Signalen. Das infarzierte Gewebe ist mit roten Pfeilen gekennzeichnet. (b): Anatomie und ROI zur Bestimmung der T_1 Werte. Die ROIs sind mit roten (infarziert) bzw. grünen (gesund) Flächen gekennzeichnet. Das Bild wurde [6] entnommen und bearbeitet.

Kapitel 9 Retrospektive kardiale T_1 Messungen am Mäuseherzen

Tier	Global		Schichtselektiv		Herzperiode
<i>Maus 1</i>	$T_{1,g}$ [ms]		$T_{1,s}$ [ms]		T_{RR} [ms]
EKG-navigiert	1443 ± 95		1044 ± 151		
selbstnavigiert	1411 ± 87		1026 ± 154		126 ± 6
Abweichung [%]	−2.0 ± 2.2		−1.3 ± 3.1		
<i>Maus 2</i>	$T_{1,g}$ [ms]		$T_{1,s}$ [ms]		T_{RR} [ms]
EKG-navigiert	1367 ± 80		1014 ± 120		
selbstnavigiert	1364 ± 67		1001 ± 117		181 ± 9
Abweichung [%]	−0.21 ± 2.5		−1.2 ± 3.7		
<i>Maus 3</i>	$T_{1,g}$ [ms]		$T_{1,s}$ [ms]		T_{RR} [ms]
EKG-navigiert	1352 ± 64		1033 ± 89		
selbstnavigiert	1366 ± 55		1021 ± 89		126 ± 3
Abweichung [%]	1.1 ± 1.5		−1.1 ± 1.9		
<i>Maus 4</i>	$T_{1,g}$ [ms]		$T_{1,s}$ [ms]		T_{RR} [ms]
EKG-navigiert	1386 ± 48		1029 ± 79		
selbstnavigiert	1397 ± 57		1044 ± 74		134 ± 3
Abweichung [%]	0.79 ± 2.1		1.6 ± 3.6		
<i>Maus 5</i>	$T_{1,g}$ [ms]		$T_{1,s}$ [ms]		T_{RR} [ms]
EKG-navigiert	1341 ± 43		1042 ± 97		
selbstnavigiert	1331 ± 48		1013 ± 102		164 ± 8
Abweichung [%]	−0.70 ± 2.1		−2.8 ± 2.8		
<i>MI Maus</i>	$T_{1,g,rem.}$ [ms]	$T_{1,g,inf.}$ [ms]	$T_{1,s,rem.}$ [ms]	$T_{1,s,inf.}$ [ms]	T_{RR} [ms]
EKG-navigiert	1443 ± 67	1550 ± 76	1153 ± 125	1375 ± 152	
selbstnavigiert	1447 ± 65	1555 ± 65	1130 ± 100	1378 ± 139	204 ± 10

Tabelle 9.1: Globale und schichtselektive T_1 Werte, rekonstruiert mit dem Selbstnavigationssignal und der EKG Referenz, sowie die Abweichungen (in %) zwischen beiden Methoden.

zu den Herzamplituden konnte das Atemsignal für alle Inversionszeitpunkte extrahiert werden. Dies ermöglicht ein Atem Gating analog zu den Steady State Selbstnavigationstechniken.

T_1 Werte

Der vorgestellte Algorithmus liefert selbstnavigierte globale und selektive T_1 Karten bei guter Übereinstimmung mit EKG-basierten Rekonstruktionen. Die neue Technik kann auch für T_1 Mapping bei verschiedenen Herzphasen angewandt werden. Dies kann

ausgenutzt werden, um Rekonstruktionsartefakte abzuschätzen und um die optimale Herzphase zu finden. Die Messungen zeigten geringfügige Variationen der myokardialen T_1 Werte in Abhängigkeit von der Herzphase, welche jedoch wahrscheinlich eher auf Rauschen und Bewegungsartefakte zurückzuführen sind [5]. In der Maus mit Myokard Infarkt zeigten beide Rekonstruktionen deutlich höhere T_1 Werte (global und schichtselektiv) im infarzierten Areal ($T_{1,g,inf.}$ bzw. $T_{1,s,inf.}$, siehe Tabelle 9.1) im Vergleich zum gesunden Gewebe ($T_{1,g,rem.}$ bzw. $T_{1,s,rem.}$). In dem Bereich, in dem das Myokard bereits eine deutliche Ausdünnung zeigte, waren verkürzte T_1 Werte zu beobachten. Diese sind jedoch höchstwahrscheinlich auf Partialvolumen Effekte zurückzuführen. Die myokardialen T_1 Werte der gesunden Tiere lagen in einem Bereich zwischen 1331 und 1441 ms. Diese sind somit etwas niedriger als die Messergebnisse anderer Arbeiten [72, 80] und mehr in Übereinstimmung mit den Werten von Li et al. [78]. Im Falle dieser Studie können diese Unstimmigkeiten höchstwahrscheinlich auf ein ungenügendes Gradientenspoiling zurückgeführt werden. Während der Messung wurden häufig Interferenzen des EKG Signals mit den Bildgebungsgradienten beobachtet. Aus diesem Grund wurde eine niedrige Amplitude des Spoiler Gradienten gewählt, um ein verlässliches Referenzsignal zu erhalten. Ungenügendes Spoiling kann jedoch zu einer Überschätzung der Steady State Magnetisierung M_0^* und zu einer Unterschätzung von T_1 führen [15].

Limitationen

Eine scheinbare Limitierung des aktuellen Protokolls ist die lange Messzeit. In dieser Arbeit wurden je 32 Inversionen für die globale und schichtselektive Messung aufgenommen. Dieses vergleichsweise lange Protokoll war der Tatsache geschuldet, dass ausreichend Daten für statistische Analysen der Selbstnavigationssignale benötigt wurden. Eine Verkürzung der Messzeit auf weniger als 10 Minuten ist möglich, indem die Wartezeit zwischen zwei Inversionen auf 10s verkürzt wird, wie andere Arbeiten zeigten [5]. Eine weitere Beschleunigung ist mit Hilfe von angepassten Trajektorien möglich. Ein Nachteil der in dieser Arbeit verwendeten Goldener Winkel-Trajektorie ist das Clustern von Projektionen nach der KWIC Filter Auswahl. Dies führt zu Lücken im k-Raum und zu Streaking Artefakten [4]. Für schnelles T_1 Mapping sollten daher angepasste Winkelverteilungen mit Hilfe von *a priori* Wissen (z.B. der Herzrate) und modellbasierte Rekonstruktion betrachtet werden.

Eine mögliche Fehlerquelle sind die Anfälligkeiten auf B_0 Inhomogenitäten und Fluss, welche die Bildqualität und das Selbstnavigationssignal beeinträchtigen und zu Fehlern der T_1 Bestimmung führen können. Eine mögliche Verbesserung könnte hier die Verwendung von Ultrashort Echo Time (UTE) Sequenzen sein, da kurze Echozeiten den Einfluss von B_0 Inhomogenitäten und Flussartefakten reduzieren [26].

Eine weitere mögliche Limitation ist der Einfluss der Atmung auf die Position der Bild-

gebungsschicht. Durch Atembewegungen verursachte Through Plane Verschiebungen¹ des Herzen führen zu einer Verletzung des Look-Locker Kriteriums und somit theoretisch zu Fehlern bei der T_1 Bestimmung. Cine Messungen der durch die Atmung verursachten Schichtverschiebungen zeigten jedoch, dass diese Verschiebungen kleiner als 1 mm sind und nur in einer vergleichsweise kurzen Periode von 0,2s auftreten. Ihr Einfluss ist somit zu vernachlässigen. Dieses Resultat stimmt mit einer früheren Studie überein, bei der eine Atempumpe zur Atemregulation benutzt wurde und bei der keine signifikanten Unterschiede der T_1 Werte zwischen Messungen mit und ohne Atemkontrolle gefunden wurden [72].

9.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel konnte erstmals die sensorlose Herz- und Atemsynchronisation auf dynamische Messungen übertragen und *in vivo* validiert werden. Der vorgestellte Algorithmus zur Extraktion von Navigatorsignalen wurde für globale und schichtselektive T_1 Messungen im Mäuseherzen mit einer radialen IRSF Sequenz angewandt. Die über Selbstnavigation rekonstruierten T_1 Karten stimmen sehr gut mit den mit EKG Signalen synchronisierten Rekonstruktionen überein. Die somit demonstrierte Unabhängigkeit von externen Herzsonden stellt eine wesentliche Verbesserung des Tier Handlings dar, da Störungen der Herzsignale durch äußere Einflüsse (z.B. durch veränderliche Gradientenfelder) durch Selbstnavigation vermieden werden können. Die neue Methode konnte auch erfolgreich in einer Maus mit Myokardinfarkt angewandt werden, obwohl die Blutmenge in den Ventrikeln hier nur geringe Variationen über den Herzzyklus zeigten. Die Ergebnisse zeigen dass die Technik auch in pathologischen Fällen angewandt werden kann, in denen die Herzbewegung stark beeinträchtigt ist. Die neue Technik bietet daher Potenzial für präklinische Studien in infarzierten Mausmodellen, z.B. zur Untersuchung der Perfusion sowie zur Kontrastmittel-gestützten T_1 Bildgebung.

¹d.h. senkrecht zur Bildgebungsschicht

9.6 Anhang

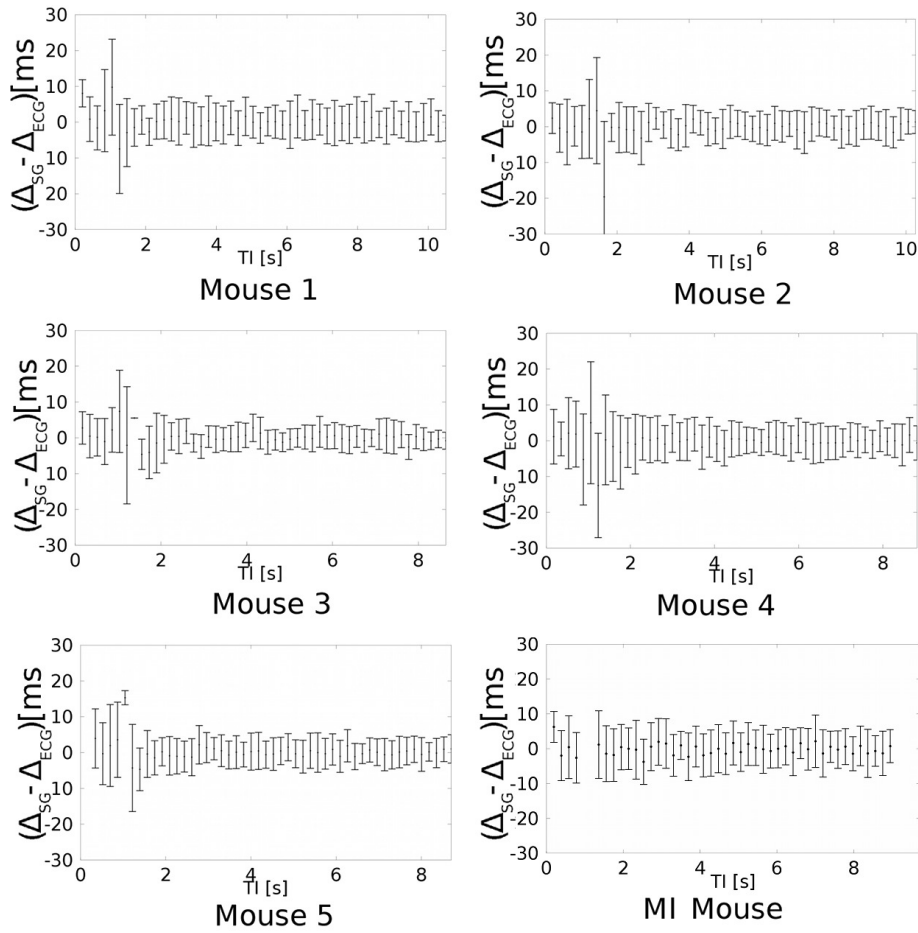


Abbildung S1: Abweichungen der mit dem MR Navigationssignal detektierten Herzperioden von der EKG Referenz für alle 5 gesunden Mäuse und der infarzierten Maus (globale Inversion). Das Bild wurde [6] entnommen.

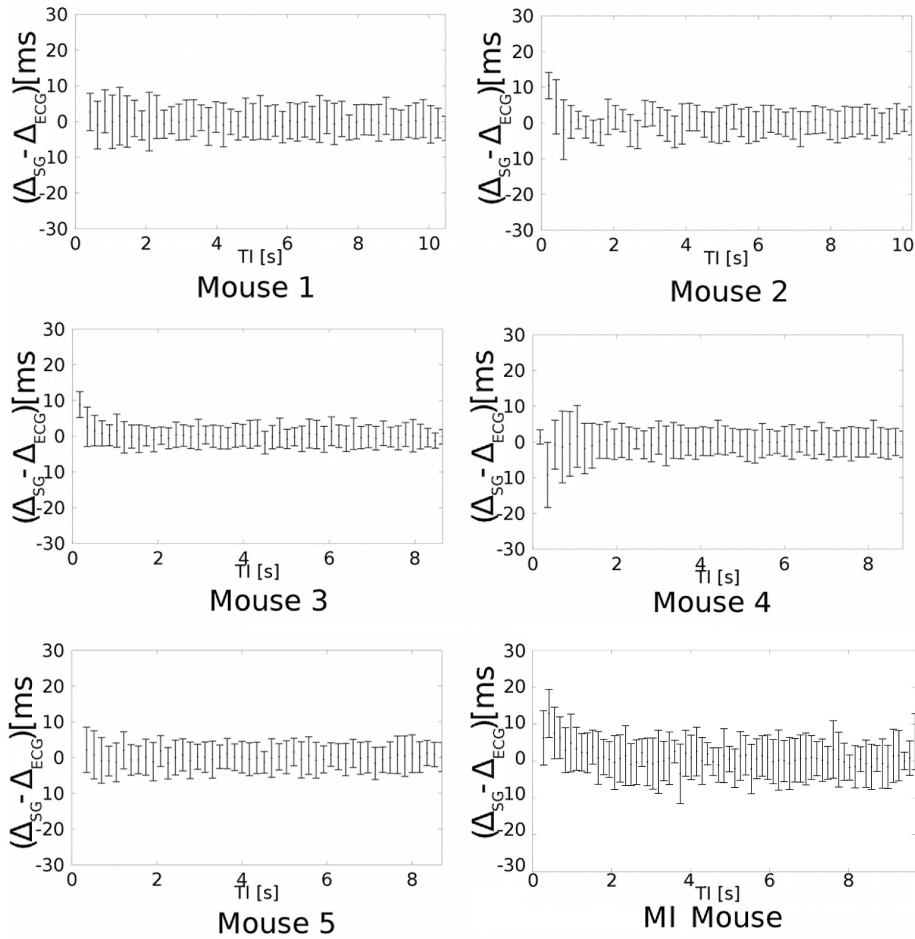


Abbildung S2: Abweichungen der mit dem MR Navigationssignal detektierten Herzperioden von der EKG Referenz für alle 5 gesunden Mäuse und der infarzierten Maus (selektive Inversion). Das Bild wurde [6] entnommen.

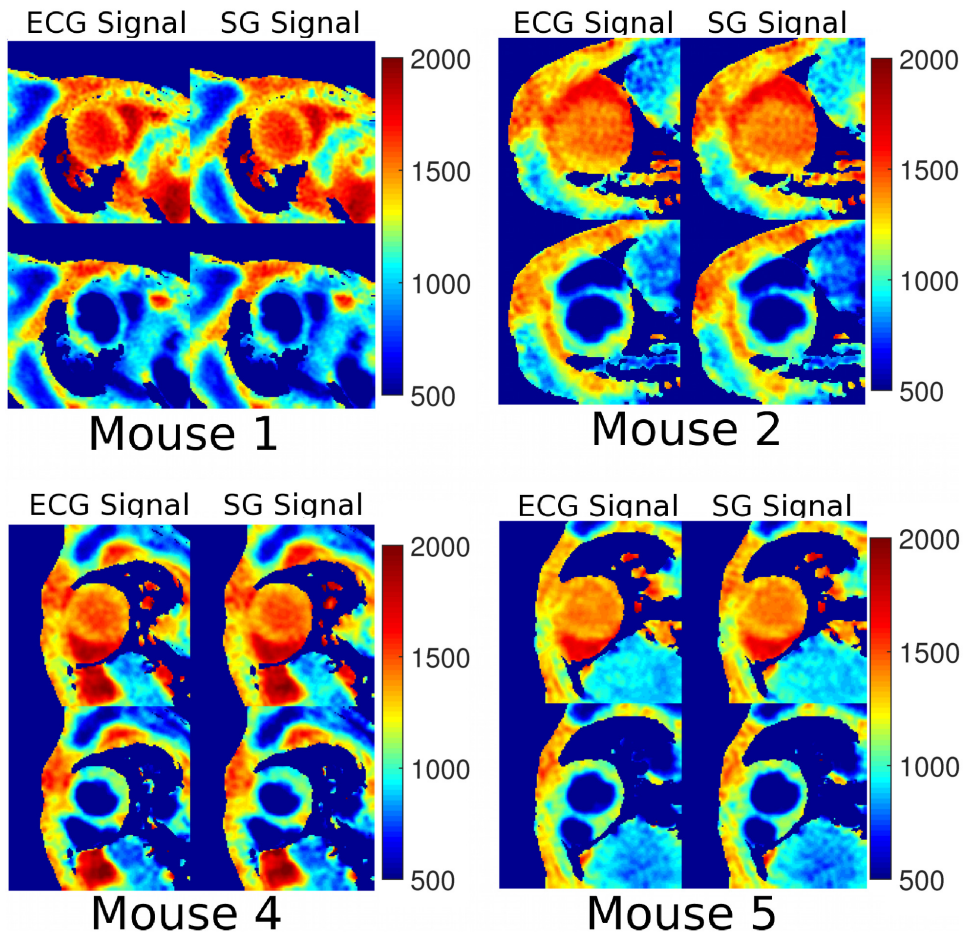


Abbildung S3: Globale und schichtselektive T_1 Karten von 4 Mäusen, rekonstruiert mit dem MR Navigationssignal und der EKG Referenz. Das Bild wurde [6] entnommen.

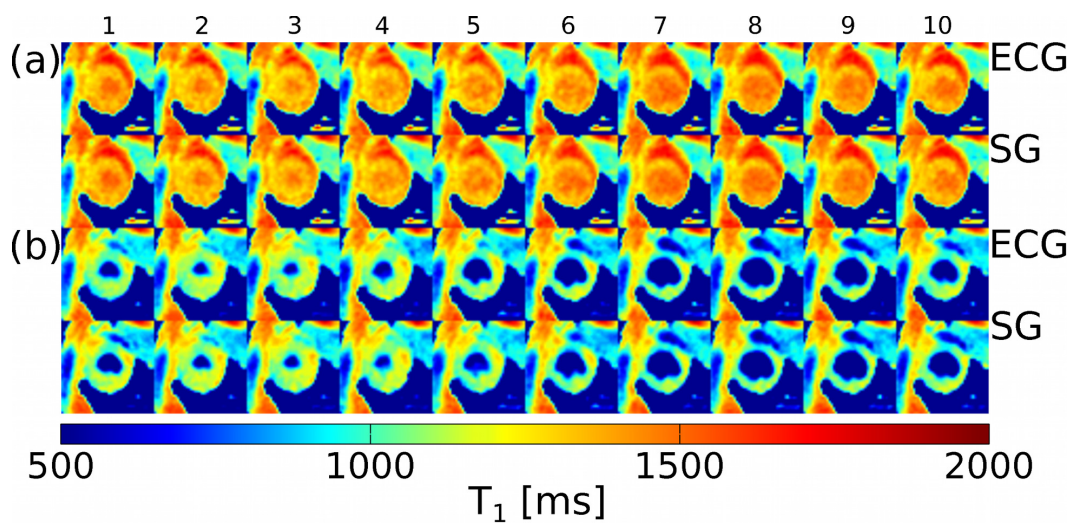


Abbildung S4: Globale (a) und schichtselektive (b) T_1 Karten, rekonstruiert bei 10 verschiedenen Herzphasen (rekonstruiert sowohl mit dem Selbstnavigationssignal als auch der EKG Referenz). Das Bild wurde [6] entnommen.

Kapitel 10

Messungen von Wandschubspannungen im Aortenbogen

10.1 Einleitung

Atherosklerose ist eine komplexe, chronische Entzündung der arteriellen Gefäße, die durch Läsionen der Intima (atherosklerotische Plaques) im vaskulären System charakterisiert ist. Rupturen dieser Plaques sind verantwortlich für einen Großteil kardiovaskulärer Erkrankungen, wie z.B. Herzinfarkt und Schlaganfall, welche zu den häufigsten Todesfällen in den Industrienationen zählen. Die Pathogenese der Atherosklerose wird durch eine Fehlfunktion des vaskulären Endothels und der anschließenden Akkumulation von Lipoproteinen in der Intima ausgelöst, die zu einer chronischen Entzündungsreaktion führen.

Es ist bereits bekannt, dass die atherosklerotischen Läsionen nicht gleichmäßig im vaskulären System verteilt sind, sondern vor allem in der Nähe des Innenradius kurviger Abschnitte sowie an der Außenwand der arteriellen Äste und Abzweigungen. Diese Regionen sind durch einen niedrigen und oszillatorischen Scherstress (englisch: wall shear stress; kurz WSS) charakterisiert. Die WSS entsteht durch die Reibungskraft des zirkulierenden Blutes auf die Gefäßwand und beeinträchtigt die Endothelfunktion und die Entstehung von Aneurysmen sowie der Atherosklerose. Komplexe vaskuläre Geometrien und pulsatile Fluss im arteriellen System führen zu regional verschiedenen Flusscharakteristiken und zu zeitlich und räumlich variablen Scherkräften, die auf die Gefäßwand einwirken. Die WSS ist proportional zum räumlichen Geschwindigkeitsgradienten an der Gefäßwand. Sie ist eine vektorielle Größe, die in N/m^2 ausgedrückt wird [82] und die in einen longitudinalen Anteil parallel zur Gefäßwand, einen radialen Anteil senkrecht zur Gefäßwand und eine zirkumferenzielle Komponente senkrecht zu den anderen Komponenten zerlegt werden kann. Während die longitudinalen und zirkumferenziellen Anteile bereits näher untersucht wurden [82, 83] ist der Einfluss

der radialen Komponente weniger bekannt. Ein weiterer wichtiger Parameter, der in Verbindung mit der WSS steht, ist der oszillatorische Scherindex (OSI), der die zeitliche Variabilität der WSS Wellenform beschreibt. Sowohl niedrige WSS als auch hohe OSI Werte sind potenzielle Marker für die Entstehung von Plaques in der Aorta und anderen Gefäßen [84]. Die WSS und der OSI können nichtinvasiv durch Messungen der Flussgeschwindigkeiten mit Hilfe der Phasenkontrast-Cine MRT gemessen werden. Zweidimensionale Messungen liefern lokale Informationen über die hämodynamischen Kräfte und Flussraten [53], jedoch führt die Schwierigkeit bei der Schichtpositionierung in gekrümmten Abschnitten der Aorta zu Messfehlern, insbesondere in der Nähe der Abzweigungen. Aus diesem Grund wird eine dreidimensionale Messung benötigt. Konventionelle EKG-getriggerte 3D Flusskodier-Techniken sind jedoch aufgrund der langen Messzeiten in ihrer Orts- und Zeitaufösung limitiert. Dies führt typischerweise zu einer Unterschätzung der WSS [82]. Insbesondere Messungen in Mäusen sind aufgrund der geringen Abmessungen der Aorta und den hohen Anforderungen an das Tier Handling anspruchsvoll. So können beispielsweise unstabile Herzraten die akkurate Messung der Fluss Wellenformen erschweren. Dies wird um so problematischer bei ultrahohen Feldstärken, wo die EKG-basierte Navigation aufgrund von magnetohydrodynamischen Effekten und dem schnellen Schalten der Bildgebungsgradienten häufig unzuverlässig ist [9, 78]. In den vorhergehenden Kapiteln wurde die Anwendbarkeit radialer Trajektorien für Flussmessungen in Mäusen untersucht [53, 4]. Radiale Trajektorien sind weniger anfällig gegen Flussartefakte und liefern ein intrinsisches Herzbewegungssignal, welches für EKG-freie Messungen verwendet werden kann [11]. Selbstnavigation in Kombination mit ultrakurzen Echozeiten (UTE) wurde vor kurzen für 3D Flussmessungen im Mäuseherzen untersucht [85]. Aufgrund der globalen Anregung war hier jedoch eine Messzeit von etwa zwei Stunden für einen kompletten Datensatz notwendig.

