

# Quantifizierung myokardialer Mikrostruktur und Perfusion mittels longitudinaler NMR-Relaxation



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

vorgelegt von  
*Thomas Kampf*  
aus Gera

Würzburg 2018



Eingereicht am: .....  
bei der Fakultät für Physik und Astronomie

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Peter M. Jakob .....
  2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfgang Rudolf Bauer .....
  3. Gutachter: .....
- der Dissertation

1. Prüfer: Prof. Dr. rer. nat. Peter M. Jakob .....
  2. Prüfer: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfgang Rudolf Bauer .....
  3. Prüfer: .....
- im Promotionskolloquium

Tag des Promotionskolloquiums: .....

Doktorurkunde ausgehändigt am: .....

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>9</b>
2.1	Biologische Grundlagen . . . . .	9
2.2	MR-Grundlagen . . . . .	13
2.2.1	Blochgleichungen mit Relaxationsterm . . . . .	13
2.2.2	Signalpräparation und -akquisition . . . . .	15
2.2.3	GRE/FLASH-Sequenz . . . . .	17
2.2.4	bSSFP-Sequenz . . . . .	19
2.2.5	Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeit $T_1$ . . . . .	22
2.3	Messung von Mikrozirkulation und Mikrostruktur . . . . .	28
2.3.1	Gewebemodell . . . . .	28
2.3.2	Mathematische Beschreibung . . . . .	30
2.3.3	Perfusionsquantifizierung mittels $T_1$ -basierter FAIR-ASL Messung	33
2.3.4	Messung des regionalen Blutvolumens . . . . .	35
<b>3</b>	<b><math>T_1</math> basierte Parameterquantifizierung am Herzen</b>	<b>39</b>
3.1	Einfluß der Look-Locker-Sequenz . . . . .	39
3.2	Einfluß der Anatomie des Herzens . . . . .	43
3.2.1	Blutmagnetisierung bei schichtselektiver Inversion am Herzen . .	43
3.2.2	Auswirkungen auf die Perfusionsquantifizierung . . . . .	46
3.2.3	Auswirkungen auf die Messung der Mikrostruktur . . . . .	52
3.2.4	Abschließende Bemerkungen . . . . .	56
<b>4</b>	<b><math>T_1</math>-Quantifizierung am Menschen mittels MOLLI</b>	<b>61</b>
4.1	Wartezeitunabhängige $T_1$ -Quantifizierung . . . . .	61
4.1.1	„Inversion Group Fitting“ (IGF) . . . . .	61
4.1.2	Kurze $T_1$ Zeiten und die Grenzen der IGF-Methode . . . . .	63
4.1.3	Kombinierter Algorithmus für kurze und lange $T_1$ -Zeit . . . . .	66
4.1.4	Experimente . . . . .	67
4.1.5	Abschließende Bemerkungen . . . . .	80
4.2	Inversionspulsunabhängige $T_1$ -Quantifizierung . . . . .	84
4.2.1	MOLLI Sequenz ohne Inversionspuls im ersten Bildgebungszug .	84
4.2.2	Experimentelle Ergebnisse . . . . .	87
4.2.3	Abschließende Bemerkungen . . . . .	89
4.3	Theorie getriggelter Look-Locker-Sequenzen . . . . .	90

4.3.1	Longitudinale Relaxation während getriggelter Look-Locker Sequenzen . . . . .	90
4.3.2	Getriggerte Look-Locker Sequenz mit bSSFP Bildgebung (MOLLI)	94
4.3.3	Getriggerte Look-Locker Sequenz mit GRE/FLASH Bildgebung	99
4.3.4	Bestimmung von $T_1$ aus den Fitparametern . . . . .	102
4.3.5	Abschließende Bemerkungen . . . . .	107
<b>5</b>	<b>Weitere Projekte</b>	<b>109</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>115</b>
<b>7</b>	<b>Summary</b>	<b>119</b>
<b>A</b>	<b>Blutmagnetisierung im schichtselektiven Fall</b>	<b>121</b>
A.1	Blutmagnetisierung im linken Vorhof . . . . .	122
A.2	Blutmagnetisierung in linker Herzkammer . . . . .	126
A.2.1	Berechnung der scheinbaren Blutmagnetisierungsparameter bei alleiniger Betrachtung der linken Herzkammer . . . . .	126
A.2.2	Berechnung der scheinbaren Blutmagnetisierungsparameter in der linken Herzkammer unter Berücksichtigung des aus dem linken Vorhof einfließenden Blutes . . . . .	127
<b>B</b>	<b>Bestimmung des Umschaltpunktes</b>	<b>133</b>
B.1	Systematische Abweichung der Standardmethode . . . . .	133
B.2	Statistischer Fehler der $T_1$ -Zeiten . . . . .	138
B.3	Vergleich des systematischen und statistischen Fehlers . . . . .	144