Time-of-Flight (TOF) Bildgebungstechniken erzielen einen hohen Blut-Gewebekontrast, indem kleine Bildgebungsvolumen mit Anregungspulsen mit großen Flipwinkeln und kleinen Repetitionszeiten kombiniert werden. Dies führt zu einer starken Signalverstärkung des einfließenden Blutes und zu einer Unterdrückung des statischen Gewebes. Somit kann eine sparse Verteilung des Bildsignals gewährleistet werden, wodurch hohe Unterabtastungsfaktoren bei radialen 3D Messungen erzielt werden können [86]. In diesem Kapitel wird eine fortgeschrittene Methode basierend auf einer selbstnavigierten radialen 3D PC-Cine FLASH Messung vorgestellt, die diesen Effekt nutzt um hochaufgelöste (isotrope $100 \mu m$) Flussmessungen im Aortenbogen der Maus in nur 32 Minuten zu ermöglichen.

10.2 Theorie

WSS

Die Wandschubspannung (englisch: Wall Shear Stress, kurz: WSS) wird durch die Reibungskraft des fließenden Blutes an der arteriellen Gefäßwand verursacht. Alle realen Flüssigkeiten, die sich entlang einer festen Grenzfläche bewegen, erfahren aufgrund der inneren Reibung Scherspannungen zwischen den Flüssigkeitsschichten und an der Grenzfläche (siehe Abbildung 10.1). Bei Newtonschen Flüssigkeiten¹ sind die Scherspannungen proportional zur dynamischen Viskosität (η) und dem Geschwindigkeitsgradienten. Für die Scherspannung τ in einem Oberflächenelement parallel zur Grenzfläche am Ort z ² gilt dabei:

$$\tau(z) = \eta \frac{dv(z)}{dz} \quad (10.1)$$

Dabei ist η die dynamische Viskosität, v die Geschwindigkeit des Flusses parallel zur Grenzfläche und z der Abstand zur Grenzfläche (siehe Abbildung 10.1). Die Einheit der Scherspannung ist $[\frac{N}{m^2}]$. Als Wandschubspannung wird der Spezialfall für Scherspannungen am Ort der Grenzfläche ($z = 0$) bezeichnet:

$$\tau_{\text{WSS}} = \tau(z = 0) = \eta \left. \frac{dv(z)}{dz} \right|_{z=0} \quad (10.2)$$

Im allgemeinen Fall dreidimensionaler Geschwindigkeitsprofile und beliebigen Geometrien lässt sich die Scherspannung über den Stress-Tensor $\overleftrightarrow{\Sigma}$ herleiten [87]:

$$\overleftrightarrow{\Sigma} = \overleftrightarrow{T} + p \overleftrightarrow{I} \quad (10.3)$$

Dabei bezeichnet \overleftrightarrow{T} den viskosen Stress-Tensor, p den Druck und \overleftrightarrow{I} eine 3×3 Einheitsmatrix. Während der symmetrische Stress-Tensor ($\overleftrightarrow{\Sigma}$) nur vom Geschwindigkeitsfeld und dem Ort abhängt, ist bei der vektoriellen Oberflächenspannung ($\vec{\sigma}$) zusätzlich die Orientierung der Gefäßwand zu berücksichtigen:

$$\vec{\sigma} = \overleftrightarrow{\Sigma} \cdot \vec{n} = \underbrace{\overleftrightarrow{T} \cdot \vec{n}}_{\text{viskoser Stress: } \vec{\tau}} + p \underbrace{\overleftrightarrow{I} \cdot \vec{n}}_{\text{Druck}} \quad (10.4)$$

Dabei bezeichnet \vec{n} die Einheitsflächennormale der Gefäßwand. Im folgenden wird nur der viskose Stress betrachtet. Dieser ist für eine Newtonsche, inkompressible Flüssigkeit gegeben als [82]:

$$\vec{\tau} = 2\eta \overleftrightarrow{\epsilon} \cdot \vec{n}, \quad (10.5)$$

¹Blut kann in den großen arteriellen Gefäßen als Newtonsche Flüssigkeit betrachtet werden.

² z bezeichnet hier die Richtung der Flächennormalen

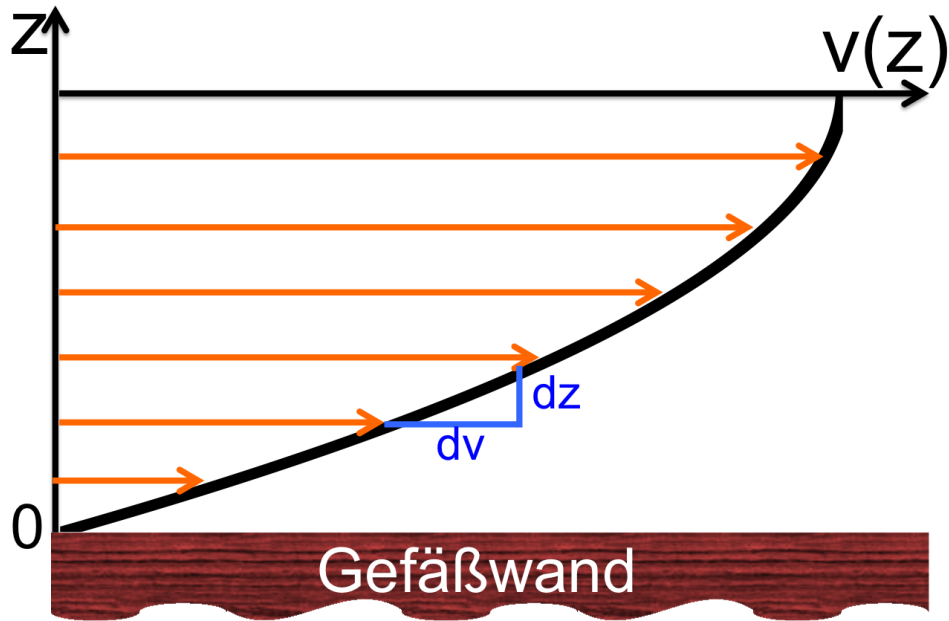


Abbildung 10.1: Bei Newtonschen Flüssigkeiten, die sich parallel zu einer festen Grenzfläche (z.B. Gefäßwand) bewegen, bildet sich bei laminarem Fluss ein geschichtetes Geschwindigkeitsprofil ($v(z)$) aus. Aufgrund der inneren Reibung zwischen den Flüssigkeitsschichten und an der Grenzfläche entstehen Scherspannungen proportional zum Geschwindigkeitsgradienten, $\tau = \eta \frac{dv}{dz}$. Die Wandschubspannung ist definiert als die Scherspannung am Ort der Grenzfläche ($z = 0$).

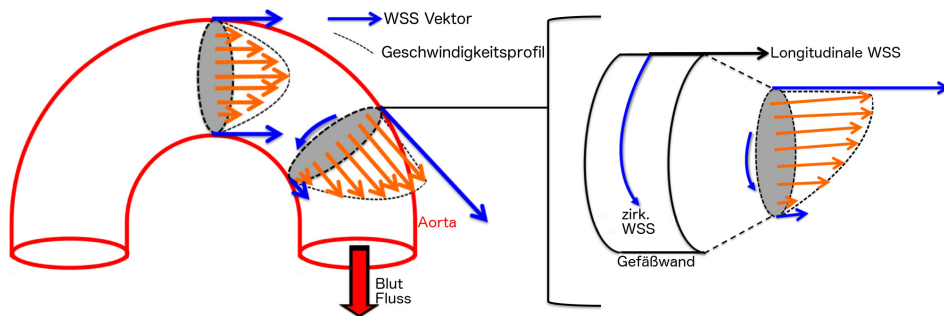


Abbildung 10.2: Das Geschwindigkeitsprofil des fließenden Blutes ist von der Aortengeometrie abhängig. In gekrümmten Abschnitten verschiebt sich das Maximum in Richtung des Außenradius des Gefäßes (links). Rechts: Entlang des Außenradius der Aorta wirken deutlich höhere longitudinale Scherspannungen (parallel zur Vorzugsrichtung des Flusses) als in der Nähe des Innenradius. Zusätzlich tritt bei helikalem Fluss aufgrund von Verwirbelungen eine zirkuläre WSS Komponente (senkrecht zur longitudinalen WSS) auf.

hierbei bezeichnet $\hat{\epsilon}$ den 3×3 Deformationstensor mit den Einträgen:

$$\epsilon_{ij} = \frac{1}{2} \left(\frac{\partial v_j}{\partial x_i} + \frac{\partial v_i}{\partial x_j} \right), \quad i, j = 1, 2, 3 \quad (10.6)$$

mit den Ortskoordinaten $x_{i,j}$ und den Geschwindigkeitskomponenten $v_{i,j}$. Die Wandschubspannung ($\vec{\tau}$) ist eine vektorielle Größe, deren Betrag und Richtung von der Gefäßgeometrie abhängt (siehe Abbildung 10.2).

Allgemein lässt sich die vektorielle WSS wie folgt zerlegen (Abbildung 10.3):

$$\tau_l = \vec{\tau} \cdot \hat{l}, \quad \tau_r = \vec{\tau} \cdot \hat{r}, \quad \tau_c = \vec{\tau} \cdot \hat{c} \quad (10.7)$$

τ_l bezeichnet die longitudinale WSS parallel zur Haupt-Vorzugsrichtung des Flusses. Der Richtungsvektor \hat{l} lässt sich durch Berechnung der Mittellinie der Aorta bestimmen (siehe Abbildung 10.3). τ_r bezeichnet die radiale Komponente der WSS. Sie steht senkrecht zu \hat{l} und ist auf die elastische Ausdehnung des Gefäßes bei Ankunft des arteriellen Flusspulses zurückzuführen. Senkrecht zu den ersten beiden Komponenten steht die zirkumferenzielle WSS, die vom helikalen Anteil des Flusses aufgrund von Verwirbelungen abhängt.

Aufgrund des pulsatilen Flusses treten starke zeitliche Variationen der WSS auf. Man

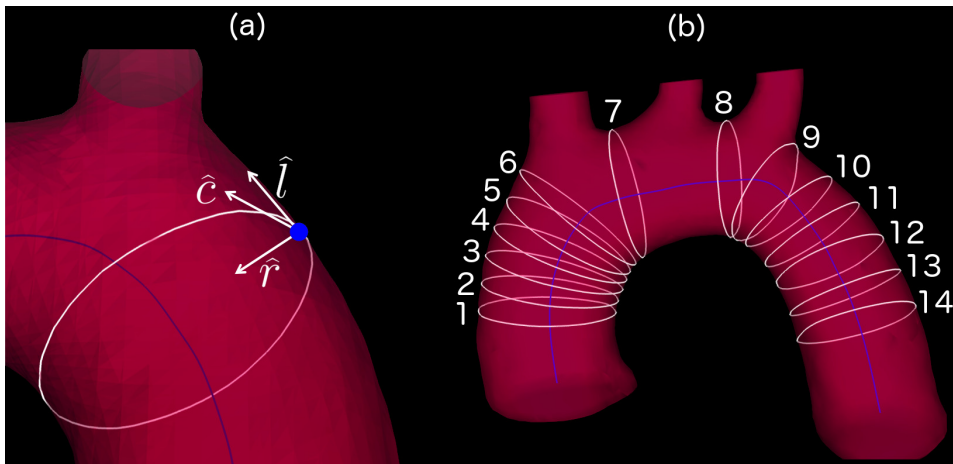


Abbildung 10.3: (a) Um die 3 Komponenten der WSS zu berechnen, wurde zunächst die Mittellinie der Aorta für jeden Punkt berechnet (blaue Linie). Die longitudinale Komponente (\hat{l}) steht parallel zur Mittellinie, die radiale (\hat{r}) zeigt in Richtung der Mittellinie und der zirkumferenzielle ($\hat{c} = \hat{l} \times \hat{r}$) Anteil steht senkrecht auf den ersten beiden Einheitsvektoren. Die WSS Werte wurden für jeden Punkt auf der Lumen Oberfläche, der sich auf einem Ringsegment senkrecht zur Mittellinie befindet, bestimmt. (b) Die WSS Komponenten wurden für 14 Ringsegmente bei verschiedenen Positionen der Aorta berechnet (1 – 6: aufsteigende Aorta, 7 – 9: zwischen den Abgängen, 10 – 14: absteigende Aorta). Es wurden die Mittel- und Medianwerte für alle drei Komponenten für jedes Ringsegment berechnet.

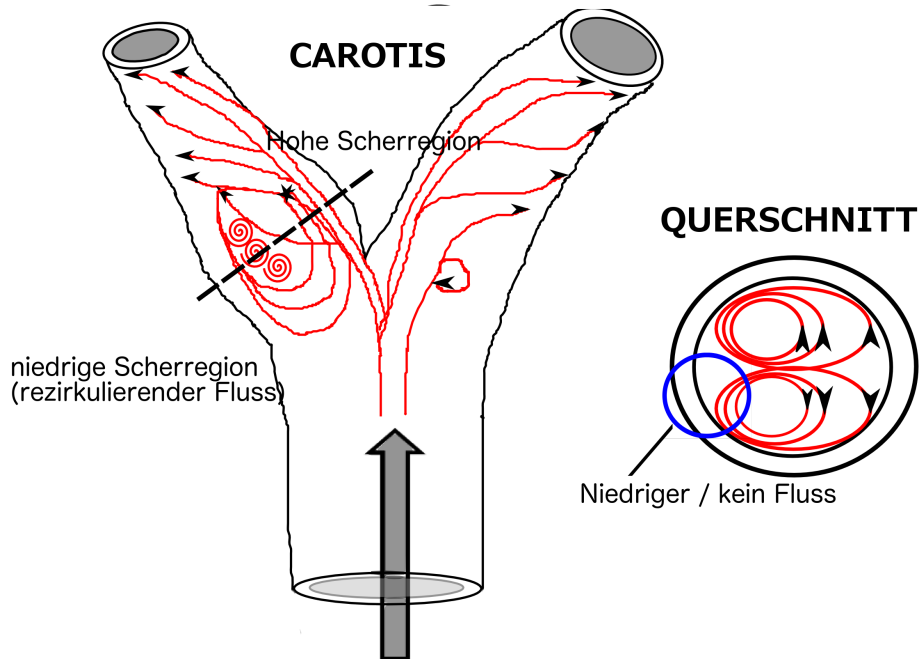


Abbildung 10.4: In der Nähe von Abzweigungen und Bifurkationen (z.B. in der *arteria carotis*) treten ausgeprägte Wirbelsysteme aufgrund von rezirkulierendem Fluss auf. Diese bewirken, dass der longitudinale Fluss lokal stark abgeschwächt ist oder verschwindet, während der zirkulierende Anteil deutlich erhöht ist. [88]

unterscheidet zwischen der zeitabhängigen WSS $\vec{\tau}(t)$, die für jedes Cine Bild berechnet wird, und dem über dem Herzzyklus T_{RR} gemittelten zeitlichen Mittelwert $\overline{\vec{\tau}(t)}$:

$$\overline{\vec{\tau}(t)} = \frac{1}{T_{RR}} \int_0^{T_{RR}} \vec{\tau}(t) dt \quad (10.8)$$

Das Verhältnis von longitudinaler zu zirkumferenzieller WSS ist stark von der Gefäßgeometrie abhängig. Insbesondere in der Nähe von Abzweigungen und Bifurkationen treten ausgeprägte Wirbelsysteme aufgrund von rezirkulierendem Fluss auf (siehe Abbildung 10.4). Diese bewirken, dass der longitudinale Fluss lokal stark abgeschwächt ist oder sogar verschwindet, während der zirkumferenzielle Anteil deutlich erhöht ist [88].

OSI

Der oszillatorische Scher Index (OSI) ist ein Maß für die zeitliche Variabilität der WSS und den Grad der zeitlichen periodischen Variationen des Flusses. Er wird aus den zeitabhängigen WSS Werten ($\vec{\tau}(t) = [\tau_l(t) \ \tau_r(t) \ \tau_c(t)]$) bestimmt [82]:

$$\text{OSI} = \frac{1}{2} \left(1 - \frac{|\int_0^{\text{T}_{\text{RR}}} \vec{\tau}(t) dt|}{\int_0^{\text{T}_{\text{RR}}} |\vec{\tau}(t)| dt} \right), \quad (10.9)$$

Verändert sich die Richtung der vektoriellen WSS nicht über die Zeit wird der Wert des OSI minimal (OSI = 0). Bei starken periodischen Schwankungen und Vorzeichenwechsel des Scherstress nähert sich der Integralwert dagegen dem Grenzfalle $\int_0^{\text{T}_{\text{RR}}} \vec{\tau}(t) dt = 0$ und der OSI nähert sich dem maximalen Wert (OSI = 0,5).

10.3 Materialien und Messmethodik

Tier Handling

Alle Messungen erfolgten nach Genehmigung des Instituts. Eine Gruppe mit $n = 7$ weiblichen Wildtyp C57/BL6J Mäusen (Charles River Laboratories, Sulzfeld, Deutschland) wurde im Alter von 12 Wochen untersucht. Die Mäuse wurden mit 4% Isofluran in 2.0 Vol. % Sauerstoff (2L/Minute) anästhesiert. Die Überwachung des Herzschlags und der Atmung erfolgte mit einem Druckballon (Graseby Medical Limited, Watford, United Kingdom), der zwischen der Innenwand des HF Resonator und dem Thorax der Maus positioniert wurde. Das Druckballonsignal wurde mit einem Umwandler (24PCEFA6 D, Honeywell S& C, Golden Valley, MN, USA) in ein elektrisches Signal transformiert und verstärkt und mit Hilfe einer EKG Einheit in Echtzeit prozessiert. Aufgrund des kleinen Innendurchmessers des Gradientensystems und der HF Spule konnte die Körpertemperatur mit der Gradientenkühlung auf 37°C während den MR Messungen gehalten werden. Alle experimentellen Prozeduren erfolgten in Übereinstimmung mit den Richtlinien des Instituts (Regierung von Unterfranken, Würzburg, Deutschland) und entsprechen dem deutschen Tierschutzgesetz. Die Referenznummer der Tierversuchsgenehmigung ist 55.2-2531.01-427/17.

MR Messungen

Alle Messungen in diesem Kapitel erfolgten am 17,6 T Bruker Avance 750 WB. Der Aortenbogen wurde mit Hilfe von getriggerten axialen und longitudinalen 2D-Cine FLASH Messungen lokalisiert. Anschließend erfolgten Flussmessungen in einem 3D

Kapitel 10 Messungen von Wandschubspannungen im Aortenbogen

Volumen senkrecht zur Aorta (FOV: $25 \times 25 \times 4 \text{ mm}^3$, siehe Abbildung 10.5a). Eine selbst entwickelte radiale PC-FLASH Sequenz mit einem balancierten 4-Punkt Flusskodierschema (siehe Kapitel 4.3) und einer maximal kodierbaren Geschwindigkeit von $V_{\text{ENC}} = 1,25 \text{ m/s}$ (Abbildung 10.5b) wurde für 3D Flusskodierungen verwendet. Jeder Flusskodierschritt besteht aus Frequenzkodierungen mit 160000 radialen Projektionen (140 Frequenzkodierschritte, $\text{TR}=3 \text{ ms}$), die eine Kugel im dreidimensionalen k -Raum abdecken (Abbildung 10.5c). Ein Flipwinkel von 15° wurde benutzt um einen hohen Blut-Gewebekontrast zu erzielen. Um Off-Resonanzartefakte und Signalauslöschungen durch turbulenten Fluss zu minimieren, wurde eine stark asymmetrische Position des Gradientenechos (10%) gewählt. Damit konnte eine Echozeit von $T_E = 1,1 \text{ ms}$ erzielt werden. Um die Robustheit der Messung zu erhöhen, wurde die Messungen in 10 Teillisten unterteilt (Abbildung 10.5d), die jeweils aus 16000 Projektionen bestanden und für sich eine vollständige Kugel im 3D k -Raum abtasteten. Diese Art der Segmentierung erlaubt eine Wiederholung fehlgeschlagener Messungen, z.B. bei kurzzeitig sehr starken Instabilitäten der Herzrate. Die Messzeit einer Teilliste betrug 3,2 Minuten, was zu einer Gesamtmesszeit von 32 Minuten für ein vollständiges 4D Flussprotokoll führt.

Selbstnavigation

Die Signalprozessierung erfolgte in MATLAB (The Mathworks, Inc., Natick, USA). Für die retrospektive Selbstnavigation wurde der Magnitudenwert des Signals im k -Raum Zentrum ($\vec{k} = 0$) verwendet. Zunächst wurden hochfrequente Störungen mit einem Matched Filter entfernt [89]. Der Matched Filter kann als Faltung des vorauschten Navigatorsignals mit einem kleinen, zeitlich invertierten und konjugierten Teil des Signals interpretiert werden [90]. Nach der Filterung wurde eine Basislinien Subtraktion verwendet [91], um niederfrequente Modulationen aufgrund der Atmung und dem Transienten in den Steady State zu entfernen.

Mit Hilfe des prozessierten Signals und variablen Schwellwerten wurden Triggerpunkte und Atem Gating Intervalle berechnet. Jede radiale Projektion wurde anschließend einer Phase im Herzzyklus zugeordnet. Messpunkte während der Atmung wurden ausgeschlossen und die relativen Herzphasen wurden in 20 Auswahl Intervalle unterteilt. Ein Satz aus vier 3D-Cines (ein flusskompensiertes Cine und drei flusskodierte Cines) mit einer isotropen Ortsauflösung von jeweils $100 \mu\text{m}$ wurde mit Hilfe der NUFFT [43] rekonstruiert.

Off-Resonanz Korrektur

Bei hohen Feldstärken verursachen B_0 Offsets und Feldgradienten Abweichungen der radialen Trajektorie, die zu Blurring Artefakten in den rekonstruierten Bildern führen

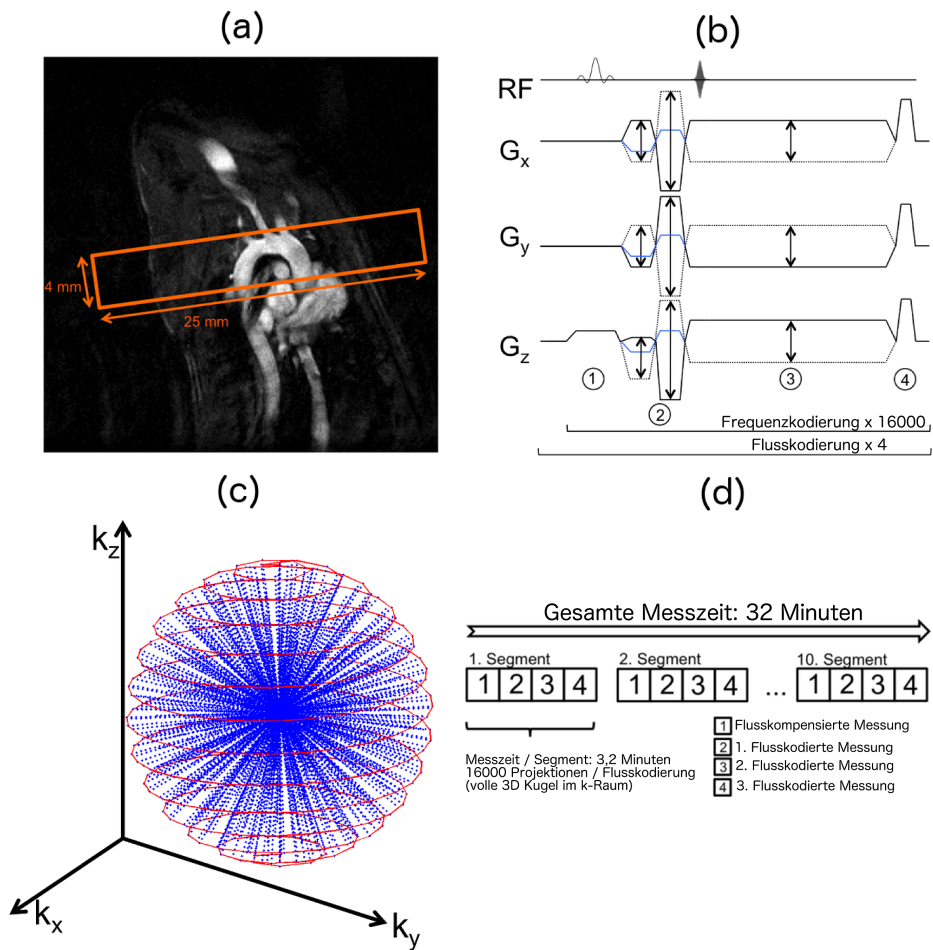


Abbildung 10.5: (a) Schichtpositionierung. Ein 3D Bildgebungsvolumen ($25 \times 25 \times 4 \text{ mm}^3$) wurde senkrecht zum Aortenbogen positioniert. (b) Radiale Phasenkontrast (PC) Cine Sequenz. 1. Schichtanregung mit einem Sinc Puls. 2. Bipolare Dephasier / Rephasiergradienten zur Flusskompensation. Die Flusskodierung (blaue Linien) erfolgt simultan mit dem Dephasiergradienten. 3. 3D Frequenzkodierung bei einer Echo Asymmetrie von 10%. Nach der Frequenzkodierung erfolgt konstantes Gradientenspoiling in allen drei Raumrichtungen. (c) Ortskodierschema: Sphärische 3D K-Raum Punkte wurden mit einer spiralförmigen Trajektorie mit radialen Projektionen aufgenommen. (d) Um die Robustheit der Messung (mit $n_s = 160000$ Projektionen) zu erhöhen wurde die Messung in 10 kleinere Teilsets unterteilt, die hintereinander ausgespielt wurden. Jedes Segment besteht aus 4 Flusskodiermessungen mit jeweils 16000 Projektionen, die nacheinander akquiriert wurden. Jede Messung deckt eine Kugel im k-Raum ab.

Kapitel 10 Messungen von Wandschubspannungen im Aortenbogen

können. Um diese Artefakte zu entfernen, wurde ein zusätzlicher radialer 3D Datensatz mit zwei verschiedenen Echozeiten im selben FOV aufgenommen (Echozeit Differenz: 1 *ms*, Messzeit: 3,2 Minuten, Ortsauflösung: 100 μm). Eine 3D Off-Resonanz Karte wurde aus den Phasendifferenzen zwischen den beiden Bildern berechnet ([58], siehe auch Kapitel 8). Da sich das in Kapitel 8 vorgestellte Rekonstruktionsverfahren zur Korrektur von B_0 Inhomogenitäten bei den 3D-Cine Rekonstruktionen als zu zeitaufwändig erwies, wurde stattdessen ein Näherungsverfahren verwendet. Unter Annahme globaler Feld Offsets und Feld Gradienten und Vernachlässigung lokaler Inhomogenitäten können die ortsabhängigen Off-Resonanz Frequenzen mittels Taylor Entwicklung 1. Ordnung genähert werden als:

$$\Delta f(x, y, z) \approx \Delta f_0 + \alpha \cdot x + \beta \cdot y + \delta \cdot z \quad (10.10)$$

Um Blurring Artefakte durch einen globalen Frequenz Offset Δf_0 zu entfernen, wurde der Frequenzwert des FOV Zentrums ($x = y = z = 0$) ausgewählt und für eine Phasenkorrektur des MR Signals verwendet:

$$S'(t) = S(t) \cdot e^{i2\pi \cdot \Delta f_0 t}. \quad (10.11)$$

Dabei bezeichnet $S(t)$ das unkorrigierte MR Signal. Um auch die durch globale Feldgradienten verursachten Abweichungen der k-Raum Trajektorie zu korrigieren, wurde die für die Rekonstruktion verwendete korrigierte Trajektorie $k'(t)$ berechnet, mit:

$$\vec{k}'(t) = \vec{k}(t) + \begin{pmatrix} \alpha \\ \beta \\ \delta \end{pmatrix} t, \quad (10.12)$$

wobei $\vec{k}(t)$ die unverfälschte radiale Trajektorie bezeichnet. α , β und δ wurden bestimmt, indem die Off-Resonanz Werte mittels linearem Fit jeweils in x , y und z Richtung gefittet wurden, und t wurde aus den Timings der Pulssequenz bestimmt.

Rigide Bewegungskorrektur

Aufgrund des vertikalen Aufbaus des MRT wurden häufig Verrutschungen und Verschiebungen der Maus während der Messung beobachtet. Da dies zu unerwünschten Bewegungsartefakten wie Blurring sowie zu Phasensubtraktionsfehlern führen würde, wurde eine rigide Bewegungskorrektur vor den Cine Rekonstruktionen angewandt. Zuerst wurden alle 10 Teilsätze der Messung verwendet, um 40 zeitlich gemittelte 3D Bilder zu rekonstruieren (10 Teillisten mit jeweils 4 Flusskodierern). Unter Verwendung des ersten Bildes I_1 als Referenz wurden die Verschiebungswerte x , y und z für alle folgenden Bilder I_n berechnet, die den Fehler zwischen diesen Bildern minimieren (Abbildung 10.6):

$$\Psi_n = \underset{x,y,z}{\operatorname{argmin}} \|I_1 - T_{x,y,z} \cdot I_n\|_2^2 \quad n = 2, \dots, 40 \quad (10.13)$$

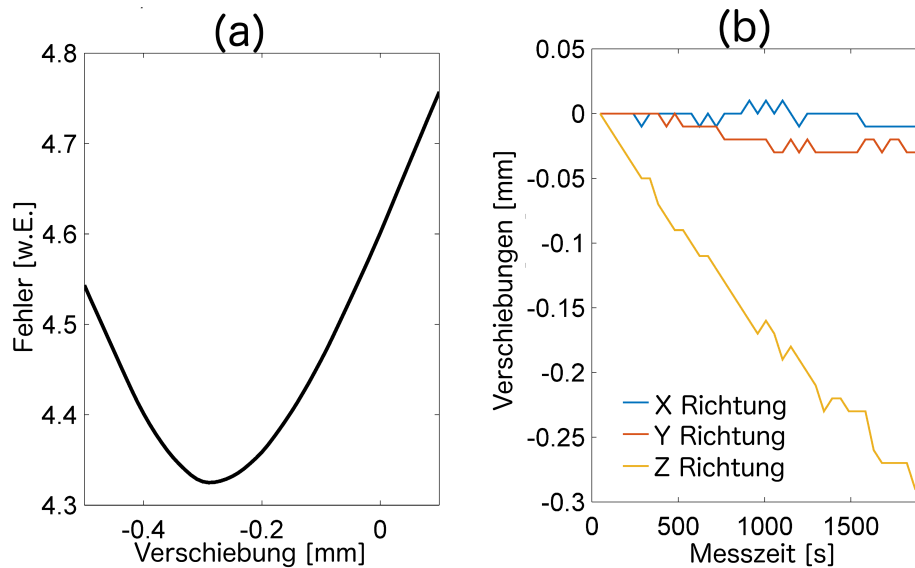


Abbildung 10.6: (a) Beispielhaftes Ergebnis einer Verschiebungsmessung (in z Richtung). Jedes Bild I_n wurde auf einem 0,01 mm Gitter verschoben und mit dem Referenzbild I_1 verglichen. Der optimale Verschiebungswert entspricht dem minimalen Fehler zwischen der Referenz und dem verschobenen Bild. (b) Gemessene Verschiebungen in allen Richtungen als Funktion der Zeit für eine beispielhafte Maus. Die Verschiebungswerte wurden auf einer Zeitbasis von 48 s berechnet.

Dabei bezeichnet $T_{x,y,z}$ den Verschiebungsoperator in Bezug auf die x -, y und z -Koordinaten, der angewandt werden muss um den Fehler zwischen dem ersten und dem n -ten Bild zu minimieren. Der Algorithmus liefert die Verschiebungswerte mit einer Zeitauflösung von 48 s. Diese Information wurde genutzt, um vor der Bildrekonstruktion die Phase des Signals im k -Raum mit dem Fourier Shift Theorem [19] zu korrigieren.

Bild Prozessierung und Segmentierung

Da der Blutfluss die Wellenformen des Selbstnavigationssignals beeinträchtigen kann, sind die rekonstruierten Cine der 4 Flusskodierer manchmal zeitlich gegeneinander verschoben. Um diese Verschiebungen zu korrigieren, wurden die zeitabhängigen Bildintensitäten miteinander verglichen und die zeitlichen Unterschiede für jedes Cine

mit Hilfe von Cross-Korrelation berechnet [92].

Für die Segmentierung des Aortenbogens wurde eine angepasste Version der an diesem Lehrstuhl entwickelten semiautomatischen Segmentationstechnik von Herold et. al [93] verwendet. Diese Technik nimmt an dass die Segmentierung aller 4 Cine zur selben Anzahl an ausgewählten Pixel führen sollte. Durch Berechnung einer Kostenfunktion kann der optimale Schwellwert gefunden werden, der der minimalen Abweichung zwischen den Flusskodierern entspricht. Mit Hilfe dieser Technik wurde jede Schicht des 3D Cine (in z Richtung) unabhängig voneinander segmentiert. Schichten in der Nähe der Aortenwurzel wurden aufgrund von Signalauslöschungen durch turbulenten Fluss ausgeschlossen. Anschließend wurden die drei Geschwindigkeitskomponenten (v_x , v_y und v_z) aus den Phasendifferenzen zwischen den Cines berechnet. Mit Hilfe der Segmentationsdaten wurden die Geschwindigkeitswerte außerhalb der Aorta auf 0 gesetzt und innerhalb des Lumen mit einem räumlichen Medianfilter mit 3 nächsten Nachbarn gefiltert [94]. Der räumliche Medianfilter entfernt Ausreißer aufgrund von Segmentationsfehlern, lässt die Geschwindigkeitsdaten innerhalb glatter Regionen jedoch unangetastet [83].

Berechnung der WSS und des OSI

Um die WSS zu berechnen, wurden die PC und Segmentationsdaten nach Ensignt exportiert (CEI Systems, USA). Die Geschwindigkeitsableitungen und Flächennormalen wurden mit einem Python Skript direkt aus den 3D Geschwindigkeiten und der Lumen Segmentation berechnet. Für die Blut Viskosität wurde ein Wert von $\eta = 0,04 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ angenommen (analog zu [84]).

Um die drei Komponenten der WSS zu separieren, wurde eine Mittellinie des Aortenbogens berechnet. Anschließend wurden Ringsegmente senkrecht zur Mittellinie an 14 Positionen entlang der Aorta erzeugt. Für jeden Punkt auf dem Ringsegment wurden anschließend die drei Komponenten der WSS (zeitlich gemittelt / zeitabhängig) sowie der OSI berechnet.

10.4 Ergebnisse

Stabilität der Selbstnavigation

Abbildung 10.7a zeigt einen beispielhaften Ausschnitt des Selbstnavigationssignals für eine repräsentative Maus. Die starken Modulationen aufgrund des Herzschlags und der Atmung wurden verwendet, um Triggerpunkte und Atem Gating Intervalle zu berechnen. Um die Varianz des extrahierten Trigger Signals zu bestimmen, wurden die Mittelwerte und Variationen der Herzperioden für alle Einzelmessungen bestimmt

Kapitel 10 Messungen von Wandschubspannungen im Aortenbogen

(Abbildung 10.7b). Es wurden keine signifikanten Qualitätsunterschiede zwischen den 4 Flusskodiermessungen beobachtet. Tabelle 1 zeigt die Ergebnisse für alle 7 WT Mäuse. Alle Tiere zeigten einen Drift zu kürzeren Herzperioden im Verlauf der Messung, was auf natürliche Variationen der Herzrate zurückgeführt werden kann. Die mittlere Variation der Herzperioden ($\bar{\sigma} \leq 4,3 \text{ ms}$) zeigt jedoch eine hohe Stabilität des Selbstnavigationssignals während der Messung in allen Mäusen. Ungefähr 13000-15000 Herzschläge wurden in jeder Messung gefunden, sodass für jedes Cine Bild ungefähr 6000-7500 Projektionen für die Rekonstruktion zur Verfügung stehen. Dies resultiert in einen Unterabtastungsfaktor von 4-5 nach dem Nyquist Kriterium.

Tier	$rr_{\min}-rr_{\max}$ [ms]	$\bar{\sigma}$ [ms]	N
<i>Maus 1</i>	99 – 147	3,3	15120
<i>Maus 2</i>	93 – 129	3,4	15680
<i>Maus 3</i>	84 – 123	4,3	15261
<i>Maus 4</i>	96 – 141	2,7	13328
<i>Maus 5</i>	87 – 123	3,4	13896
<i>Maus 6</i>	99 – 135	4,2	13057
<i>Maus 7</i>	99 – 138	4,3	12851

Tabelle 10.1: Schwankungsbereich der vom Algorithmus detektierten Herzperioden ($rr_{\min}-rr_{\max}$), mittlere Varianz $\bar{\sigma}$ und Zahl der detektierten Herzschläge N für alle 7 Wildtyp-Mäuse.

Off-Resonanz Korrektur

Um den Effekt der oben beschriebenen Off-Resonanz Korrektur zu demonstrieren sind in Abbildung 10.8 Magnitudenbilder und Geschwindigkeitskarten der systolischen Herzphase dargestellt. Ohne Korrektur sind starke Blurringartefakte sowie Verzerrungen der Geschwindigkeitsdaten erkennbar (links), die eine weitere Auswertung dieses Datensets erschweren. Mit Hilfe von Off-Resonanz Korrektur können diese Artefakte entfernt werden (rechts).

Fluss und Querschnittsflächen

Um den gemessenen Fluss durch den Aortenbogen zu visualisieren zeigt Abbildung 10.9a eine Streamline Darstellung des Flusses in der systolischen Herzphase für eine beispielhafte Maus. Aufgrund der Geometrie des Bogens ist eine stark asymmetrische Verteilung der Geschwindigkeiten erkennbar, mit den höchsten Werten in der Nähe des Außenradius. Für eine weitere Auswertung wurden die maximalen Querschnittsflächen (englisch: cross-sectional areas; kurz CSA) des Lumen, der maximale Volumenfluss und

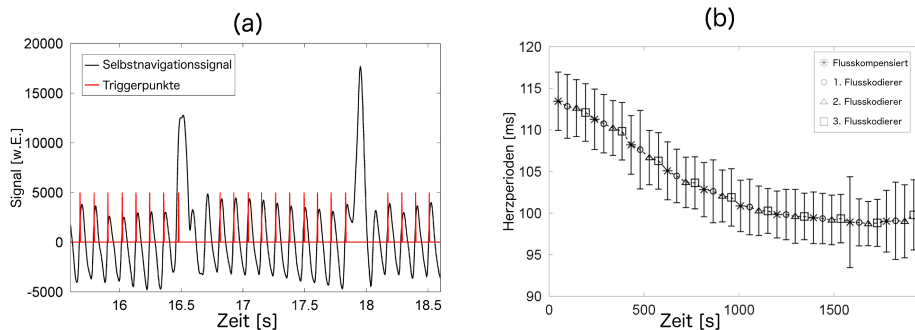


Abbildung 10.7: (a) Beispielhafter Ausschnitt des Selbstnavigationssignals mit den berechneten Triggerpunkten, gemessen in einer repräsentativen Wild-Typ Maus (1. Flusskodierte Messung). Die Signalmodulationen aufgrund des Herzschlag und der Atembewegungen sind gut zu erkennen. (b) Mittelwerte und Variationen der Herzperioden für 40 individuelle Flusskodierte Messungen (gesamte Messzeit: 32 Minuten), bestimmt in der selben Maus. Jeder Datenpunkt entspricht einem Intervall von 48 Sekunden. Die mittlere Variation der in dieser Messung gefundenen Herzperioden war $\bar{\sigma} = \pm 3.4 \text{ ms}$.

der Netto Fluss über den Herzzyklus in 14 Analyseebenen entlang der Aorta bestimmt (siehe Tabelle 10.2). Die Ergebnisse zeigen eine signifikante Verengung der Aorta in der Nähe der Abgänge und in der absteigenden Aorta relativ zur aufsteigenden Aorta. Wie zu erwarten war, nimmt der Fluss mit wachsender Distanz zur Aortenwurzel aufgrund des partiellen Abflusses in die arteriellen Abgänge ab.

Zeitlich gemittelte WSS

Abbildung 10.9b zeigt eine 3D-Karte der über den Herzzyklus gemittelten Magnitudenwerte der WSS für eine repräsentative Maus. Wie zu erwarten war, führt der starke Geschwindigkeitsgradient aufgrund der Aortengeometrie zu signifikant höheren WSS Werten in der Nähe des Außenradius im Vergleich zum Innenradius. Abbildung 10.10 zeigt einen Profilplot der Mittelwerte und Medianwerte der zeitlich gemittelten longitudinalen, zirkumferenziellen und radialen WSS Komponenten für 14 Positionen entlang der Aorta (siehe auch Abbildung 10.3b). Die mittlere longitudinale WSS nimmt mit wachsender Distanz zur Aortenwurzel zu und erreicht ihren maximalen Wert in der Nähe der Abgänge. Dieser Effekt tritt bei den Medianwerten noch deutlicher zum Vorschein, was auf eine stark asymmetrischen Verteilung der longitudinalen WSS Werte in der aufsteigenden Aorta hindeutet. In der absteigenden Aorta nehmen die longitudi-

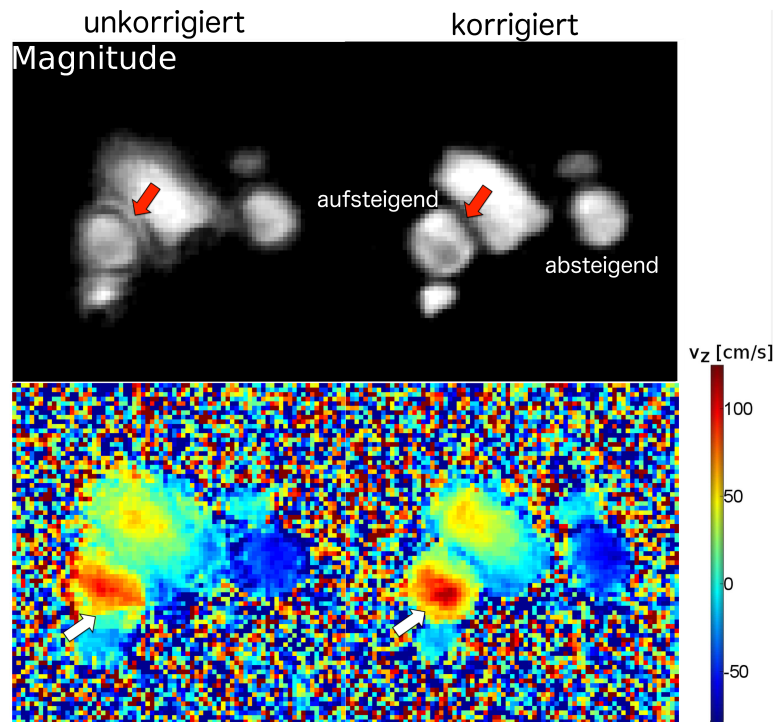


Abbildung 10.8: Magnitudenbilder und Karten der z Geschwindigkeitskomponenten (beispielhafte Schicht aus einem 3D Datensatz). Links: Ohne B_0 Korrektur. Rechts: Nach der oben beschriebenen B_0 Korrektur. Die Korrektur entfernt Blurring und Verzerrungsartefakte.

Kapitel 10 Messungen von Wandschubspannungen im Aortenbogen

Region	CSA_{\max} [mm ²]	$CSA_{\max}-CSA_{\min}$ [mm ²]	V_{\max} [ml/s]	Gesamtfluss [ml/Zyklus]
<i>Auf. Aorta</i>				
1	1,96 ± 0,30	0,49 ± 0,08	0,88 ± 0,11	4,09 ± 0,77
2	2,00 ± 0,24	0,51 ± 0,07	0,90 ± 0,11	4,22 ± 0,66
3	2,06 ± 0,20	0,56 ± 0,06	0,90 ± 0,10	4,20 ± 0,58
4	2,08 ± 0,14	0,55 ± 0,04	0,87 ± 0,10	4,06 ± 0,45
5	2,10 ± 0,11	0,53 ± 0,05	0,83 ± 0,09	4,01 ± 0,36
6	2,14 ± 0,10	0,52 ± 0,09	0,80 ± 0,09	3,92 ± 0,41
<i>Abgänge</i>				
7	1,60 ± 0,19	0,32 ± 0,05	0,58 ± 0,06	2,83 ± 0,35
8	1,23 ± 0,10	0,33 ± 0,05	0,54 ± 0,03	2,37 ± 0,22
<i>Abs. Aorta</i>				
9	1,16 ± 0,07	0,30 ± 0,05	0,49 ± 0,02	1,91 ± 0,16
10	1,18 ± 0,07	0,32 ± 0,07	0,47 ± 0,03	1,80 ± 0,18
11	1,23 ± 0,06	0,37 ± 0,09	0,48 ± 0,02	1,78 ± 0,16
12	1,28 ± 0,11	0,36 ± 0,14	0,47 ± 0,01	1,75 ± 0,13
13	1,28 ± 0,10	0,34 ± 0,10	0,48 ± 0,03	1,76 ± 0,12
14	1,30 ± 0,16	0,31 ± 0,08	0,50 ± 0,07	1,84 ± 0,18

Tabelle 10.2: Maximale Querschnittsflächen (CSA_{\max}), Unterschiede zwischen maximaler und minimaler CSA, maximaler Volumenfluss (V_{\max}) und Gesamtfluss über den Herzzyklus für 14 Analyseebenen (siehe Abb. 10.6b). Alle Daten entsprechen den Mittelwerten über alle 7 Wildtyp-Mäuse.

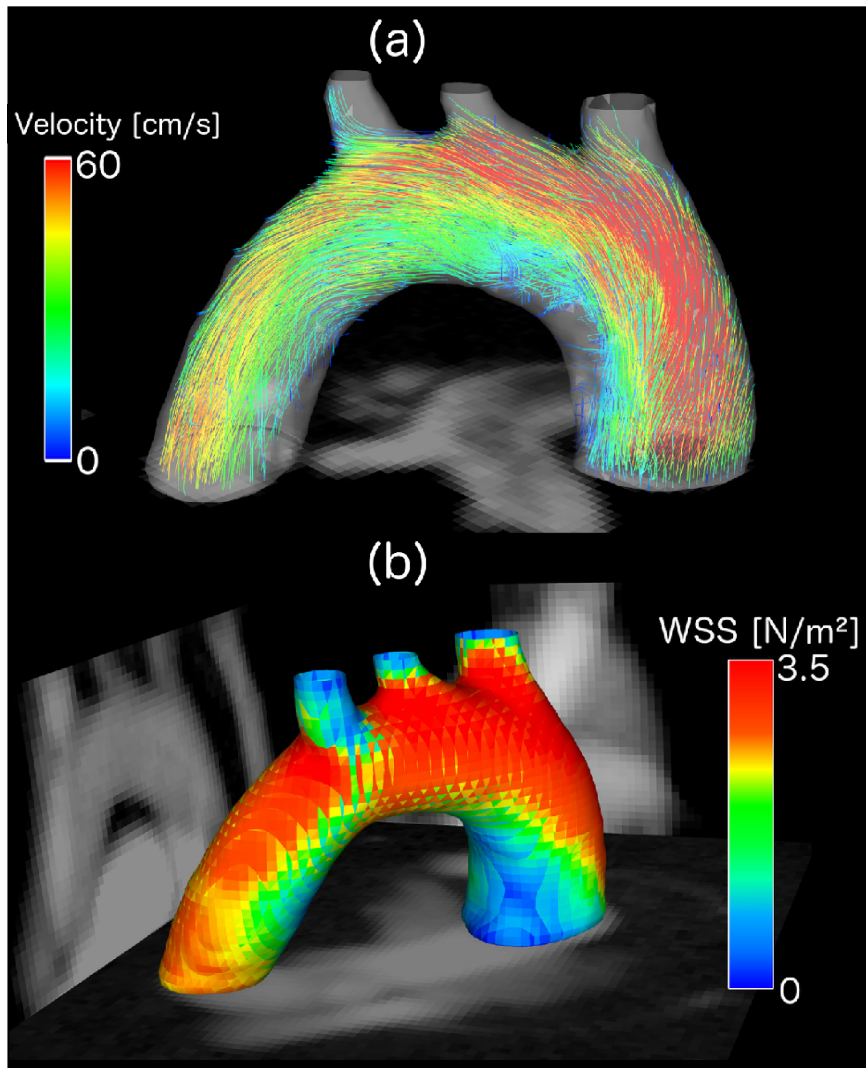


Abbildung 10.9: (a) Streamline Visualisierung des Blutflusses durch den Aortenbogen während der systolischen Herzphase. Die Farbkodierung der Streamlines zeigt eine stark asymmetrische Verteilung der Geschwindigkeitswerte mit den höchsten Werten in der Nähe des Außenradius an. (b) Karte der zeitlich gemittelten WSS Magnitudenwerte, entnommen aus einer beispielhaften Maus. Im Hintergrund sind Maximum Intensity Projections (MIP) des Magnitudenbildes zu sehen. Die asymmetrische Verteilung der Geschwindigkeitswerte führt zu einem großen Gradient der WSS Werte mit den höchsten Werten in der Nähe des Außenradius des Aortenbogens.