# Kapitel 1

## Einleitung

Das Herz ist von großer Bedeutung für den Körper. Als Pumpe des Blutkreislaufes ist seine Funktion unabdingbar für die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen, sowie den Abtransport von Kohlendioxid und Stoffwechselendprodukten über das Blut. Damit das Herz seine Funktion erfüllen kann, muß es seinerseits ebenfalls ausreichend mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt werden. Dieser Prozeß der Durchblutung des Herzens wird auch als dessen Mikrozirkulation bezeichnet. Eine Störung dieser Mikrozirkulation führt dabei oftmals zu Einschränkungen der Versorgung des Herzens und damit zu Erkrankungen wie Herzinfarkt und Ähnlichem.

Als einer der zentralen funktionellen Parameter zur Charakterisierung der Mikrozirkulation beschreibt die Perfusion das Volumen von Blut, welches ein gewisses Gewebivolumen pro Zeit durchfließt. Eine Störung der Perfusion ist oftmals gleichbedeutend mit einer Unterversorgung des Herzmuskels in diesem Bereich mit allen einhergehenden Konsequenzen, wie verringerte Leistungsreserve des Herzens unter Belastung, eingeschränkte Funktionsfähigkeit des Herzmuskels, verringertes Auswurfvolumen des Herzens, oder gar dessen Totalversagen.

Neben funktionellen Parametern sind auch Mikrostrukturparameter wie das regionale Blutvolumen oder das extrazelluläre Volumen von Interesse. Ihre Quantifizierung erlaubt beispielsweise Rückschlüsse auf den Gewebeumbau nach Herzinfarkt oder die Rekrutierung von Gefäßen unter Streß. Sie geben damit Auskunft in welchem Umfang geschädigtes Gewebe überhaupt versorgt werden kann.

Da die Schwere der Funktionsstörung mit der Stärke der Unterversorgung bzw. dem Grad des Umbaus des Herzmuskels zusammenhängt ist die Bestimmung sowohl der Perfusion als auch des regionalen Blut- oder des extrazellulären Volumens von besonderem Interesse um kranke oder beeinträchtigte Bereiche von gesundem Herzmuskel unterscheiden zu können. Der klinische Standard in diesem Bereich ist die Aufnahme gewichteter Bilder wie bspw. beim „Late Gadolinium Enhancement“ zur Beurteilung der Gefäßintegrität oder bei pharmakologisch induziertem Streß zur Untersuchung der Perfusionsreserve [1]. Die Bestimmung quantitativer Werte bietet die Möglichkeit den Grad der Beeinträchtigung, bzw. Schädigung genau einzuschätzen und den Zustand des Herzmuskels besser charakterisieren zu können. Dies ist wichtig für die Vorhersage des weiteren Krankheitsverlaufs und damit für die Therapieplanung. Gleichzeitig ist deren Kenntnis notwendig um Vorgänge in der experimentellen Forschung besser zu verstehen und so Ansätze für neue Therapien zu finden und zu testen.

Entsprechend sollte die Meßmethode nicht nur gewichtete Kontraste erzeugen können, sondern die Perfusion und Mikrostrukturparameter möglichst quantitativ erfassen. Dies sollte nicht invasiv geschehen um eine möglichst geringe Belastung des Patienten zu erreichen und die Parameter ohne großen Einfluß der Meßmethode zu bestimmen. Weiterhin sollte sie eine hohe räumliche Auflösung in kurzer Zeit erreichen und wiederholbar sein um Änderungen zeitlich aufgelöst erfassen zu können.

Verschiedene Methoden kommen dafür in Frage. Zum Beispiel ist es möglich mit Positronen Emissions Tomographie (PET), die Perfusion quantitativ, nicht invasiv und räumlich aufgelöst zu messen [2, 3, 4, 5]. Allerdings benötigt diese Methode radioaktive Tracer, welche nicht überall verfügbar sind und setzt den Patienten einer Strahlenbelastung aus.

Auch die Magnetresonanztomographie (MRT) ist ein Verfahren, welches nicht invasiv und räumlich aufgelöst, sowohl Perfusion als auch Mikrostrukturparameter quantifizieren kann. Ihr Vorteil ist, daß sie ohne radioaktive Tracer auskommt und den Patienten auch anderweitig keiner Belastung mit ionisierender Strahlung aussetzt.