Kapitel 10 Messungen von Wandschubspannungen im Aortenbogen

nenalen WSS Werte wieder signifikant ab und erreichen ihr Minimum bei den Positionen 12-13. Bei der zirkumferenziellen WSS wurde der maximale Wert bei der Position 5 in der aufsteigenden Aorta gefunden. Die Werte bleiben auf einem hohen Niveau bis zur Position 8. In der absteigenden Aorta ist ein signifikanter Abfall und sogar ein Vorzeichenwechsel erkennbar (Positionen 11-14). Bei der radialen WSS wurden die höchsten Werte in der aufsteigenden Aorta in der Nähe von Position 4 gefunden. Es zeigte sich ein proportionales Verhalten zwischen den radialen WSS Werten und der maximalen Differenz der Querschnittsfläche während des Herzzyklus (Abbildung 10.11a).

Region	long. WSS [N/m ²]		zirk. WSS [N/m ²]		rad. WSS [N/m ²]	
	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median	Mittelwert	Median
<i>Auf. Aorta</i>						
1	1,44 ± 0,21	1,40 ± 0,23	0,28 ± 0,11	0,28 ± 0,11	-0,35 ± 0,25	-0,33 ± 0,22
2	1,54 ± 0,15	1,54 ± 0,17	0,37 ± 0,11	0,35 ± 0,14	-0,40 ± 0,22	-0,35 ± 0,24
3	1,60 ± 0,15	1,70 ± 0,22	0,45 ± 0,12	0,40 ± 0,08	-0,43 ± 0,21	-0,36 ± 0,24
4	1,61 ± 0,17	1,73 ± 0,26	0,54 ± 0,10	0,52 ± 0,11	-0,51 ± 0,20	-0,48 ± 0,36
5	1,65 ± 0,21	1,82 ± 0,32	0,59 ± 0,13	0,58 ± 0,19	-0,50 ± 0,21	-0,48 ± 0,23
6	1,65 ± 0,15	1,83 ± 0,21	0,55 ± 0,17	0,55 ± 0,22	-0,46 ± 0,12	-0,39 ± 0,15
<i>Abgänge</i>						
7	1,67 ± 0,16	1,86 ± 0,12	0,51 ± 0,23	0,52 ± 0,18	-0,46 ± 0,25	-0,36 ± 0,31
8	1,85 ± 0,17	1,87 ± 0,18	0,44 ± 0,19	0,45 ± 0,18	0,02 ± 0,14	0,02 ± 0,20
<i>Abs. Aorta</i>						
9	1,60 ± 0,24	1,55 ± 0,26	0,15 ± 0,15	0,21 ± 0,19	-0,23 ± 0,17	0,04 ± 0,20
10	1,36 ± 0,24	1,34 ± 0,29	0,03 ± 0,19	0,07 ± 0,21	0,03 ± 0,16	-0,03 ± 0,17
11	1,18 ± 0,23	1,18 ± 0,26	-0,01 ± 0,20	0,02 ± 0,22	-0,06 ± 0,18	-0,03 ± 0,15
12	1,11 ± 0,18	1,13 ± 0,21	-0,03 ± 0,16	-0,03 ± 0,15	-0,17 ± 0,15	-0,08 ± 0,15
13	1,05 ± 0,19	1,15 ± 0,18	-0,02 ± 0,10	-0,03 ± 0,10	-0,15 ± 0,16	-0,02 ± 0,23
14	1,11 ± 0,22	1,19 ± 0,15	-0,02 ± 0,06	-0,02 ± 0,10	-0,18 ± 0,10	-0,12 ± 0,20

Tabelle 10.3: Mittelwert und Median der zeitlich gemittelten longitudinalen, zirkumferenziellen und radialen WSS für 14 Positionen entlang des Aortenbogens (siehe Abb. 10.6(b)). Alle Daten entsprechen den Mittelwerten über alle 7 Wildtypmäuse.

Zeitaufgelöste WSS und OSI

Abbildung 10.12 und Abbildung 10.13 zeigen die zeitaufgelösten longitudinalen, zirkumferenziellen und radialen WSS Werte für alle 14 Regionen entlang der Aorta. Alle drei Komponenten zeigen ein stark pulsatile Verhalten während der systolischen Herzphase. Tabelle 10.4 zeigt die maximalen WSS und OSI Werte. Der Maximalwert der longitudinalen WSS erreicht seinen höchsten Wert bei Position 8 im oberen Bereich der Aorta, während die höchsten radialen und zirkumferenziellen WSS Werte bei der Position 5 und 7 liegen. Es zeigt sich ein deutlicher Abfall der zirkumferenziellen und

Kapitel 10 Messungen von Wandschubspannungen im Aortenbogen

Region	WSS _{long,max} [N/m ²]	WSS _{zirk,max} [N/m ²]	WSS _{rad,max} [N/m ²]	OSI [%]
<i>Auf. Aorta</i>				
1	6,0 ± 1,1	1,13 ± 0,47	-2,2 ± 1,1	5,8 ± 3,1
2	6,59 ± 0,93	1,39 ± 0,49	-2,6 ± 1,2	4,9 ± 2,6
3	6,87 ± 0,83	1,71 ± 0,48	-2,8 ± 1,2	5,0 ± 2,5
4	6,90 ± 0,66	2,08 ± 0,47	-3,20 ± 0,92	4,6 ± 1,7
5	6,82 ± 0,68	2,01 ± 0,60	-3,54 ± 0,96	4,5 ± 1,2
6	6,91 ± 0,71	2,01 ± 0,57	-3,3 ± 1,0	4,2 ± 0,83
<i>Abgänge</i>				
7	7,93 ± 0,71	2,38 ± 0,49	-2,8 ± 1,0	5,5 ± 2,6
8	8,62 ± 0,61	2,10 ± 0,76	-0,85 ± 0,30	7,2 ± 1,8
<i>Abs. Aorta</i>				
9	8,18 ± 0,81	1,36 ± 0,61	-1,87 ± 0,80	8,9 ± 3,3
10	7,95 ± 0,75	1,00 ± 0,73	-1,11 ± 0,68	10,2 ± 4,0
11	7,66 ± 0,58	0,80 ± 0,46	-1,40 ± 0,63	10,2 ± 2,9
12	7,20 ± 0,45	0,63 ± 0,38	-1,40 ± 0,22	11,3 ± 3,1
13	7,09 ± 0,78	0,78 ± 0,26	-1,24 ± 0,41	12,0 ± 2,9
14	7,1 ± 1,5	0,79 ± 0,40	-1,17 ± 0,72	12,3 ± 2,8

Tabelle 10.4: Maximale longitudinale, zirkumferenzielle und radiale WSS und oszillatorischer Scherindex (OSI) für alle 14 Analyseebenen (siehe Abb.10.6b). Alle Daten entsprechen den Mittelwerten über alle 7 Wildtyp-Mäuse,

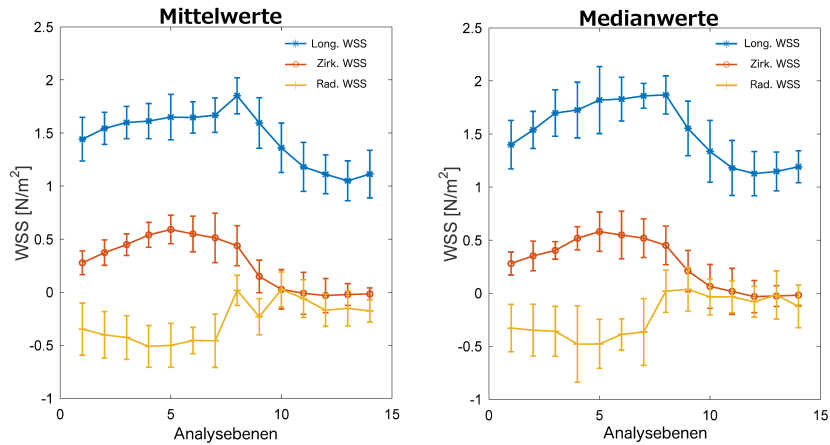


Abbildung 10.10: Verteilung der Mittel- (a) und Medianwerte (b) der zeitlich gemittelten longitudinalen, zirkumferenziellen und radialen WSS Komponenten für 14 Positionen längs des Aortenbogens. Analyseebenen 1-6: Aufsteigende Aorta. 7-8: Abgänge. 9-14: Absteigende Aorta. Alle Daten entsprechen den Mittelwerten über alle 7 Wildtyp Mäuse.

radialen WSS Werte in der absteigenden Aorta. Abbildung 10.11b zeigt einen Profilplot des oszillatorischen Scherindex. Es wurden größere Werte in der absteigenden Aorta (8,9% – 12,3%) im Vergleich zur aufsteigenden Aorta (4,2% – 5,8%) gemessen.

10.5 Diskussion

In diesem Kapitel wurde eine robuste selbstnavigierte Technik für schnelle Messungen des Flusses und der Wandschubspannung in Mäusen mit Hilfe von radialer PC-Cine MRT vorgestellt. Die für einen Datensatz mit isotropen $100 \mu\text{m}$ einschließlich der B_0 Messung benötigte Messzeit betrug nur 35 Minuten. Dies entspricht einer dreifachen effektiven Beschleunigung relativ zur einer kartesischen getriggerten 3D Flusskodierung. Die kürzere Messzeit und der Nutzen eines Selbstnavigationssignals anstelle externer Triggersignale vereinfachen das Tier Handling. Die durch die Beschleunigung gewonnene Messzeit kann verwendet werden um das Bildgebungsprotokoll zu erweitern, z.B. durch zusätzliche Messungen der Gefäßwand Morphologie. Eine weitere Beschleunigung kann möglicherweise durch Kombination der radialen Messung mit $k-t$ Beschleunigungstechniken erzielt werden [93]. In dieser Studie wurden Bilder bei hoher Ortsauflösung ($100 \mu\text{m}$) und einer moderaten Zeitauflösung (20 Bilder / Herzzyklus)

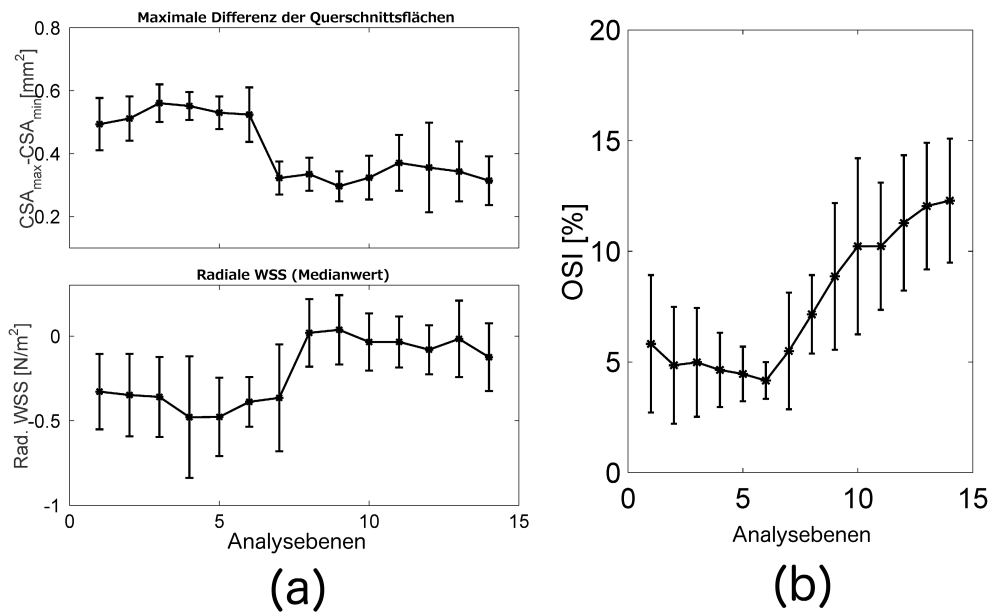


Abbildung 10.11: (a) Maximale Differenzen zwischen den Querschnittsflächen, $CSA_{max} - CSA_{min}$ und die zeitlich gemittelte radiale WSS. Es wurde ein proportionales Verhalten zwischen beiden Parametern beobachtet. (b) Mittlere OSI Werte für alle 14 Analyseebenen.

Kapitel 10 Messungen von Wandschubspannungen im Aortenbogen

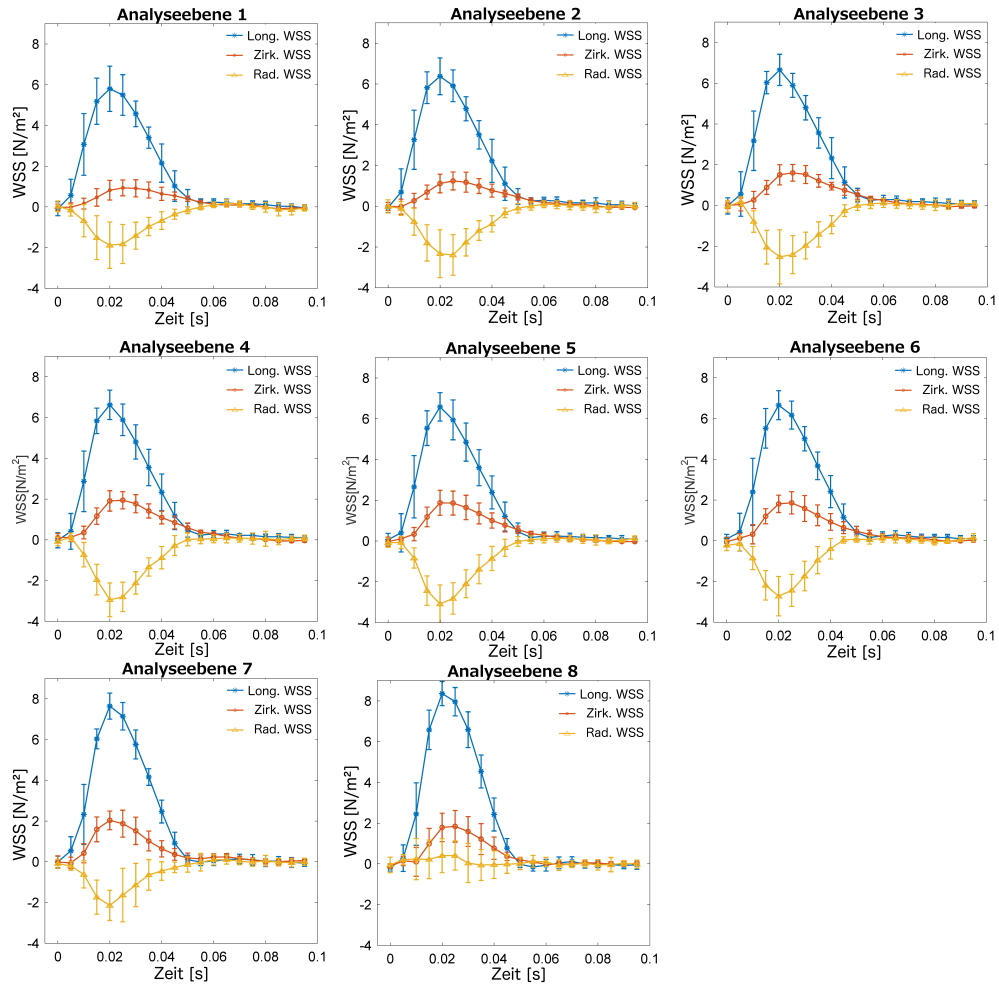


Abbildung 10.12: Zeitaufgelöste longitudinale, zirkumferenzielle und radiale WSS Werte für die Analyseebenen 1-8 (aufsteigende Aorta und Abgänge).

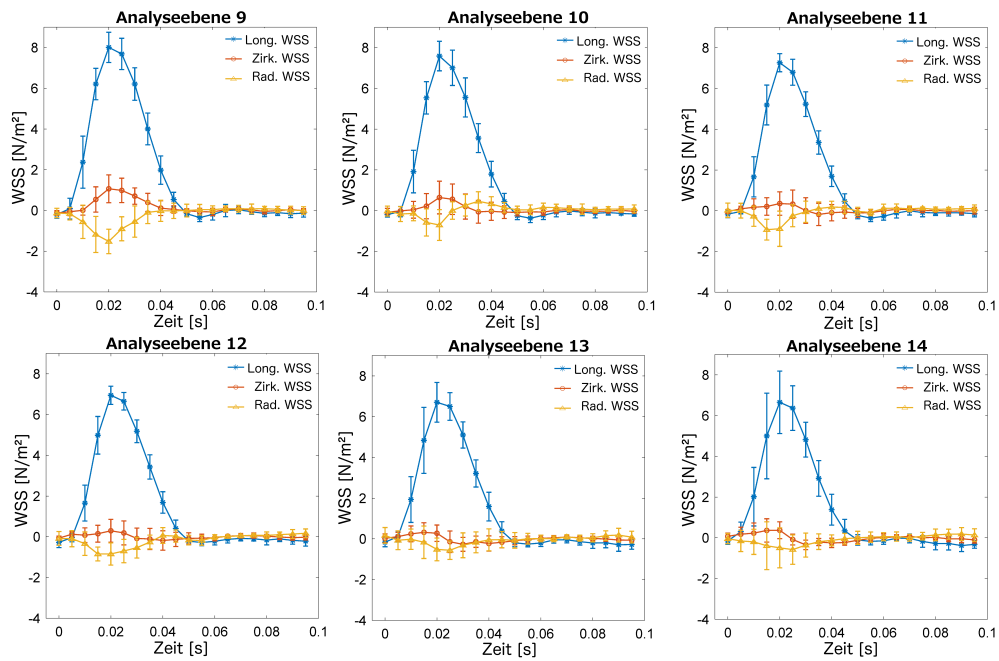


Abbildung 10.13: Zeitaufgelöste longitudinale, zirkumferenzielle und radiale WSS Werte für die Analyseebenen 9-14 (absteigende Aorta).

rekonstruiert. Das vorgestellte Cine-Rekonstruktionsverfahren kann leicht angepasst werden um auch höher dynamische Flussvariationen zu untersuchen, z.B. in dem die Ortsauflösung zu Gunsten einer höheren Zeitauflösung reduziert wird.

In [85] wurde eine radiale 4D Flusskodier-Technik mit einem UTE-Sampling und Selbstnavigation vorgestellt. Der Hauptunterschied zwischen der UTE-basierten Flusskodierteknik und unserer vorgestellten Methode ist die längere Messzeit und die geringere Ortsauflösung. Für eine Messung des kompletten Herzens bei einer isotropen Auflösung von $160 \mu m$ wurde eine Messzeit von 1 h 58 Minuten beschrieben. Das längere Messprotokoll ist auf die globale Anregung zur Gewährleistung kurzer Echozeiten zurückzuführen. Die in unserer Arbeit vorgestellte Technik verwendet im Gegensatz dazu schichtselektive Anregungspulse und profitiert von der starken Unterdrückung des statischen Gewebes. Aus diesem Grund müssen weniger Daten aufgenommen werden und die Messzeit kann signifikant reduziert werden.

Eine Limitierung der vorgestellten Technik ist die Anfälligkeit bei Off-Resonanzen, welche zu starken Blurring und Verzerrungsartefakten führen kann. Die in dieser Arbeit vorgestellte B_0 Korrektur erster Ordnung ist schnell, leicht zu implementieren und liefert bereits eine deutliche Verbesserung der Bildqualität. Im unteren Bereich der thorakalen Aorta können jedoch starke lokale Feldgradienten auftreten, welche zu Signalauslöschungen führen können, die mit der aktuellen Methode nicht korrigiert werden können [85]. Diese Artefakte führen zu Segmentations - und Phasenfehlern, die in eine Unterschätzung der WSS Werte resultieren können. Mit fortgeschrittenen Shim - und Rekonstruktionstechniken sollte es jedoch möglich sein, diese Artefakte zu reduzieren [35].

Eine weitere Limitierung ist die Anfälligkeit bei durch turbulenten Fluss verursachten Signalauslöschungen, die bei ultrahohen Feldstärken stärker in Erscheinung treten und die besonders in der Aortenwurzel während der systolischen Herzphase präsent sind. Diese Artefakte führen zu einer Unterschätzung der Flusswerte und zu einer Unterschätzung der WSS Werte im unteren Teil der aufsteigenden Aorta. Es ist anzunehmen, dass die Verwendung eines schichtselektiven UTE-Ausleseschemas mit Halbpulsen die Anfälligkeit reduzieren sollte [26].

Die Messungen des Volumenflusses und der Querschnittsflächen erfolgten in einer Gruppe mit 7 Wildtyp Mäusen. Die Ergebnisse für beide Parameter zeigen gute Übereinstimmung mit früheren Arbeiten [13, 95].

Die WSS wurde direkt bestimmt, indem die Gradienten des gemessenen 3D Geschwindigkeitsfeldes auf der segmentierten Lumen Oberfläche berechnet wurden. Wie zuvor mit einer spiralen 3D Sequenz in Mäusen gezeigt [83] und von der Theorie erwartet, zeigt sich eine stark asymmetrische Verteilung mit den höchsten Werten der WSS Magnitude in der Nähe des Außenradius des Aortenbogens. Es wurden die longitudinalen, zirkumferenziellen und radialen Komponenten der über den Herzzyklus gemittelten WSS für 14 Positionen entlang des Aortenbogens berechnet. Interessanterweise zeigten sich die höchsten Werte der longitudinalen WSS im oberen Bereich der Aorta, was in Übereinstimmung ist zu früheren Ergebnissen. Die über alle 14 Positionen gemit-

telte relative Abweichung für die Mittel- und Medianwerte betrug $13,6 \pm 4,1\%$ und $14,8 \pm 4,5\%$.

Bei der Verteilung der gemittelten zirkumferenziellen WSS zeigte sich eine ähnliche wie bei Messungen in Menschen [82, 84], wobei die höchsten Werte in der oberen aufsteigenden Aorta und im oberen Bereich des Bogens gefunden wurden. Hier befinden sich die Aorten Abgänge (rechte und linke *arteria subclavia*), in denen ein starker rezirkulierender Anteil des Flusses mit Fluss Wirbeln auftritt. Für die radiale WSS wurde ein gegensätzliches Verhalten der radialen WSS und der maximalen Differenz der Lumenquerschnitte gefunden. Nach unserem Wissen ist dies das erste Mal, dass die radiale WSS in der Maus untersucht wurde. Wir nehmen an, dass die Untersuchung möglicher Korrelationen zwischen den radialen WSS Werten und den elastischen Eigenschaften der Aorta im atherosklerotischen Mausmodell von Interesse sein könnte.

Die zeitlich und über den Aortenbogen gemittelten Median Werte der longitudinalen, zirkumferenziellen und radialen Komponenten waren $1,52 \pm 0,29 \text{ N/m}^2$, $0,28 \pm 0,24 \text{ N/m}^2$ und $-0,21 \pm 0,19 \text{ N/m}^2$. Insgesamt waren die WSS Werte größer als bei 6 Monate alten ApoE^{-/-} Mäusen, jedoch immer noch niedriger als für Messungen mit Hilfe von computergestützten Simulationen (computational fluid dynamics, kurz CFD). Dies ist höchstwahrscheinlich auf die immer noch zu niedrige Ortsauflösung zurückzuführen. Für eine weitere Verbesserung der vorgestellten Technik sollten eine Interpolation und die Verwendung von CFD in Erwägung gezogen werden.

Für den OSI wurden die größten Werten im oberen Teil der Aorta gefunden, was auf einen höheren oszillatorischen Fluss in dieser Region hindeutet. Dies ist in Übereinstimmung mit früheren Studien in Menschen und ApoE^{-/-} Mäusen [84, 83].

10.6 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde eine robuste beschleunigte 3D-Messung des Flusses und der Wandschubspannung in der murinen Aorta etabliert und in einer *in vivo* Studie validiert. Die neue Methode benötigt keine zusätzlichen Herz- und Atemsonden zur Bewegungssynchronisation und zeichnet sich durch ein deutlich verkürztes Messprotokoll aus (32 Minuten), wodurch sich eine bessere Herzratenstabilität gewährleisten lässt. Beide Faktoren tragen zu einer wesentlichen Verbesserung des Tier Handlings bei. Die zusätzlich implementierten Korrekturen (Verschiebungskorrektur, B_0 Korrektur) tragen zu einer deutlichen Stabilitätsverbesserung der Messung im Ultra Hochfeld System (17,6 T) bei. Aus den gemessenen 3D-Flussdaten wurde die vektorielle WSS berechnet, die Stärke und Verteilung entspricht dabei den theoretischen Erwartungen und den Ergebnissen früherer Arbeiten. Zukünftige Studien sollten den Fokus auf WSS Messungen im atherosklerotischen Mausmodell legen. Von besonderem Interesse sind hierbei Bereiche mit niedriger longitudinaler WSS (Innenradius des Aortenbogens) sowie

Kapitel 10 Messungen von Wandschubspannungen im Aortenbogen

Regionen mit erhöhter zirkumferenzieller WSS und hohem Oszillatorischen Scherindex (z.B. Aortenabgänge), da spekuliert wird dass hier bevorzugt Plaques entstehen. Die Untersuchung möglicher Korrelationen zwischen der WSS und anderen Messgrößen (lokale Pulswellengeschwindigkeit, Gefäßmorphologie) bietet hier ein potenzielles Werkzeug zum besseren Verständnis der pathologischen Mechanismen in der frühen Atherosklerose.

Kapitel 11

Angiografie-Messungen mittels 3D UTE Bildgebung

11.1 Einleitung

Die 3D-Bildgebung des Gefäßbaums des Herzkreislaufsystems (Angiografie) stellt ein mögliches Diagnosewerkzeug für die frühe Detektion von Herzkreislauferkrankungen wie die koronare Herzerkrankung oder Stenosen dar. Insbesondere die Darstellung der Koronararterien in der Maus ist für die präklinische Forschung von großem Interesse. Eine vollständige Bildgebung des Gefäßbaumes ist jedoch aufgrund der benötigten hohen Ortsauflösung sowie den hohen Anforderungen an ein stabiles Herz- und Atembewegungssignal sehr anspruchsvoll. Weitere Schwierigkeiten ergeben sich durch Signalauslöschungen aufgrund des Blutflusses sowie durch B_0 Inhomogenitäten, die insbesondere im Ultrahochfeld die Bildqualität massiv beeinträchtigen können. Sequenzen mit ultrakurzer Echozeit (UTE, siehe Kapitel 3.4) stellen hier eine potenzielle Verbesserung dar, da sich hier der Signalverlust durch T_2^* Relaxation sowie durch Fluss nahezu vollständig unterdrücken lässt [26]. Eine Herausforderung für Angiografie Messungen mit UTE Sequenzen ist die Gewährleistung eines hohen Blut-Gewebe Kontrastes. Bei UTE Messungen mit globaler Anregung erleichtert die Gabe von T_1 reduzierenden Kontrastmitteln wie z.B. Albumin-Gd-GDTPA eine Differenzierung der Blutgefäße vom umliegenden Gewebe. Für eine kontrastmittelfreie Bildgebung eignen sich dagegen schichtselektive UTE Sequenzen, bei denen mehrere dünne 3D Bildgebungsvolumina (englisch: „Slabs“) aufgenommen werden und Anregungspulse mit hohen Flipwinkeln verwendet werden. Dadurch kommt es zu einer starken Sättigung des statischen Gewebes, während das in das Slab einfließende Blut hell erscheint [86]. Im folgenden Kapitel wird sowohl eine globale als auch eine schichtselektive UTE Sequenz für 3D-Cine Messungen des Gefäßbaums und der Koronararterien in der Maus vorgestellt und ihre Vor- und Nachteile diskutiert.

11.2 Materialien und Messmethodik

Alle in diesem Kapitel besprochenen Experimente wurden an gesunden C57/BL6J Mäusen am 7 T BioSpec durchgeführt. Die Ortskodierung erfolgte jeweils mit einer randomisierten radialen 3D Trajektorie mit einer an das FOV angepassten Abtastdichte [96], um die Effizienz der Datenabtastung zu erhöhen. Die Bildrekonstruktion erfolgte mit Hilfe der NUFFT in Matlab und für die 3D Visualisierung der Daten wurde OsiriX (Pixmeo SARL, USA) verwendet.

Kontrastmittelgestützte retrospektive 3D-Cine Bildgebung mit einer globalen UTE-Sequenz

Für diese Messung wurde eine selbstentwickelte UTE Sequenz mit einem globalen Anregungspuls verwendet. Zur Erhöhung des Blut-Gewebe Kontrastes wurde 15 Minuten vor Messbeginn das T_1 -Kontrastmittel Albumin-Gd-DTPA ($40 \mu\text{l}/25\text{g}$, BioPal, Worcester, USA) über die Schwanzvene verabreicht. Die Sequenzparameter waren: $\text{TR}=3$ ms bei einer Abtastbandbreite von 200 kHz und einem Anregungswinkel von 10° . Zur Anregung wurde ein Blockpuls mit einer Pulsdauer von $10 \mu\text{s}$ und einer Bandbreite von 128 kHz verwendet. Aufgrund der globalen Anregung konnte die effektive Echozeit auf wenige $10 \mu\text{s}$ (Totzeit des Analog-Digital-Wandlers) reduziert werden. Die gesamte Messzeit betrug 25 Minuten. Für eine retrospektive Rekonstruktion wurden die Herz- und Atemsignale analog zu Kapitel 9 mit Hilfe von EKG Sonden und einem Drucksensor aufgezeichnet. Mit Hilfe einer KWIC Filter Datenselektion wurden anschließend sowohl 3D Cine der Herz- als auch der Atembewegung bei einer isotropen Auflösung von $0,15$ mm rekonstruiert.

Kontrastmittelfreie selbstnavigierte 3D-Cine Bildgebung mit einer schichtselektiven UTE Sequenz

Für diese Messung wurde eine selbstentwickelte schichtselektive 3D UTE Sequenz verwendet. Die Sequenzparameter waren: $\text{TR}/\text{TE} = 3,0/0,57$ ms bei einer Abtastbandbreite von 200 kHz und einem Hermite Anregungspuls mit einem Anregungswinkel von 30° . Aufgrund der schichtselektiven Anregung ist die Echozeit deutlich länger als bei der globalen Messung (siehe oben). Ein Satz aus 7 3D Slabs mit einer Schichtdicke von jeweils 3 mm und einem Überlapp von 1 mm wurde aufgenommen, um eine vollständige 3D Abdeckung des Mäuseherzens zu erzielen (Abbildung 11.1). Die gesamte Messzeit betrug 44 Minuten. Aus den radialen MR Daten konnte ein Selbstnavigationssignal abgeleitet werden, aus denen mit Hilfe von Matched Filtern unterschiedlicher Breite die Herz- und Atemsignale extrahiert werden konnten [90]. Beide Signale wurden zur

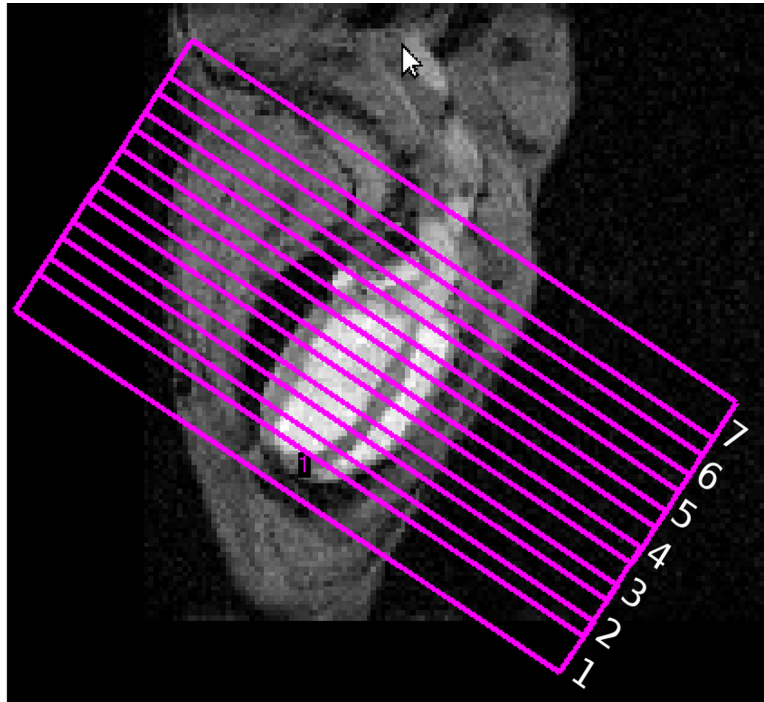


Abbildung 11.1: Positionierung der 7 überlappenden 3D Slabs im Mäuseherzen für die schichtselektive UTE Sequenz. Das Bild wurde [7] entnommen und bearbeitet.

Synchronisation der Messung mit der Herzbewegung sowie zum Atem Gating verwendet. Zu jedem Slab wurden anschließend 3D Cines bei 20 verschiedenen Herzphasen mit einer räumlichen Auflösung von $100 \mu\text{m}$ rekonstruiert und anschließend zu einem großen 3D Cine Datensatz kombiniert.

11.3 Ergebnisse

Globale UTE Sequenz

In Abbildung 11.2 a-c sind verschiedene Schnitte und vier Herzphasen des retrospektiv rekonstruierten 3D Herz Cines zu sehen. Abbildung 11.2 d zeigt einen Schnitt durch die Aorta und den Gefäßbaum der Lunge. Die ultrakurze Echozeit der UTE Sequenz

führt zu einer vollständigen Unterdrückung von Flussartefakten. Durch die Kontrastmittelgabe zeigt sich außerdem ein verbesserter Kontrast zwischen den Blutgefäßen und dem umliegenden Gewebe. Abbildung 11.3 illustriert zwei Schnitte aus einem 3D Cine der Atembewegung, das aus dem selben Datensatz rekonstruiert wurde. Hier zeigt sich, dass in der Maus die Position des Herzens während des Atemzyklus nur wenig verändert. In Abbildung 11.4 ist der Gefäßbaum des Herzens mit Hilfe einer Maximum Intensitätsprojektion (MIP) dargestellt.

Schichtselektive UTE Sequenz

Abbildung 11.1(a) zeigt beispielhafte Ausschnitte der extrahierten Herzsignale für die schichtselektive UTE Sequenz. In allen 7 3D Slabs wurden starke Signalmodulationen aufgrund des Blutflusses beobachtet, die den Herzbewegungen zugeordnet werden können. Aus dem radialen MR Signal konnten auch Atemsignale gewonnen werden (Abbildung 11.1(b)). Beide Signale wurden für eine Cine Rekonstruktion bei 20 verschiedenen Herzphasen verwendet. Abbildung 11.6 zeigt Maximum Intensitätsprojektionen des schlagenden Herzens bei 6 verschiedenen Herzphasen. Der Blutfluss durch den das Herz umgebenden Gefäßbaum ist gut zu erkennen. Die Ortsauflösung war ausreichend um auch den Blutfluss durch die Koronararterien darzustellen. Abbildung 11.7 zeigt vier verschiedene Blickwinkel des 3D Cines während der systolischen Herzphase. Die linke Koronararterie (rote Pfeile) ist hier gut zu erkennen.

11.4 Diskussion

Beide in diesem Kapitel vorgestellten UTE Verfahren ermöglichen die Messung hochauflöster 3D Cines des Gefäßbaums in der Maus. Bei der Reduktion von Flussartefakten erweist sich die UTE Sequenz mit globaler Anregung aufgrund der ultrakurzen Echozeit als vorteilhafter, jedoch war aufgrund des vergleichsweise schlechten Blut-Gewebe Kontrastes die Gewinnung eines Herzsignals aus den k-Raum Daten nicht möglich. Die schichtselektive UTE Sequenz ist dank der vergleichsweise langen Echozeit von $TE=0,57$ ms weniger robust gegen Fluss- und B_0 Artefakte, profitiert dafür jedoch von einem deutlich höheren Kontrast, sodass Navigatorsignale zur retrospektiven Cine Rekonstruktion abgeleitet werden konnten. Beide UTE Verfahren ermöglichen eine 3D-Darstellung des das Herz umgebenden Gefäßbaumes, allerdings war nur in der schichtselektiven Messung eine Bildgebung der Koronararterien möglich, während diese bei der globalen UTE Messung aufgrund des unzureichenden Kontrasts und SNR nicht eindeutig zugeordnet werden konnten. Die Verwendung höherer Flipwinkel, größeren Kontrastmitteldosen sowie kleineren Empfangsspulen trägt möglicherweise zu einer Verbesserung des kontrastmittelgestützten Verfahrens dar. Beide Verfahren

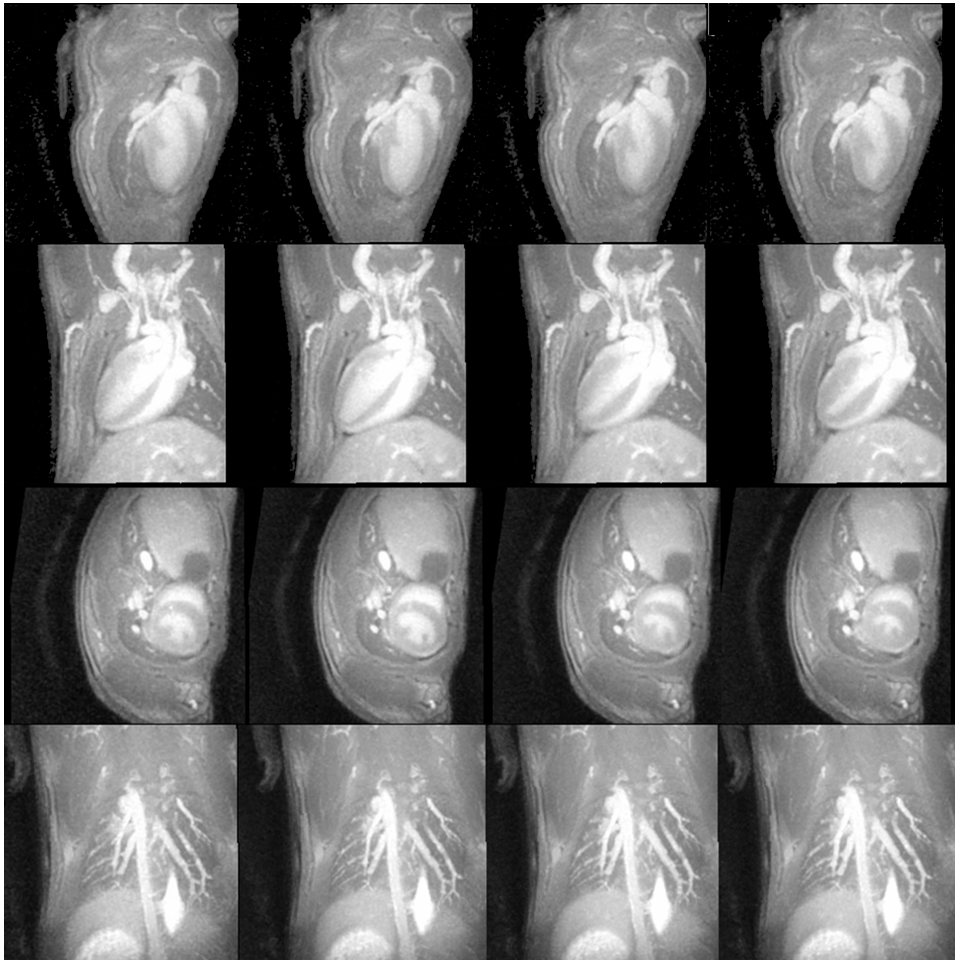


Abbildung 11.2: a,b,c: Langachsen- und Kurzachsenschnitt aus einem 3D Herz Cine (globale UTE Messung). Zu sehen sind 4 Phasen des Herzzyklus. d: Schnitt durch den Gefäßbaum der Lunge und die Aorta. Das Bild wurde [97] entnommen und bearbeitet.

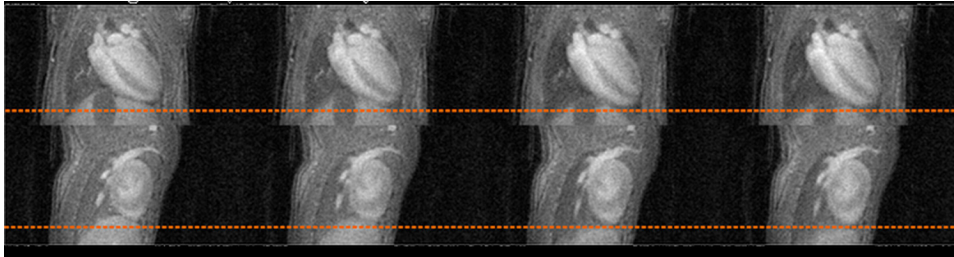


Abbildung 11.3: Koronale (oben) und sagittale (unten) Schnitte eines 3D-Atem Cine (globale UTE Messung). Zu sehen sind 4 Phasen des Atemzyklus während der Inspiration. Die gestrichelten Linien markieren die Position des Apex im Ruhezustand. Das Bild wurde [97] entnommen und bearbeitet.

zeichnen sich durch eine hohe Flexibilität aufgrund der retrospektiven Synchronisation der Messung mit der Herzbewegung und einer vergleichsweise kurzen Messzeit ($t < 45$ Minuten) aus.

11.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden zwei UTE-Sequenzen (global / schichtselektiv) zur 3D-Cine Bildgebung und zur Darstellung des murinen Gefäßbaums vorgestellt. Beide Techniken verwenden retrospektive Bildrekonstruktion, wobei bei der schichtselektiven UTE-Messung vollständig auf externe Herz- und Atemsignale zur Bildrekonstruktion verzichtet werden. Dank ultrakurzer Echozeiten konnten B_0 - und Flussartefakte deutlich reduziert werden, sodass eine zeitlich aufgelöste Darstellung der Herzkranzgefäße gelang.



Abbildung 11.4: Maximum Intensitätsprojektion (MIP) des Herzens und des umgebenden Gefäßbaums (globale UTE Messung). Das Bild wurde [97] entnommen und bearbeitet.

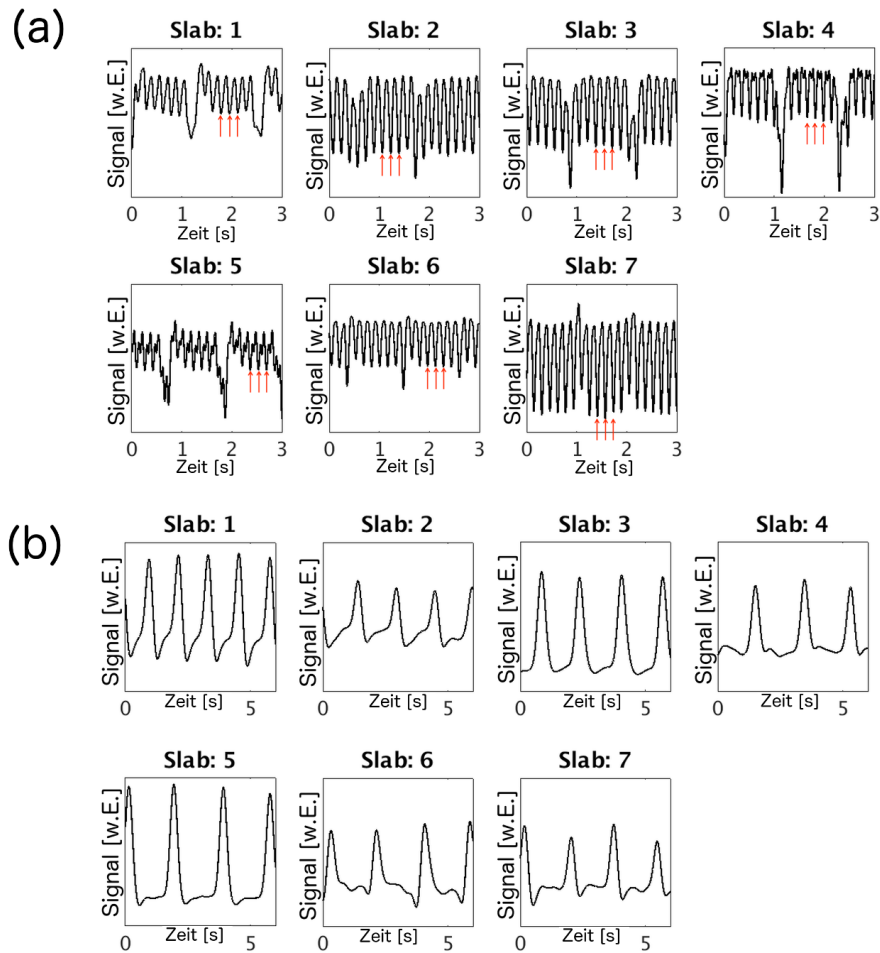


Abbildung 11.5: (a) Aus dem radialen MR Signal der schichtselektiven UTE-Messung extrahierte Herzsignale für alle 7 3D Slabs. (b) Atemsignale aus dem selben UTE Datensatz.

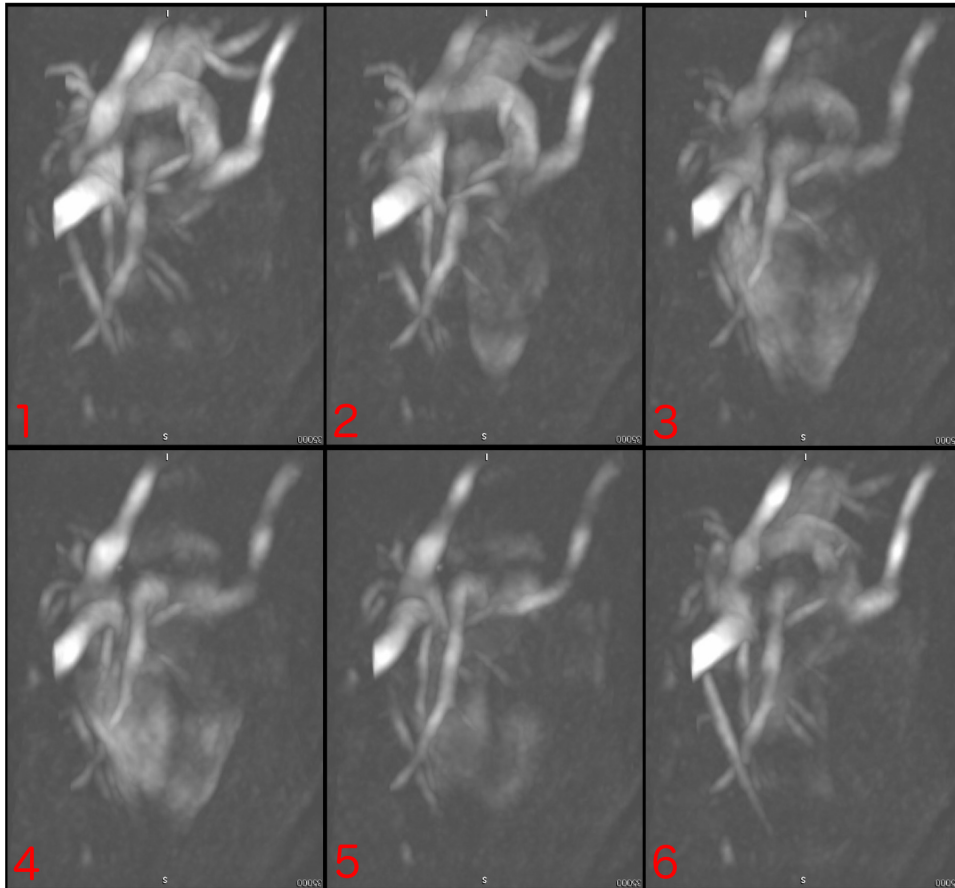


Abbildung 11.6: Maximum Intensitätsprojektionen des 3D Cine bei 6 verschiedenen Herzphasen (schichtselektive UTE Sequenz).

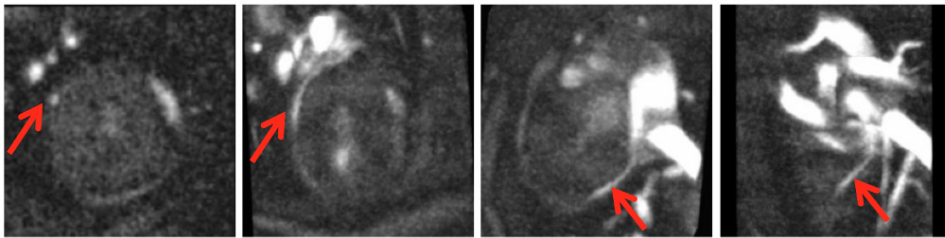


Abbildung 11.7: Systolische Herzphase des 3D Cines aus vier verschiedenen Blickwinkeln (schichtselektive UTE Sequenz). Die linke Koronararterie (rote Pfeile) ist klar zu erkennen.

Kapitel 12

Selbstnavigierte PC- Cine MRT im menschlichen Herzen

12.1 Einleitung

Die PC-Cine MRT ist für eine Früherkennung von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems besonders geeignet, da sie nicht-invasive Messungen des Blutflusses und der Hämodynamik ermöglicht. Konventionelle Flussbildgebungstechniken am Menschen basieren meist auf einer EKG-gesteuerten Bewegungssynchronisation. Diese Methoden finden jedoch aufgrund der langen Messzeit, der Störanfälligkeit des EKG Signals und anderen Herausforderungen (z.B. Atemgating) bislang wenig klinische Anwendungen. Die retrospektive radiale PC-MRT stellt eine mögliche Alternative zu diesen Methoden dar, da sie schnelle Messungen sowie eine flexible Datenanalyse ermöglicht. Zusätzlich lassen sich intrinsische Herzbewegungssignale aus den MR Daten gewinnen, die für EKG-freie Cine Rekonstruktionen verwendet werden können. Im folgenden Kapitel werden die am Kleintier gewonnenen Erkenntnisse zu selbstnavigierten Flussmessungen (siehe Kapitel 8 und 10) auf die Ganzkörper-MRT übertragen und erste *in vivo* Pilotmessungen an Probanden vorgestellt.

12.2 Materialien und Messmethodik

MR Messungen

Alle Versuche erfolgten in gesunden Probanden am 3 T Skyra mit einer Oberflächenspule mit 30 Kanälen. Basierend auf einer in allen drei Raumrichtungen flusskompensierten FLASH Sequenz wurde eine radiale Methode für 2D-Cine Messungen entwickelt. Die Flusskodierung erfolgte in v_x -, v_y - und v_z -Richtung in 4 aufeinander folgenden Flusskodierschritten mit Hilfe eines balancierten 4-Punkt Kodierschemas (siehe

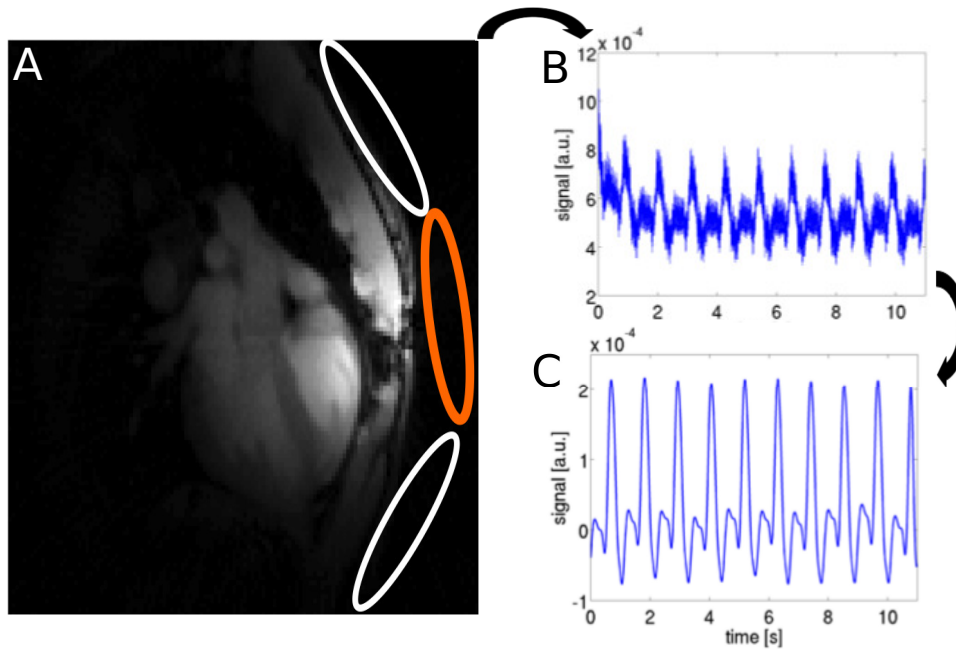


Abbildung 12.1: A: Zur Selbstnavigation wurde das Signal der sich am dichtesten am Herzen befindenden Spule (hier Orange angedeutet) verwendet. Das Graustufen-Bild zeigt eine zeitlich gemittelte Bildrekonstruktion der entsprechenden Spule. B Zeigt das dazu gehörige radiale DC Signal. C: Zur Selbstnavigation wurde das Signal Tiefpass gefiltert und niederfrequente Schwankungen des Signalhintergrunds entfernt.

Kapitel 4.1). Die Sequenzparameter waren: $TR/TE=5,5/4,0$ ms, Schichtdicke: 5 mm, Auflösung: $2,34 \times 2,34$ mm², $V_{ENC} = 1,7$ m/s. Jeder Kodierschritt wurde in jeweils einem Atemstopp mit einer Dauer von 11 s akquiriert. Zur retrospektiven Cine Rekonstruktion wurde das Signal der sich am dichtesten am Herzen befindenden Spule verwendet (Abbildung 12.1A und B). Anschließend wurde dieses mit einem Matched Filter Tiefpass gefiltert (siehe Kapitel 10) und niederfrequente Signalvariation mit einer Basislinien-Korrektur entfernt (Abbildung 12.1C).

Rekonstruktion

Alle zur Bildrekonstruktion notwendigen Schritte erfolgten in MATLAB (The Mathworks, Inc., Natick, USA).

Mit Hilfe des extrahierten Navigationssignals wurden die MR Daten zunächst entsprechend ihrer Herzphasen sortiert (siehe Kapitel 6.2). Zu jedem Kodierschritt wurde anschließend ein Cine mit 30 Bildern mit Hilfe von paralleler Bildgebung rekonstruiert. Hierzu wurde für jedes Cine Bild unter Ausnutzung der Spulensensitivitäten mit Hilfe eines Conjugate Gradient Algorithmus [98] und SENSE [99, 100] (englisch: *sensitivity encoding*) das Bild \mathbf{x} bestimmt, das die \mathcal{L}_2 Norm der Kostenfunktion Ψ minimiert (siehe Kapitel 5.4):

$$\underset{\mathbf{x}}{\operatorname{argmin}} (\|\mathbf{E}\mathbf{x} - \mathbf{y}\|_2^2) \quad (12.1)$$

Dabei bezeichnet $\mathbf{E} = \mathbf{A}\mathbf{C}$ eine mit den Spulensensitivitäten (\mathbf{C}) gewichtete Kodiermatrix, \mathbf{A} die in Kapitel 5.1 eingeführte Kodiermatrix, \mathbf{x} das rekonstruierte Bild und \mathbf{y} den unterabgetasteten Datensatz.

Um die Spulensensitivitäten zu bestimmen wurde zunächst für jeden Kanal ein zeitlich gemittelt ungetriggertes Bild mit Hilfe von Gridding rekonstruiert. Die Spulensensitivitäten lassen sich anschließend aus den Bildintensitäten der jeweiligen Kanäle berechnen [101] (siehe Abbildung 12.2).

Als Startwert \mathbf{x}_0 der iterativen Rekonstruktion wurde ein mit Hilfe der NUFFT (Kapitel 5.5) berechnetes ungewichtetes Bild ($\mathbf{W} = 1$) verwendet.

$$\mathbf{x}_0 = \mathbf{E}^\dagger \mathbf{y} \quad (12.2)$$

Die Iteration wurde manuell nach 5-10 Iterationsschritten abgebrochen. Weitere Regularisierungen wurden nicht vorgenommen.

12.3 Ergebnisse

Retrospektive Flussmessungen wurden in einer Langachsen-Ansicht des Herzens durchgeführt. Abbildung 12.4 (a) zeigt beispielhafte Ergebnisse eines extrahierten Herzsignals eines gesunden Probanden. Es sind starke Amplitudenvariationen aufgrund des variierenden Blutflusses erkennbar. Abbildung 12.4 (b) zeigt ein Histogramm der aus den Herzsignalen abgeleiteten Herzperioden. Der Mittelwert der Herzperiode betrug in dieser Messung $1,11 \pm 0,02$ s.

In Abbildung 12.3A ist ein Graustufenbild eines systolischen Cine Bildes gezeigt. Die dazugehörige Karte der Geschwindigkeitsmagnitude ($|\vec{v}|$) ist nur geringfügig durch Unterabtastungsartefakte (Streifen) beeinträchtigt. In Abbildung 12.5 sind in Ensight be-

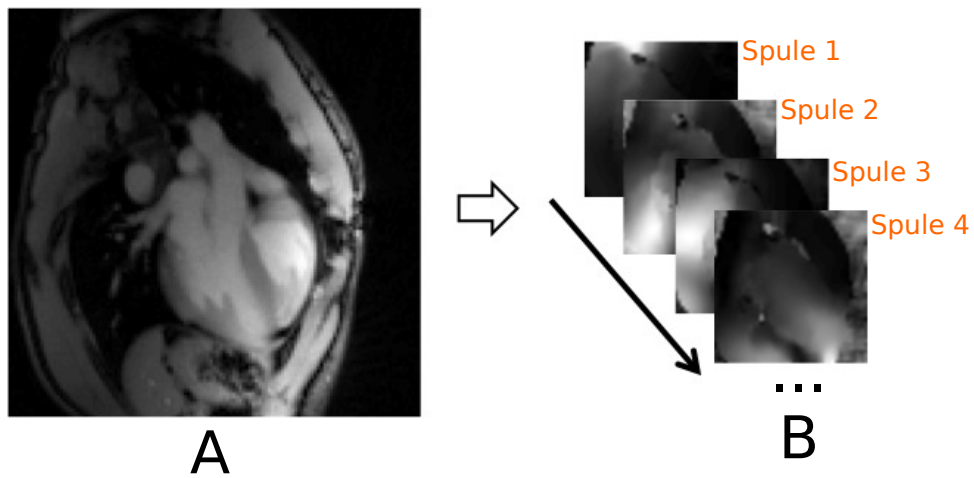


Abbildung 12.2: A: Zeitlich gemittelte Rekonstruktion ohne Herz- und Atemgating (Kombination aller Spulenk채n채le unter Beruicksichtigung der Phaseninformation). B: Aus den Bildintensit채ten der zeitlich gemittelten Rekonstruktion lassen sich f체r jeden Empfangskanal die Spulensensitivit채ten berechnen. Die Kombination der Kan채le sowie die Berechnung der Spulensensitivit채ten erfolgte mit einem von Walsh et. al veroffentlichten Algorithmus [101].

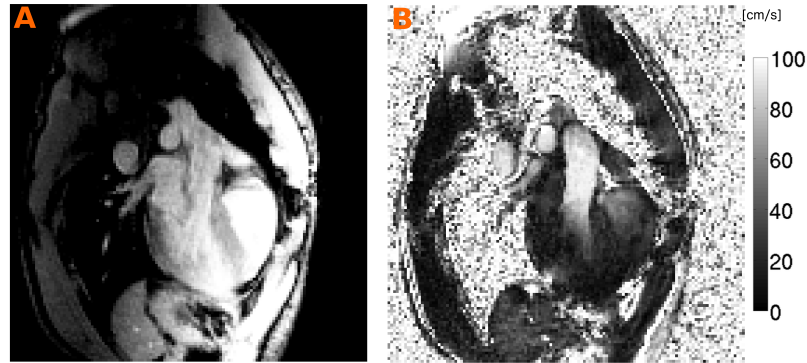


Abbildung 12.3: A: Cine Frame der systolischen Herzphase (Kombination aller Spulenkanäle und Mittelung über alle Kodierschritte). B: Dazugehörige Karte der Geschwindigkeitsmagnitude, $|\vec{v}| = \sqrt{v_x^2 + v_y^2 + v_z^2}$.

rechnete Vektordarstellungen des 3D Geschwindigkeitsfeldes bei verschiedenen Herzphasen dargestellt. Gut zu erkennen ist der Fluss durch die Aorta (2b-e) sowie Verwirbelungen zu Beginn der Systole (2p). Abbildung 12.6 zeigt den zeitabhängigen pulsatischen Volumenfluss durch die Pulmonalarterien und demonstriert die hohe Zeitauflösung des rekonstruierten Cines.

12.4 Diskussion

In diesem Kapitel wurde die prinzipielle Umsetzbarkeit der am Kleintier entwickelten Methoden zur selbstnavigierten Flussmessung in der Humanbildgebung demonstriert. Die vorgestellte Methode benötigt keine EKG-Signale und ist immun gegen äußere Störungen, wie sie bei hohen Feldstärken häufig zu beobachten sind. Die retrospektive Datenanalyse ist dabei besonders flexibel und ermöglicht eine Korrektur arrhythmischer Herzschläge während der Messung. Die in dieser Arbeit präsentierte Technik ermöglicht zeitlich hochaufgelöste Fluss-Cine Messungen in einer Akquisitionszeit von nur 48 Sekunden. Da sie jedoch noch 4 Atemstopps zur Datenaufnahme benötigt, erweist sie sich für 2D-Multischicht Messungen sowie 3D-Messungen aufgrund der langen Messzeiten als weniger praktikabel. Für eine Verwendung im klinischen Alltag sollten daher im nächsten Schritt Messungen bei freier Atmung sowie eine weitere Be-

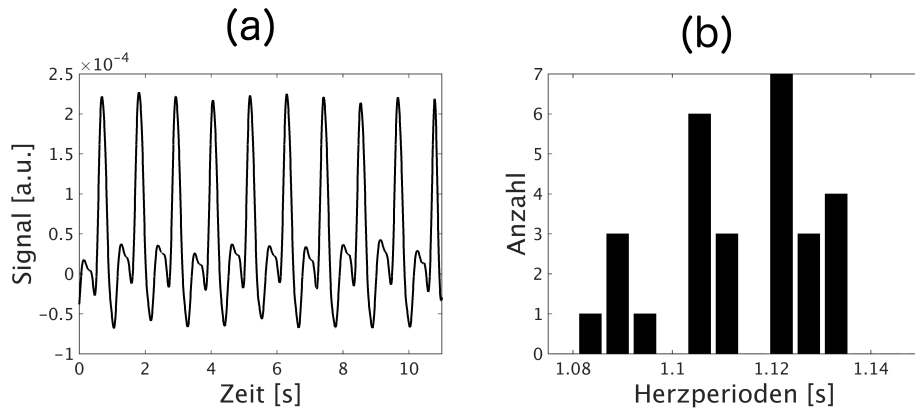


Abbildung 12.4: (a) Selbstnavigationssignal (Herz Langachsenschnitt) der flusskompensierten Messung. (b) Histogramm der daraus abgeleiteten Herzperioden. Das Bild wurde [102] entnommen und bearbeitet.

schleunigung der Messung realisiert werden. Hierzu müssen das Herzsignal und die Atemamplituden separat behandelt werden [89]. Eine Kombination der vorgestellten CG-SENSE Technik mit anderen Rekonstruktionsverfahren wie kt-Sparse [103, 89] sowie die Optimierung der Abtast-Trajektorien sollte weiterhin eine Reduzierung und die Entwicklung klinisch nutzbarer 3D Flussmessungen ermöglichen.

12.5 Zusammenfassung

Im letzten Kapitel wurden die die Kleintier gewonnen Erkenntnisse genutzt um selbstnavigierte Flussmessungen am Menschen zu ermöglichen. Damit ist der Grundstein gelegt für eine klinische Umsetzung der in dieser Arbeit entwickelten Methoden.

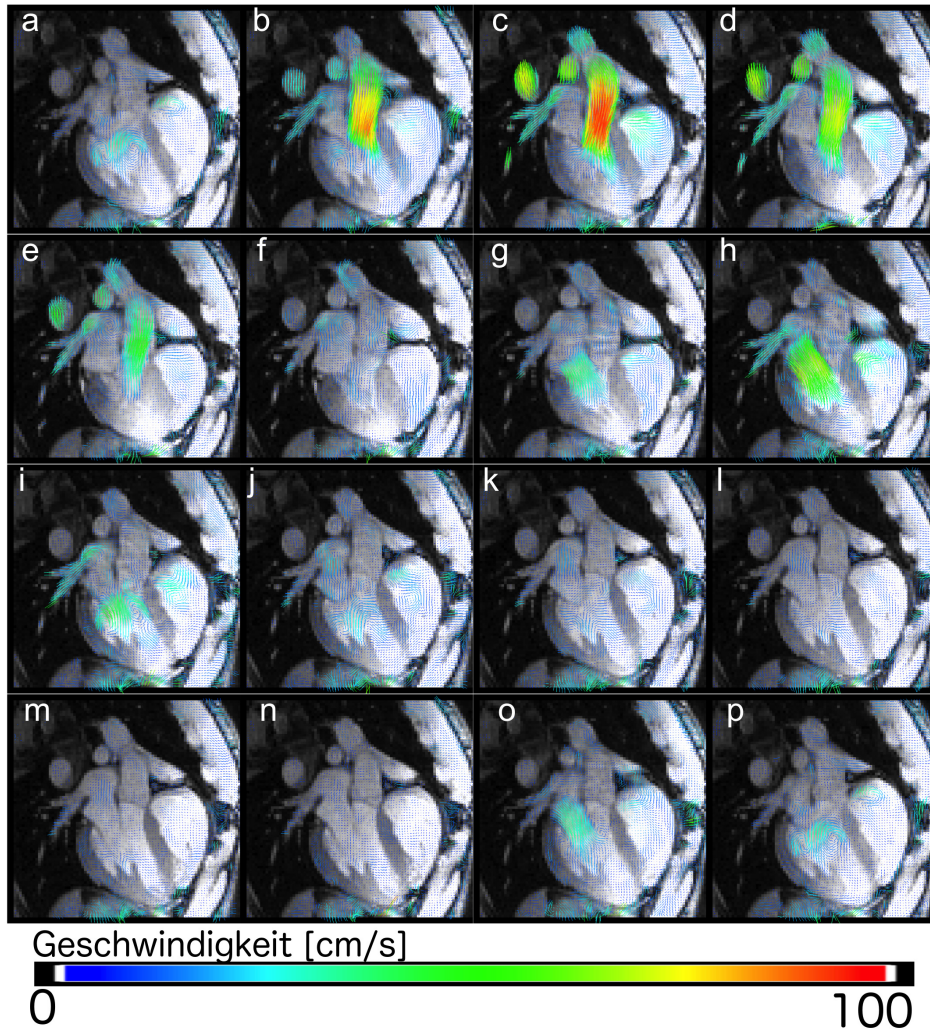


Abbildung 12.5: Visualisierung des 3D - Blutfluss bei 16 Herzphasen. Das Bild wurde [102] entnommen und bearbeitet.

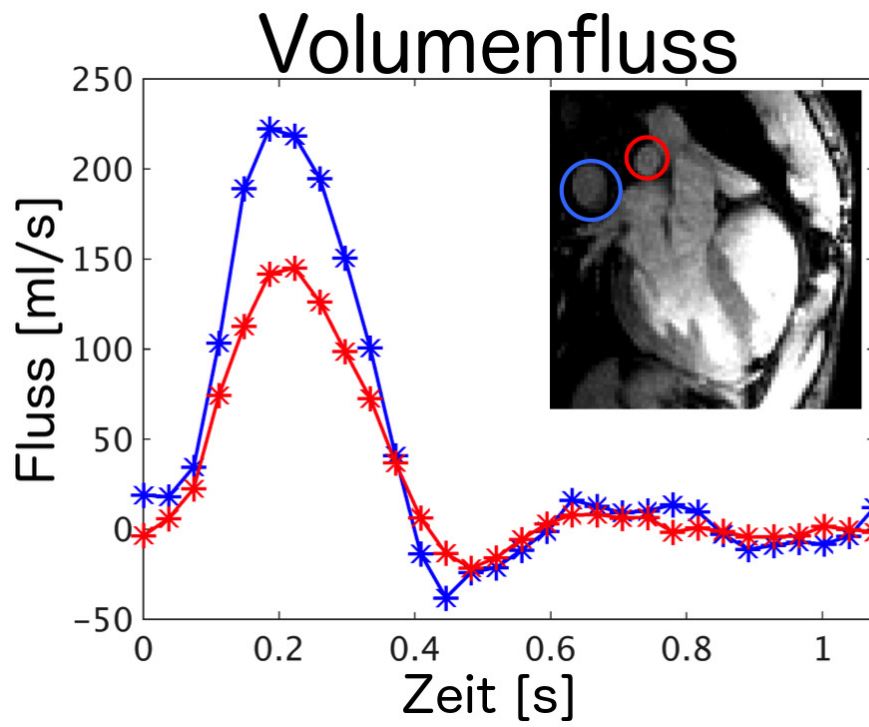


Abbildung 12.6: Volumenfluss durch die Pulmonalarterien. Das Bild wurde [102] entnommen und bearbeitet.

Kapitel 13

Zusammenfassung

Das Mausmodell ist in der präklinischen Erforschung von Herz-Kreislauf-erkrankungen unverzichtbar geworden. Insbesondere nichtinvasive Diagnoseverfahren sind hierbei von entscheidender Bedeutung. Die kardiovaskuläre MRT bietet dabei aufgrund ihres hervorragenden Gewebekontrastes ein besonders hohes Potenzial. Experimentelle Schwierigkeiten ergeben sich vor allem durch eine Synchronisation der Messung mit der hohen Herz- und Atemrate der Maus. Insbesondere bei Feldstärken ≥ 3 T wird die Herz-Triggerung mit Hilfe von EKG-Signalen häufig durch die Wechselfelder der schnell schaltenden Bildgebungsgradienten beeinträchtigt, und die kleinen Abmessungen von Maus und Spule bedingen einen deutlich höheren Präparationsaufwand beim Anbringen der Herz- und Atemsonden. Die Cine-Bildgebung mit radialen Trajektorien bietet eine mögliche Verbesserung der Bewegungssynchronisation, da im DC-Signal die zeitlichen Variationen des Herzschlags und der Atmung kodiert sind. Das Ziel dieser Arbeit war es, diese Eigenschaft zu nutzen, um selbstnavigierte Untersuchungsmethoden ohne zusätzliche Herz- und Atemsonden für das kardiovaskuläre System der Maus zu entwickeln.

Als erste Anwendung wurde am 17,6 T MRT eine radiale Phasenkontrast-Cine-Sequenz für retrospektive Flussmessungen in der murinen Aorta entwickelt. Es konnte gezeigt werden, dass die Modulationen des DC-Signals in der abdominalen Aorta stark genug sind, um als Navigatorsignal für die Herz- und Atembewegung verwendet zu werden. Es gelang, die lokale Pulswellengeschwindigkeit aus den rekonstruierten PC-Cine-Daten mit Hilfe der Q-A-Methode zu bestimmen. Dabei zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung mit der bereits etablierten prospektiv getriggerten Methode. Die Bestimmung der lokalen PWV benötigt eine hohe Zeitauflösung und ist daher sehr empfindlich auf Variationen des Herzschlags während der Messung. Aufgrund des inkohärenten Artefaktverhaltens radialer Trajektorien bei Unterabtastung und der starken Signalunterdrückung des statischen Gewebes war es möglich, die Messzeit um 50% verglichen zur konventionellen getriggerten Methode zu reduzieren, wodurch die Stabilität der Messung verbessert werden konnte. Um eine möglichst effiziente Verteilung der k-Raum-Speichen zu erzielen, wurde eine Projektionsliste mit Hilfe des Goldenen Schnittes berechnet und mit Hilfe von *a priori* Wissen über die Herzrate

in viele Sublisten einsortiert. Eine weitere Beschleunigung sollte mit Hilfe von fortgeschrittenen Rekonstruktionsmethoden wie zB Compressed Sensing realisierbar sein. Für eine robuste Selbstnavigation ist die genaue Kenntnis über das Schaltverhalten der Gradienten und die Abtastung im k-Raum notwendig. Zu diesem Zweck mussten in einer separaten Messung die Gradientendelays bestimmt werden. Eine weitere Herausforderung radialer Messungen im Ultrahochfeld ist die Empfindlichkeit auf Inhomogenitäten des B_0 Feldes. Zur Reduktion von Rekonstruktionsartefakten erwies sich der Hardware-seitige Shim zur Homogenisierung des Magnetfeldes häufig als nicht ausreichend. Für eine Verbesserung der Bildqualität und der Phasenkarten wurden daher fortgeschrittene Rekonstruktionsverfahren mit Hilfe von *a priori* Wissen über die Verteilung der Off-Resonanz Frequenzen angewandt. Selbst nach Korrektur erwies sich eine Auswertung in der Region des Zwerchfells in der Nähe der Lungengrenze aufgrund des verkürzten T_2^* -Signalzerfalls häufig als fehlerhaft. In dieser Untersuchungsregion erwiesen sich jedoch auch kartesische Methoden als anfällig. Die Verwendung niedrigerer Feldstärken (7 T) in Kombination mit speziell angefertigten Oberflächenspulen sowie fortgeschrittenen Shim Routinen stellen hier mögliche hardwareseitige Verbesserungen der Methode dar.

Im weiteren Verlauf der Arbeit wurde eine radiale selbstnavigierte Inversion Recovery Snapshot FLASH (IRSF) Methode für globale und schichtselektive T_1 Messungen im Mäuseherzen entwickelt. Retrospektive IRSF Sequenzen basieren auf einer Signalauslesung bei möglichst kurzen Repetitionszeiten ($TR < 3$ ms). Dies bedingt sehr schnell schaltende Bildgebungsgradienten, wodurch eine Bewegungssynchronisation mit EKG Signalen erschwert wird. Die besondere Herausforderung einer sensorlosen Navigation mittels MR Signalen ist der dominante longitudinale Relaxationsverlauf der Magnetisierung, der mit den Herz- und Atemamplituden überlagert ist und somit eine Bewegungssynchronisation im dynamischen Bereich ($TI < 1,5$ s) verhindert. Zur Entfernung dieses Signalthintergrunds wurde daher ein spezieller Post Processing Algorithmus mittels multiexponentiellen Signalmodell entwickelt. Aus den daraus gewonnenen Navigationssignalen wurden Cines sowie T_1 Karten für beliebige Herzphasen generiert. Dabei zeigte sich eine sehr gute Übereinstimmung mit T_1 -Karten, die mit Hilfe von EKG Signalen generiert wurden. Zur Rekonstruktion der für den Fit benötigten, T_1 gewichteten, Bilder wurde ein 2-Parameter-KWIC Filter in Inversions- und Herzphasenrichtung verwendet. Bei der Analyse der Punktdichte der damit selektierten k-Raum Daten zeigte sich die verwendete Verteilung der Speichen nach dem Goldenen Winkel als nicht optimal, da in manchen Zeitpunkten ein Clustern nach der Projektionsauswahl auftrat. Für eine Verbesserung der Methode wurde daher die Verwendung einer modifizierten Golden Ratio-Verteilung ähnlich zu der für PWV Messungen verwendeten empfohlen.

Weiterhin wurde die Selbstnavigation zur retrospektiven Flussmessung im murinen Aortenbogen mit Hilfe einer radialen 3D-Phasenkontrast-Cine Sequenz am 17,6 T MRT angewandt. Die besondere Herausforderung bei 3D-Geschwindigkeitsmessungen sind die langen Messzeiten und die hohe Anforderung an die Konstanz der Herzrate.

Aufgrund der starken Unterdrückung des statischen Gewebes waren sehr starke Unterabtastungsfaktoren möglich, wodurch die Messzeit auf 35 Minuten reduziert werden konnte. Als mögliche Anwendung dieser Methode wurde die Bestimmung der Wand-schubspannung (WSS) vorgestellt. Die WSS ist eine vektorielle Größe, die sich nur über 3D-Flussmessungen vollständig erfassen lässt. Da die Bestimmung dieses Parameters eine sehr hohe Auflösung erfordert, wurden die Cine Bilder mit einer isotropen Auflösung von $100\ \mu\text{m}$ rekonstruiert. Zur Korrektur von Bewegungsartefakten bedingt durch ein Verrutschen der Maus wurde eine rigide Bewegungskorrektur verwendet. Zusätzlich war eine Korrektur von Off-Resonanzartefakten mittels zusätzlich aufgenommener B_0 Karten erforderlich. Zur Extraktion der Aortengeometrie wurde ein Algorithmus zur semi-automatischen Segmentation verwendet. Aus den rekonstruierten Bild- und Geschwindigkeitsdaten wurden der Volumenfluss, Lumen Querschnittsflächen sowie Profplots der drei Komponenten der vektoriellen WSS bestimmt. Zusätzlich wurde der oszillatorische Scherindex, also die zeitliche Variation der WSS-Amplitude und -Richtung, berechnet. Die Ergebnisse zeigten eine gute Übereinstimmung zu früheren Messungen mit getriggerten Methoden. Eine Herausforderung der Messung sind Flussartefakte in der Aortenwurzel sowie Signalauslöschungen bedingt durch starke Suszeptibilitätssprünge an der Lungengrenze, die zu Verfälschungen des Flussprofils und zu einer Unterschätzung der WSS führen können. Eine Messung bei niedrigeren Feldstärken in Kombination mit Bildgebungssequenzen mit ultrakurzen Echozeiten (UTE) sollte die Anfälligkeit der Messung vermindern.

Erste Ansätze für retrospektive Cine Messungen mittels UTE Sequenzen wurden bereits in dieser Arbeit für das 7 T MRT System entwickelt. Mit Hilfe einer 3D-UTE Sequenz mit globaler Signalanregung gelang eine Verkürzung der Echozeit auf $10\ \mu\text{s}$. Damit war die Aufnahme von 3D-Cines des murinen Herzens mit nahezu vollständiger Unterdrückung von B_0 - und Flussartefakten möglich. Im Anschluss daran wurde eine 3D-Multislab-UTE Sequenz für zeitaufgelöste 3D-Aufnahmen des murinen Gefäßbaums entwickelt, womit eine 3D-Darstellung der Koronargefäße bei einer isotropen Auflösung von $100\ \mu\text{m}$ ermöglicht wurde.

Zum Abschluss dieser Arbeit wurde die Translation der retrospektiven Methode hin zur humanen Bildgebung am Ganzkörper-MRT bei 3 T betrachtet. Mit Hilfe des Vorwissens aus der Kleintierbildgebung gelang die Entwicklung einer radialen PC-Sequenz. In ersten Probandenmessungen wurde damit die prinzipielle Umsetzbarkeit der entwickelten Methoden für klinische Anwendungen demonstriert.

Kapitel 14

Summary

The mouse model has become vital for the preclinical research of cardiovascular diseases. In particular, non-invasive diagnostic procedures are hereby crucial. Cardiovascular MRI provides high potential due to its outstanding tissue contrast. Experimental challenges, however, arise because of the necessary synchronization of the measurement with the high heart and respiratory rate of the mouse. Especially at field strengths ≥ 3 T, triggering of the heart beat through ECG signals is often compromised by the alternating fields of the fast switching imaging gradients. Furthermore, the attachment of sensors for the cardiac and respiratory motion is much more difficult due to the small measures of the mouse and the receiver coil. Cine measurements with radial trajectories provide a potential improvement of the motion synchronization since the temporal variations of the heart beat and the respiration are encoded in the DC signal. The goal of this work was to use this feature in order to develop sensor-less self-navigated techniques for an examination of the murine cardiovascular system.

As first application a radial phase-contrast-Cine sequence was developed for retrospective flow measurements in the murine aorta using the 17.6 T MRI system. It could be shown that the temporal modulations of the DC signal in the abdominal aorta are suitable as navigator signals for the cardiac and respiratory motion. It was possible to determine the local PWV from the reconstructed PC-Cine data by using the Q-A method. The results were in good accordance with the previously established prospectively triggered method. Determination of the local PWV requires high temporal resolution and is therefore susceptible to variations of the heart rate during the measurement. Due to its incoherent under sampling artifacts and the strong signal suppression in static tissue, the radial trajectory provides a reduction of measurement time of 50% relative to the conventional triggered method. Thus, stability of the measurement could be improved. In order to achieve an efficient distribution of spokes in k-space, a list of projections was calculated by using the Golden Ratio and *a priori* knowledge of the heart rate. Further acceleration is possible with advanced reconstruction techniques such as Compressed Sensing. For robust self-navigation the exact knowledge of the switching of the gradients and the sampling in k-space is necessary.

Kapitel 14 Summary

For that reason the gradient delays needed to be determined in a separate measurement. A further challenge of radial measurements in ultrahigh fields is its susceptibility to B_0 inhomogeneities. The built-in hardware shim for homogenization of the magnetic field was often not sufficient to reduce reconstruction artifacts. To improve image quality and the phase maps, an advanced reconstruction technique which uses *a priori* knowledge of the off-resonance frequency distribution was used. Even after correction, however, data evaluation was prone to failures in the region near the diaphragm and close to the lung due to a shortened T_2^* signal decay. In this area, however, Cartesian methods are also prone to errors. The use of lower field strengths (7 T) in combination with custom-built surface coils and advanced shimming routines could be a potential hardware improvement of this method.

Furthermore a self-navigated radial Inversion Recovery Snapshot FLASH (IRSF) method was developed for global and slice-selective T_1 measurements in the murine heart. Retrospective IRSF sequences are based on a signal acquisition with a short repetition time ($TR \leq 3$ ms). This requires fast switching imaging gradients, impeding a motion synchronization with ECG signals. The challenge of sensor-less navigation with MR signals is the dominant longitudinal relaxation of the magnetization, which is superimposed with the cardiac and respiratory signals and prevents motion synchronization in the dynamic region ($TI < 1.5$ s). For removal of this relaxation background an post processing algorithm with a multi exponential signal model was developed. Cines and T_1 maps at different cardiac phases were generated. The T_1 maps were in very good accordance to those reconstructed with ECG signals. For reconstruction of the T_1 -weighted images necessary for the fit a 2-parameter KWIC filter in inversion time and heart phase direction was used. An analysis of the density of the selected k-space data points reveals that the used Golden Ratio distribution of spokes is not optimal since a clustering of projections could be observed in some frames. For improvement of this method the use of a modified Golden Ratio distribution similar to the one used for the PWV measurement was suggested.

Subsequently self-navigation was used for retrospective flow measurements in the murine aortic arch with a radial 3D phase-contrast-Cine sequence at 17.6 T. The main challenge of 3D velocity measurements are the long measurement times and the necessity of a constant heart rate. Due to the large inflow effect and the resulting suppression of static tissue, large under sampling factors were possible that allow a reduction of measurement time to 35 minutes. As possible application of this method the determination of the wall shear stress (WSS) was introduced. Since the assessment of this parameter requires high spatial resolution, Cine images were reconstructed with an isotropic resolution of 100 μm . For correction of motion artifacts due to slipping movements of the mouse, rigid motion correction was used. In addition, a correction of off-resonance artifacts with additionally acquired B_0 maps was necessary. For extraction of the aortic geometry an algorithm for semi-automatic segmentation was used. Volume flow, lumen cross-sectional areas and profile plots of the three WSS components were determined. In addition the oscillatory shear index, i.e. the temporal variation of

Kapitel 14 Summary

the WSS amplitudes and direction, were calculated. The results indicate good accordance to previous results, which were published for triggered methods. One challenge of this measurement are flow artifacts in the aortic root as well as signal cancellations due to susceptibility changes close to the lung which can lead to distortions of the flow profiles and to an underestimation of the WSS. A measurement at lower field strengths in combination with ultrashort echo times (UTE) should reduce the susceptibility to flow and B_0 inhomogeneities.

First approaches of retrospective Cine measurements with UTE sequences were developed in this work for the 7T MRI system. By using a 3D UTE sequence with global signal excitation a shortening of the echo time to 10 μs was possible. This enables the measurement of 3D-cines of the murine heart with almost complete suppression of B_0 - and flow artifacts. Subsequently a 3D-multislab-UTE sequence was developed for time resolved 3D acquisitions of the murine vessel tree, enabling a 3D visualization of the coronary arteries with an isotropic spatial resolution of 100 μm .

In conclusion of this work the translation of the retrospective method to human MRI was examined at a 3T whole body system. By using the previous knowledge from small animal MRI, a radial PC-cine sequence could be developed. The feasibility of the developed techniques for clinical applications could be demonstrated in healthy volunteers.

Literaturverzeichnis

- [1] Richard et al. Mural. A comparison of whole-genome shotgun-derived mouse chromosome 16 and the human genome. *Nature*, 296(5573):1661–1671, May 2002.
- [2] P.C Lauterbur. Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242:190–191, Mar 1973.
- [3] P. Mansfield and P.K. Grannell. Nmr 'diffraction' in solids? *Journal of Physics*, 6(22):L422–L426, 1973.
- [4] P. Winter, T. Kampf, X. Helluy, F.T. Gutjahr, C.B. Meyer, E. Rommel, W.R. Bauer, P.M. Jakob, and V. Herold. Fast retrospectively triggered local pulse-wave velocity measurements in mice with CMR-microscopy using a radial trajectory. *Jour Cardiovasc Magn Reson*, 15(1):88–98, November 2013.
- [5] Fabian Tobias Gutjahr, Thomas Kampf, Patrick Winter, Cord Bastian Meyer, Tatjana Williams, Peter Michael Jakob, Wolfgang Rudolf Bauer, Christian Herbert Ziener, and Xavier Helluy. Quantification of perfusion in murine myocardium: A retrospectively triggered t1-based asl method using model-based reconstruction. *Magnetic Resonance in Medicine*, 74(6):1705–1715, December 2015.
- [6] P. Winter, T. Kampf, X. Helluy, F.T. Gutjahr, C.B. Meyer, W.R. Bauer, P.M. Jakob, and V. Herold. Self-navigation under non-steady-state conditions: Cardiac and respiratory self-gating of inversion recovery snapshot flash acquisitions in mice. *Magnetic Resonance in Medicine*, 76(6):1887–1894, December 2016.
- [7] P. Winter, T. Kampf, F.T. Gutjahr, P.M. Jakob, and W.R. Bauer. Retrospective time-resolved angiography measurements in the mouse with a self-navigated 3d ute time-of-flight sequence. *Proc. DS-ISMIR*, 19:P13, 2016.
- [8] A Gazek and W Pedrycz. *ECG Signal Processing, Classification and Interpretation: A Comprehensive Framework of Computational Intelligence*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2012.
- [9] M.J.R. Polson, A.T. Barker, and S. Gardiner. The effect of rapid rise-time magnetic fields on the ECG of the rat. *Clin Phys Physiol Meas*, 3(3):231–234, Aug 1982.

Literaturverzeichnis

- [10] T.A. Spraggins. Wireless retrospective gating: Application to cine cardiac imaging. *Magn Reson Im*, 8(6):675–681, 1990.
- [11] A.C. Larson, R.D. White, G. Laub, E.R. McVeigh, D. Li, and O.P. Simonetti. Self-gated cardiac cine MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 51(1):93–102, January 2004.
- [12] V. Herold, P. Mörchel, C. Faber, E. Rommel, A. Haase, and P.M. Jakob. In vivo quantitative three-dimensional motion mapping of the murine myocardium with pc-mri at 17.6t. *Magn Reson Med*, 55:1058–1064, 2006.
- [13] V. Herold, M Parczyk, P Mörchel, C.H. Ziener, G Klug, W.R. Bauer, E. Rommel, and P.M. Jakob. In vivo measurement of local aortic pulse-wave velocity in mice with mr microscopy at 17.6 tesla. *Magnetic Resonance in Medicine*, 61(6):1293–1299, June 2009.
- [14] H. Nyquist. Certain topics in telegraph transmission theory. *Transactions of the American Institute of Electrical Engineers*, 47:617–644, 1928.
- [15] R. Deichmann and A. Haase. Quantification of T_1 Values by SNAPSHOT-FLASH NMR Imaging. *J Magn Reson*, 96:608–612, 1992.
- [16] H. Haken and H Wolf. *Molekülphysik und Quantenchemie*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, Stuttgart, Germany, 5th edition, 2006.
- [17] F. Schwabl. *Quantenmechanik*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, München, Germany, 7th edition, 2007.
- [18] P Ehrenfest. Bemerkung über die angenäherte Gültigkeit der klassischen Mechanik innerhalb der Quantenmechanik. *Zeitschrift für Physik A*, 45(7-8):455–457, Juli 1927.
- [19] E.M. Haacke, R.W. Brown, M.R. Thompson, and R Venkatesan. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, USA, 1999.
- [20] F Bloch. Nuclear Induction. *Physical Review*, 70(7-8):460–474, Oktober 1946.
- [21] J.W. Cooley and J.W. Tukey. An algorithm for the machine calculation of complex fourier series. *Mathematics of Computation*, 19:1381–1384, 1965.
- [22] S. Winkelmann, T. Schaeffter, T. Koehler, H. Eggers, and O. Doessel. An optimal radial profile order based on the Golden Ratio for time-resolved MRI. *IEEE Trans Med Imag*, 68(1):68–76, Januar 2007.
- [23] A. Haase, J. Frahm, D. Matthaei, W. Hanicke, and K.-D. Merboldt. Flash imaging. rapid nmr imaging using low flip-angle pulses. *J Magn Reson Imaging*, 67(2):258–266, April 1986.

Literaturverzeichnis

- [24] P.D. Gatehouse and G.M. Bydder. Magnetic resonance imaging of short t2 components in tissue. *Clinical Radiology*, 58:1–19, 2003.
- [25] M.A. Schmidt, G.Z. Yang, P.D. Gatehouse, and D.N. Firmin. Fid-based lung mri at 0.5 t: theoretical considerations and practical implications. *Magn Reson Med*, 39(4):666–672, 1998.
- [26] V. Hoerr, N. Nagelmann, A. Nauerth, M.T. Kuhlmann, J. Stypmann, and C. Faber. Cardiac-respiratory self-gated cine ultra-short echo time (UTE) cardiovascular magnetic resonance for assessment of functional cardiac parameters at high magnetic fields. *Jour Cardovasc Magn Reson*, 15(1):59–66, July 2013.
- [27] M.D. Robson, P.D. Gatehouse, M. Bydder, and G.M. Bydder. Magnetic resonance: An introduction to ultrashort te (ute) imaging. *J Comput Assist Tomogr*, 27(6):825–846, 2003.
- [28] J.H. Duyn, Y. Yang, J.A. Frank, and J.W. van der Veen. Simple correction method for k-space trajectory deviations in mri. *J Magn Reson Imaging*, 132:150–153, 1998.
- [29] Steffen Lothar. Entwicklung eines 3d mr-tomographen zur erdfeld- und multimodalen mr-mpi-bildgebung. *Dissertation*, Universität Würzburg:Experimentelle Physik V, 2013.
- [30] C.L. Dumoulin, S.P. Souza, M.F. Walker, and W. Wagle. Three-dimensional phase contrast angiography. *Magn Reson Med*, 9(1):139–149, January 1989.
- [31] N.J. Pelc, M.A. Bernstein, A. Shimakawa, and G.H. Glover. Encoding strategies for three-direction phase-contrast mr imaging of flow. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 1(4):405–413, July 1991.
- [32] J.A. Fessler and D.C. Noll. Iterative Reconstruction Methods for Non-Cartesian MRI. *ISMRM workshop on Non-Cartesian MRI: Sampling outside the Box*, 2007.
- [33] J.A. Fessler. Model-Based Image Reconstruction for MRI. *IEEE Trans Sig Proc*, 27(4):81–89, Juli 2010.
- [34] M.K. Yasser, A.S. Fahmy, R.E. Gabr, K. Heberlein, and P.H. Xiaoping. Progressive Magnetic Resonance Image Reconstruction Based on Iterative Solution of a Sparse Linear System. *Int Jour Biomed Imag*, 2006:1–9, Oktober 2006.
- [35] J.A. Fessler, S. Lee, and V.T. Olafsson. Toeplitz-Based Iterative Image Reconstruction for MRI with Correction for Magnetic Field Inhomogeneity. *IEEE Trans Sig Proc*, 53(9):3393–3402, September 2005.
- [36] J.I. Jackson, C.H. Meyer, and D.G. Nishimura. Selection of a Convolution Function for Fourier Inversion Using Gridding. *IEEE Trans Med Imag*, 10(3):473–478, September 1991.

Literaturverzeichnis

- [37] F.T.A.W. Wajer, G.H.L.A. Stijnman, M. Bourgeois, D. Graveron-Demilly, and D. van Ormondt. *Nonuniform Sampling: Theory and Praxis*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, NY, USA, 439-478, 2001.
- [38] W.Q. Malik, H.A. Khan, D.J. Edwards, and C.J. Stevens. A gridding algorithm for efficient density compensation of arbitrarily sampled Fourier-domain data. *Advances in Wired and Wireless Communication*, pages 125–128, April 2005.
- [39] J.G. Pipe and P. Menon. Sampling Density Compensation in MRI: Rationale and Iterative Numerical Solution. *Magn Reson Med*, 41(1):179–186, Januar 1999.
- [40] K. P. Pruessman. Encoding and reconstruction in parallel mri. *NMR Biomed*, 19:288–299, 2006.
- [41] K.T. Bock, M. Uecker, and J. Frahm. Undersampled radial MRI with multiple coils. Iterative image reconstruction using a total variation constraint. *Magn Reson Med*, 57(6):1086–1098, Juni 2003.
- [42] T. Knopp, S. Kunis, and D. Potts. A Note on the Iterative Reconstruction form Nonuniform k-Space Data. *Int Jour Biomed Imag*, 2007:1–9, März 2007.
- [43] JA Fessler and BP Sutton. Nonuniform fast fourier transform using minmax interpolation. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 51(2):560–574, January 2003.
- [44] J.A. Fessler. Image reconstruction toolbox. <http://web.eecs.umich.edu/~fessler/>, 2017. [Online; accessed 01-July-2018].
- [45] D.C. Noll, C.H. Meyer, J. M. Pauly, D.G. Nishimura, and A. Macovski. A homogeneity correction method for magnetic resonance imaging with time-varying gradients. *IEEE Trans Med Im*, 10(4):629–637, Dec 1991.
- [46] JA Fessler, BP Sutton, and D.C. Noll. Fast, iterative image reconstruction for mri in the presence of field inhomogeneities. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 22(2):178–188, February 2003.
- [47] C. Meyer. Retrospektiv getriggerte cine-mrt an der maus bei 7 t und 17,6 t. *Diplomarbeit*, Universität Würzburg:Experimentelle Physik V, 2010.
- [48] H.K. Song and L. Dougherty. k-space Weighted Image Contrast (KWIC) for Contrast Manipulation in Projection Reconstruction MRI. *Magn Reson Med*, 44(6):825–832, Dec 2000.
- [49] P. Ehses, N. Seiberlich, D. Ma, F.A. Breuer, P.M. Jakob, M. Griswold, and V. Gulani. Ir truefisp with a golden-ratio-based radial readout: fast quantification of t1, t2, and proton density. *Magn Reson Med*, 69(1):71–81, February 2013.

Literaturverzeichnis

- [50] J. Blacher, A.P. Guering, B. Pannier, S.J. Marchais, M.E. Safar, and G.M. London. Impact of aortic impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease. *Circulation*, 99:2434–2439, 1999.
- [51] S. Laurent, S. Katsahian, C. Fassot, A.I. Tropeano, I. Gautier, B. Laloux, and P. Boutouyrie. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*, 43:1203–1206, 2003.
- [52] J.M. Greve, A.S. Les, B.T. Tang, M.T. Draney Blomme, N.M. Wilson, R.L. Dalman, N.J. Pelc, and C.A. Taylor. Allometric scaling of wall shear stress from mice to humans: Quantification using cine phase-contrast mri and computational fluid dynamics. *Am Jour Physio*, 291:H2326–H2334, 2006.
- [53] X Zhao, R Pratt, and J Wansapura. Quantification of aortic compliance in mice using radial phase contrast mri. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 30(2):286–291, August 2009.
- [54] B. Hiba, N. Richard, M. Janier, and P. Croisille. Cardiac and respiratory double self-gated cine MRI in the mouse at 7T. *Magn Reson Med*, 55(3):506–513, Mar 2006.
- [55] S.J. Swoap, M. Overton, and G. Garber. Effect of ambient temperature on cardiovascular parameters in rats and mice: a comparative approach. *Am Jour Physio*, 287:R391–R396, 2004.
- [56] D. Peters, J.A. Derbyshire, and E. R. McVeigh. Centering the projection reconstruction trajectory: reducing gradient delay errors. *Magn Reson Med*, 50(1):1–6, Jul 2003.
- [57] S. Butterworth. On the theory of filter amplifiers. *Experimental Wireless and the Wireless Engineer*, 7:536–541, 1930.
- [58] E Schneider and G Glover. Rapid in vivo proton shimming. *Magnetic Resonance in Medicine*, 18(2):335–347, April 1991.
- [59] S. Vulliémoz, N. Stergiopoulos, and R. Meuli. Estimation of local aortic elastic properties with mri. *Magn Reson Med*, 47:649–654, 2002.
- [60] Volker Herold. In vivo mr-mikroskopie am kardiovaskulären system der maus. *Dissertation*, Universität Würzburg:Experimentelle Physik V, 2010.
- [61] S.W. Smith. *The Scientist's and Engineer's Guide to Digital Signal Processing, Chapter 15*. Steven W. Smith, 1997.
- [62] A.K. Reddy, Y.H. Li, T.T. Pham, L.N. Ochoa, M.T. Trevino, C.J. Hartley, L.H. Michael, M.L. Entman, and G.E. Taffet. Measurement of aortic input impedance in mice: effects of age on aortic stiffness. *Am Jour Physio*, 285:H1464–H1470, 2003.

Literaturverzeichnis

- [63] M.A. Bernstein, X.J. Zhou, J.A. Polzin, K.F. King, A. Ganin, N.J. Pelc, and G.H. Glover. Concomitant gradient terms in phase contrast mr: analysis and correction. *Magn Reson Med*, 39:300–308, 1998.
- [64] E. Esparaza-Coss, M.S. Ramirez, and J.A. Bankson. Wireless Self-Gated Multiple-Mouse Cardiac Cine MRI. *Magn Reson Med*, 59(5):1203–1206, July 2010.
- [65] S.M. Bovens, B.C.M. te Boekhorst, K. den Ouden, K.W.A. van de Kolk, A. Nauer, M.G.J. Nederhoff, G. Pasterkamp, M. ten Hove, and C.J.A. van Echteld. Evaluation of infarcted murine heart function: Comparison of prospectively triggered with self-gated mri. *NMR Biomed*, 24:307–315, 2010.
- [66] D.N. Firmin, G.L. Nayler, P.J. Kilner, and D.B. Longmore. The application of phase shifts in nmr of flow measurement. *Magn Reson Med*, 14:230–241, 1990.
- [67] D.G. Nishimura, J.I. Jackson, and J.M. Pauly. On the nature and reduction of the displacement artifact in flow images. *Magn Reson Med*, 22:481–492, 1991.
- [68] G.H. Glover and J.M. Pauly. Projection reconstruction techniques for reduction of motion effects in mri. *Magn Reson Med*, 28:275–289, 1992.
- [69] D.C. Peters, F.R. Korosec, T.M. Grist, W.F. Block, J.E. Holden, K.K. Vigen, and C.A. Mistretta. Undersampled projection reconstruction applied to mr angiography. *Magn Reson Med*, 43:91–101, 2000.
- [70] C. M. Wacker, M. Bock, A. W. Hartlep, G. Beck, G.v. Kaick, G. Ertl, W.R. Bauer, and L.R. Schad. Changes in Myocardial Oxygenation and Perfusion Under Pharmacological Stress With Dipyridamole: Assessment Using T_2^* and T_1 Measurements. *Magn Reson Med*, 41(4):686–695, April 1999.
- [71] M. Ugander, A.J. Oki, L. Y. Hsu, P. Kellman, A. Greiser, A.H. Aletras, C.T. Sibley, M.Y. Chen, W.P. Bandettini, and A.E. Arai. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt an sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart Jour*, 33(10):1268–1278, Jan 2012.
- [72] J. U. Streif, M. Nahrendorf, K. H. Hiller, C. Waller, F. Wiesmann, E. Rommel, A. Haase, and W. R. Bauer. In vivo assessment of absolute perfusion and intracapillary blood volume in the murine myocardium by spin labeling magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*, 53(3):584–592, Mar 2005.
- [73] K.A. Christensen, D.M. Grand, E.M. Schulman, and C. Walling. Optimal determination of relaxation times of Fourier transform nuclear magnetic resonance. Determination of spin-lattice relaxation times in chemically polarized species. *J Phys Chem*, 78(19):1971–1977, Feb 1974.

Literaturverzeichnis

- [74] J. A. Brookes, T.W. Redpath, F. J.H. Gilbert, A.D. Murray, and R.T. Staff. Accuracy of T1 measurement in dynamic contrast-enhanced breast MRI using two-and three-dimensional variable flip angle fast low-angle shot. *J Magn Reson Imaging*, 9(2):163–171, Feb 1999.
- [75] S.C.L. Deoni, B.K. Rutt, and T.M. Peters. Rapid Combined T1 and T2 Mapping Using Gradient Recalled Acquisition in the Steady State. *Magn Reson Med*, 49(3):515–526, 2003.
- [76] K. Chow, J.A. Flewitt, J.D. Green, J.J. Pagano, M.G. Friedrich, and R.B. Thompson. Saturation Recovery Single-Shot Acquisition (SASHA) for Myocardial T1 Mapping. *Magn Reson Med*, 71(6):2082–2095, 2014.
- [77] M.H. Vandsburger, R.L. Janiczek, Y. Xu, B.A. French, C.H. Meyer, C.M. Kramer, and F.H. Epstein. Improved Arterial Spin Labeling After Myocardial Infarction in Mice Using Cardiac and Respiratory Gated Look-Locker Imaging With Fuzzy C-Means Clustering. *Magn Reson Med*, 63(3):648–657, March 2010.
- [78] W. Li, M. Griswold, and X. and Yu. Rapid t1 mapping of mouse myocardium with saturation recovery look-locker method. *Magnetic Resonance in Medicine*, 64(5):1296–1303, November 2010.
- [79] E. Heijman, W.L. de Graaf, P. Niessen, A. Nauerth, G. van Eys, L. de Graaf, K. Nicolay, and G.J. Strijkers. Comparison between prospective and retrospective triggering for mouse cardiac MRI. *NMR Biomed*, 20(4):439–447, June 2007.
- [80] B.F. Coolen, T. Geelen, L.E.M. Paulis, A. Nauerth, K. Nicolay, and G.J. Strijkers. Three-dimensional T1 mapping of the mouse heart using variable flip angle steady-state MR imaging. *NMR Biomed*, 24(2):154–162, Feb 2011.
- [81] T. Kampf, X. Helluy, F.T. Gutjahr, P. Winter, C.B. Meyer, P.M. Jakob, W.R. Bauer, and C.H. Ziener. Myocardial perfusion quantification using the T_1 -based FAIR-ASL method: The influence of heart anatomy, cardiopulmonary blood flow and look-locker readout. *Magn Reson Med*, 71(5):1784–1797, May 2014.
- [82] A.F. Stalder, M.F. Russe, A. Frydrychowicz, J. Bock, J. Hennig, and M. Markl. Quantitative 2d and 3d phase contrast mri: Optimized analysis of blood flow and vessel wall parameters. *Magnetic Resonance in Medicine*, 60(5):1218–1231, November 2008.
- [83] R.L. Janiczek, BR Blackman, RJ Roy, C.H. Meyer, ST Acton, and F.H. Epstein. Three-dimensional phase contrast angiography of the mouse aortic arch using spiral mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 66(5):1382–1390, November 2011.

Literaturverzeichnis

- [84] A. Frydrychowicz, A.F. Stalder, M.F. Russe, J. Bock, S. Bauer, A. Harloff, A. Berger, M. Langer, J. Hennig, and M. Markl. Three-dimensional analysis of segmental wall shear stress in the aorta by flow-sensitive four-dimensional-mri. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 30(1):77–84, July 2009.
- [85] Krämer M, AG Motaal, K-H Herrmann, B Löffler, JR Reichenbach, G.J. Strijkers, and V. Hoerr. Cardiac 4d phase-contrast cmr at 9.4 t using self-gated ultra-short echo time (ute) imaging. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 19(39):1–13, March 2017.
- [86] T Gu, FR Kober, WF Bock, SB Fain, Q Turk, Y Zhou, TM Grist, V. Haughton, and A Mistretta. Pc vipr: a high-speed 3d phase-contrast method for flow quantification and high-resolution angiography. *American Journal of Neuroradiology*, 26(4):743–749, April 2005.
- [87] G Emanuel. Analytical fluid dynamics. *Boca Raton, FL: GRC Press*, page 2831, 2001.
- [88] C.R. White and J.A. Frangos. The shear stress of it all: the cell membrane and mechanochemical transduction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.*, 362(1484):1459–1467, June 2007.
- [89] Volker Herold, Patrick Winter, Phillip Mörchel, Fabian Tobias Gutjahr, and Peter Michael Jakob. Free breathing self-gated pc-mri with pseudo random sampled kt-sparse-sense. *Proceedings of the International Society of Magnetic Resonance in Medicine, Singapore*, 24:0466, May 2016.
- [90] G Turin. An introduction to matched filters. *IRE Transactions on Information Theory*, 6(3):311–329, June 1960.
- [91] V Mazet, C Carteret, D Brie, J Idier, and B Humbert. Background removal from spectra by designing and minimising a non-quadratic cost function. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 76(2):121–133, April 2005.
- [92] JA Buck, MM Daniel, and AC Singer. *Computer Explorations in Signals and Systems Using MATLAB*, volume 1. Prentice Hall, New Jersey, 1997.
- [93] V. Herold, S. Herz, P. Winter, F.T. Gutjahr, K. Andelovic, W.R. Bauer, and P.M. Jakob. Assessment of local pulse wave velocity distribution in mice using k-t blast pc-mri with semi-automatic area segmentation. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 2017.
- [94] JS Lim. *Two-Dimensional Signal and Image Processing*. Prentice Hall, New Jersey, 1990.

Literaturverzeichnis

- [95] V. Herold, J Wellen, C.H. Ziener, T Weber, K. H. Hiller, P Nordbeck, E. Rommel, A. Haase, W. R. Bauer, P.M. Jakob, and SK Sarkar. In vivo comparison of atherosclerotic plaque progression with vessel wall strain and blood flow velocity in apoe^{-/-} mice with mr microscopy at 17.6t. *Magn Reson Mater Phys*, 22(3):159–166, January 2009.
- [96] P.E.Z. Larson, P.T. Curney, and D.G. Nishimura. Anisotropic field-of-views in radial imaging. *IEEE Trans Med Imag*, 27(1):47–57, 2008.
- [97] P. Winter, T. Kampf, F.T. Gutjahr, C.B. Meyer, W.R. Bauer, P.M. Jakob, and V. Herold. Funktionale 3d-cine mrt des herzkreislaufsystems der maus mit hilfe von kontrastmittelgestützter retrospektiver ute-bildgebung. *Clin Res Cardiol*, 105(1):P1403, 2016.
- [98] M.R. Hestenes and E. Stiefel. Methods of conjugate gradients for solving linear systems. *Journal of Research of the National Bureau of Standards*, 49(2379):409–436, December 1952.
- [99] K. P. Pruessman, M. Weiger, M.B. Scheidegger, and P. Boesiger. Sense: Sensitivity encoding for fast mri. *Magn Reson Med*, 42:952–962, 1999.
- [100] K. P. Pruessman, M. Weiger, P. Börnert, and P. Boesiger. Advances in sensitivity encoding with arbitrary k-space trajectories. *Magn Reson Med*, 46(4):638–651, Oct 2001.
- [101] D. O. Walsh, A.F. Gmitro, and M.W. Marcellin. Adaptive Reconstruction of Phased Array MR Imagery. *Magn Reson Med*, 43(5):682–690, May 2000.
- [102] P. Winter, K. Andelovic, F.T. Gutjahr, P.M. Jakob, and V. Herold. Selbstnavigierte phasenkontrast (pc) - cine mrt zur schnellen flussbildgebung im menschlichen herzen. *Clin Res Cardiol*, 106(1):P1450, 2017.
- [103] D. Kim, H.A. Dyvorne, R. Otazo, L. Feng, D.K. Sodickson, and V.S. Lee. Accelerated phase-contrast cine mri using k-tsparse -sense. *Magn Reson Med*, 67:1054–1064, 2012.

Eigene Publikationen

Veröffentlichungen in Zeitschriften

Beiträge als Erstautor

P Winter, T Kampf, X Helluy, FT Gutjahr, CB Meyer, E Rommel, WR Bauer, PM Jakob and V Herold. *Fast retrospectively triggered local pulse-wave velocity measurements in mice with CMR-microscopy using a radial trajectory*; Jour Cardiovasc Magn Reson, 15(1):88-98 (2013).

P Winter, T Kampf, X Helluy, FT Gutjahr, CB Meyer, WR Bauer, PM Jakob and V Herold. *Self-Navigation Under Non-Steady-State Conditions: Cardiac and Respiratory Self-Gating of Inversion Recovery Snapshot FLASH Acquisitions in Mice*; Magn Reson Med, 76(6):1887-1894 (2016)

P Winter, K Anđelović, T Kampf, FT Gutjahr, J Heidenreich, WR Bauer, PM Jakob and V Herold. *Fast Self-Navigated Wall Shear Stress Measurements in the Murine Aortic Arch Using Radial 4D-PC-MRI at 17.6T*; Jour Cardiovasc Magn Reson, *Re-submission in Vorbereitung*.

Beiträge als Zweitautor

T Kampf, X Helluy, FT Gutjahr, **P Winter**, CB Meyer, PM Jakob, WR Bauer and CH Ziener. *The influence of heart anatomy, cardiopulmonary blood flow and look-locker readout*; Magn Reson Med, 71(5):1784-1797 (2014).

FT Gutjahr, T Kampf, **P Winter**, CB Meyer, T Williams, PM Jakob, WR Bauer, CH Ziener and X Helluy. *Quantification of Perfusion in Murine Myocardium: A Retrospectively Triggered T_1 -based ASL Method using Model Based Reconstruction*; Magn Reson Med, 74(6):1705-1715 (2015).

Literaturverzeichnis

A Gotschy, WR Bauer, **P Winter**, P Nordbeck, E Rommel, PM Jakob and V Herold. *Local versus global aortic pulse wave velocity in early atherosclerosis: An animal study in ApoE^{-/-}-mice using ultrahigh field MRI*; PLOS ONE (2017)

FT Gutjahr, SM Günster, T Kampf, **P Winter**, V Herold, WR Bauer and PM Jakob. *MRI-based quantification of renal perfusion in mice: Improving sensitivity and stability in FAIR ASL*; Zeitschrift für Medizinische Physik (2017)

V Herold, S Herz, **P Winter**, FT Gutjahr, K Anđelović, WR Bauer and PM Jakob. *Assessment of Local Pulse Wave Velocity Distribution in Mice using k-t BLAST PC-MRI with Semi-Automatic Area Segmentation*; Jour Cardiovasc Magn Reson (2017)

Konferenzbeiträge

Vorträge - Beiträge als Erstautor

P Winter, T Kampf, X Helluy, FT Gutjahr, CB Meyer, V Herold, E Rommel, WR Bauer and PM Jakob. *Extraction of a radial k-Space Navigator during T₁ Relaxation*; Proc. ESMRMB, Lissabon (2012).

Vorträge - Beiträge als Zweitautor

V Herold, **P Winter**, P Mörchel, FT Gutjahr and PM Jakob. *Free breathing self-gated PC-MRI with Pseudo Random sampled kt-Sparse-Sense*; Proc. ISMRM 24:0466, Singapore (2017).

Poster - Beiträge als Erstautor

P Winter, T Kampf, X Helluy, FT Gutjahr, CB Meyer, V Herold, WR Bauer and PM Jakob. *Retrospective Cardiac T₁ Measurements in small rodents using a radial trajectory*; Proc. ISMRM 20:2031, Melbourne (2012).

P Winter, E. Rommel, WR Bauer, PM Jakob and V Herold. *Retrospectively triggered local PWV Measurements in the murine aorta using a radial Sampling*; Proc. ISMRM 21:1340, Salt Lake City (2013).

P Winter, T Kampf, X Helluy, FT Gutjahr, CB Meyer, E. Rommel, WR Bauer, PM Jakob and V Herold. *An improved method for self-gated cardiac T₁ mapping in mice*; Proc. ISMRM 22:2435, Mailand (2014).

Literaturverzeichnis

P Winter, T Kampf, X Helluy, FT Gutjahr, CB Meyer, WR Bauer, PM Jakob and V Herold. *Quantitative myokardiale Gewebecharakterisierung in der Maus über selbstnavigierte T_1 Messungen*; Clin Res Cardiol 103:P1414, Suppl 1, Mannheim (2014).

P Winter, T Kampf, FT Gutjahr, CB Meyer, WR Bauer, PM Jakob and V Herold. *Funktionale 3D-Cine MRT des Herzkreislaufsystems der Maus mit Hilfe von kontrastmittelgestützter retrospektiver UTE-Bildgebung*; Clin Res Cardiol 105:P1403, Suppl 1, Mannheim (2016).

P Winter, T Kampf, FT Gutjahr, WR Bauer, PM Jakob and V Herold. *Retrospective time-resolved angiography measurements in the mouse with a self-navigated 3D UTE time-of-flight sequence*; Proc. DS-ISMIR 19:P13, Würzburg (2016).

P Winter, K Anđelović, FT Gutjahr, PM Jakob and V Herold. *Selbstnavigierte Phasenkontrast (PC) - Cine MRT zur schnellen Flussbildung im menschlichen Herzen*; Clin Res Cardiol 106:P1450 Suppl 1, Mannheim (2017).

Poster - Beiträge als Zweitautor

FT Gutjahr, T Kampf, X Helluy, **P Winter**, CB Meyer, PM Jakob and WR Bauer. *Perfusion in Murine Myocardium: A Retrospectively Triggered Look*; Proc. ISMRM 20:2033, Melbourne (2012).

FT Gutjahr, T Kampf, **P Winter**, CH Ziener, CB Meyer, CH Ziener, X Helluy, PM Jakob and WR Bauer. *Perfusion in Murine Myocardium: A Retrospectively Triggered Look-Locker Arterial Spin Labeling Sequence*; Proc. ESMRMB, Lissabon (2012).

FT Gutjahr, T Kampf, X Helluy, **P Winter**, CH Ziener, PM Jakob and WR Bauer. *Dynamic T_1 -Quantification in Small Rodents: A Retrospective Approach with Variable Temporal Resolution*; Proc. ISMRM 22:2455, Mailand (2014).

V Herold, A Gotschy, **P Winter**, E Rommel, WR Bauer and PM Jakob. *Examining the distribution of the local pulse wave velocity in mice using a k-t BLAST QA-method*; Proc. ISMRM 22:2497, Mailand (2014).

FT Gutjahr, T Kampf, **P Winter**, X Helluy, CH Ziener, PM Jakob and WR Bauer. *Quantification of Perfusion in Murine Myocardium: A Fast Method Without Contrast Agents Using Variable Model Based Reconstruction*; Clin Res Cardiol 103:P1407, Suppl 1, Mannheim (2014).

E Munz, **P Winter**, L Borisjuk, and PM Jakob. *Seeing the unseen in plants with*

Literaturverzeichnis

UTE-imaging; Proc. ICMRM P-106, München (2015).

FT Gutjahr, T Kampf, **P Winter**, PM Jakob and WR Bauer. *Highly Efficient Non Contrast-Agent Dependent Perfusion Measurement in Murine Myocardium using Cardiac Cycle Dependent Data Weighting*; Clin Res Cardiol 105:P1402, Suppl 1, Mannheim (2016).

FT Gutjahr, T Kampf, **P Winter**, PM Jakob and WR Bauer. *A measurement for the extracellular extravascular volume fraction*; Proc. DS-ISMIRM 19:P42,Würzburg (2016).

K Anđelović, **P Winter**, T Kampf, V Herold, S Schürlein, J Hansmann, PM Jakob and WR Bauer. *Eine neue Plattform zur Untersuchung arterieller Hämodynamiken und Morphologie unter variablen Flusskonditionen in einem ex vivo Arterienmodell*; Clin Res Cardiol 106:P1429 Suppl 1, Mannheim (2017).

K Anđelović, **P Winter**, T Kampf, V Herold, PM Jakob and WR Bauer. *3D Visualization of Vascular Cell Adhesion Molecule-1 (VCAM-1) Specific Ultrasmall Superparamagnetic Iron Oxide (USPIO) Nanoparticles in the Atherosclerotic Mouse with Accelerated Self-Navigated Radial 4D-MRI*; Proc. ISMRM 25: 2778, Honolulu (2017).

V Herold, **P Winter**, S Herz, FT Gutjahr, K Anđelović, WR Bauer and PM Jakob. *Assessment of Local Pulse-Wave-Velocity Distribution in Mice Using K-T BLAST MRI with Semi-Automatic Area Segmentation*; Proc. ISMRM 25: 2782, Honolulu (2017).

K Anđelović, **P Winter**, T Kampf, V Herold, S Schürlein J Hansmann, PM Jakob and WR Bauer. *A Novel Platform to Study Hemodynamics and Morphology in an Ex Vivo Carotid Artery Model Under Pulsatile Flow Conditions*; Proc. ISMRM 25: 2830, Honolulu (2017).

K Anđelović, **P Winter**, T Kampf, Julius Heidenreich, PM Jakob, WR Bauer and V Herold. *Fast Self-Navigated Wall Shear Stress Measurements in the Murine Aortic Arch Using Radial 4D-PC-MRI at 17.6T*; Proc. ISMRM 26: 4580, Paris (2018).

K Anđelović, **P Winter**, T Kampf, Julius Heidenreich, PM Jakob, WR Bauer and V Herold. *Quantifizierung der Wandschubspannung im murinen Aortenbogen mittels hochaufgelöster, radialer 4D-Phasenkontrast-MRT bei 17.6T*; Clin Res Cardiol, Mannheim (2018).

Elektronische Poster - Beiträge als Erstautor

P Winter, T Kampf, FT Gutjahr, CB Meyer, V Herold, WR Bauer and PM Jakob. *Self-navigated cardiac T1 mapping using an ultra short echo time (UTE) inversion*

Literaturverzeichnis

recovery acquisition; Proc. ISMRM 24:3168, Singapore (2016).

P Winter, K Anđelović, T Kampf, PM Jakob, WR Bauer and V Herold. *Fast self-gated 4D flow measurements in the murine aortic arch with retrospective radial sampling*; Proc. ISMRM 25:3212, Honolulu (2017).

P Winter, K Anđelović, PM Jakob, WR Bauer and V Herold. *Fast self-navigated PC-MRI for human cardiac flow measurements using retrospective radial sampling*; Proc. ISMRM 25:3213, Honolulu (2017).

Elektronische Poster - Beiträge als Zweittautor

FT Gutjahr, T Kampf, S Günster, V Herold, **P Winter**, X Helluy, WR Bauer and PM Jakob. *Fast Myocardial Perfusion Mapping in Mice Using Heart Cycle Dependent Data Weighting*; Proc. ISMRM 24:3139, Singapore (2016).

Danksagung

Diese Doktorarbeit wäre ohne einer Vielzahl Menschen nicht möglich gewesen, bei denen ich mich von Herzen bedanken möchte:

- Ein besonderer Dank geht an meine Doktorväter, Prof. Dr. Peter Jakob und Professor Dr. Dr. Wolfgang Bauer sowie meinem Betreuer Dr. Volker Herold. Vielen Dank für die Bereitstellung dieses Themas, das große Interesse an meiner Arbeit und das gute Feedback.
- Bei Dr. Xavier Helluy, der gerade in der Anfangszeit eine große Hilfe war und mit vielen tollen Tipps zur Seite stand
- Bei Thomas Kampf für seine große Hilfsbereitschaft, sein umfangreiches Wissen und die viele Zeit die er für mich und meine Arbeit zur Verfügung stellte
- Bei Dr. Volker Behr für die tolle Hilfestellungen wenn es am 750er mal „brannte“
- Bei Sabine Voll und Carmen Bundschuh für ihre Hilfe im Umgang mit den Tieren
- Bei allen Kollegen in meinem Büro A032 (insbesondere Kristina Andelovic und Dr. Daniel Gensler)
- Bei Dr. Fabian Gutjahr und Eberhard Munz, die bei Problemen häufig Rat wussten
- Beim Kicker-Team für die dringend benötigten Auszeiten zwischendurch

Ein besonderer Dank geht auch an meine Familie, meine Freunde und besonders an meine beste Freundin Sarah und ihren Kindern, die mich alle in schwersten Zeiten unterstützt haben und mir neue Perspektiven aufzeigten.