In der MRT werden üblicherweise zwei Methoden zur Quantifizierung genutzt. Als Bolusmethode nutzt die „First-Pass“ Quantifizierung, dem PET ähnlich, ein exogen zugeführtes Mittel [6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. Während PET dabei die Kinetik des radioaktiven Tracers nutzt, um Perfusion bzw. regionales Blutvolumen zu quantifizieren, ist dies bei der „First-Pass“-MRT ein Kontrastmittel, welches das Protonensignal in Abhängigkeit seiner Konzentration beeinflusst. Diese Methode ist schnell, benötigt aber die Gabe eines Kontrastmittels, was serielle Messungen erschwert und auf Grund von Kontrastmittelunverträglichkeit zu Problemen führen kann. Weiterhin ist im Kleintier die Dynamik der Signaländerung sehr schnell, was ihre Messung technisch anspruchsvoll macht.

Eine zweite Methode ist das „Arterial-Spin-Labeling“ (ASL). Bei dieser Methode werden die Protonen des arteriellen Blutes als endogener Tracer genutzt [17, 18, 19, 20, 21]. Dabei wird für ASL Perfusionsmessungen am Herzen typischerweise eine „Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery“ (FAIR) ASL Sequenz genutzt [22, 23, 24, 25]. Bei der FAIR-ASL Sequenz ist die Perfusion in den Unterschied der Zeitentwicklung des Signals nach einer schichtselektiven und einer globalen Inversion der Magnetisierung zu Beginn des Experiments kodiert. Ein Verfahren zur quantitativen Auswertung dieser Messungen wurde von Belle *et al.* vorgestellt [26]. Es basiert auf der Berechnung von Relaxationsraten für die verschiedenen Inversionsarten der FAIR-ASL Sequenz. Diese Methode wurde sowohl im Menschen [27, 28, 29] als auch im Kleintier [26, 30, 31, 32, 33] angewandt.

Für die Messung von Mikrostrukturparametern können ebenfalls  $T_1$ -Messungen herangezogen werden [34, 35, 36, 37, 38, 39]. Im Gegensatz zu den Perfusionsmessungen benötigen diese aber die Gabe von Kontrastmitteln. Das regionale Blutvolumen, bzw. das extrazelluläre Volumen wird dabei über den Unterschied in den  $T_1$ -Zeiten vor und nach Kontrastmittelgabe kodiert. Am Kleintier wurde gezeigt, daß die Verwendung von schichtselektiven Inversionen für die Bestimmung der  $T_1$ -Werte im Gewebe von Vorteil ist [39]. Damit ist es noch nötig, zusätzlich global invertierte Karten aufzunehmen. Entsprechend folgen diese Messungen dem Meßschema der FAIR-ASL-Methode und wurden oft in Verbindung mit der Quantifizierung der Perfusion eingesetzt [30, 32, 40].

Ein Nachteil der  $T_1$ -basierten FAIR-ASL Quantifizierung ist die lange Meßzeit für die Bestimmung der Relaxationszeiten. Um dies zu beschleunigen wird normalerweise das sogenannte „Look-Locker“ (LL) -Ausleseschema genutzt [41, 42, 43]. Dabei werden jedoch die Relaxationszeiten beeinflusst und eine Korrektur der erhaltenen Werte ist nötig [26, 32, 33, 43]. Diese Korrektur wurde für ein einfaches Relaxationsmodell entwickelt, welches Perfusion nicht berücksichtigt. Der Einfluß der LL-Sequenz auf die ASL-Methode wurde zwar untersucht [44, 45, 46, 47], die quantitative Bestimmung der Perfusionswerte mit der von Belle *et al.* vorgestellten  $T_1$ -basierten Methode wurde dabei aber nicht betrachtet. Abschnitt 3.1 dieser Arbeit behandelt diesen Aspekt genauer und analysiert den Einfluß der LL-Sequenz auf die quantifizierten Perfusionswerte.

Während das LL-Ausleseschema nur für die Bestimmung der Perfusion von Bedeutung ist, sind die anatomischen Besonderheiten des Blutkreislaufes im Herz-Lungen-System für die Quantifizierung sowohl der Perfusion als auch der Mikrostrukturparameter mittels Messungen vom FAIR-ASL-Typ relevant. Zwar wurde das Problem der verzögerten Ankunft des nicht invertierten Blutes bereits untersucht [48, 49, 50], auf die Lage der Inversionsschicht wurde aber nicht eingegangen. Dabei wird in Abschnitt 3.2 gezeigt, daß anatomiebedingt ein nicht unerheblicher Teil des Blutes welches das Herz versorgt auch während des schichtselektiven Experiments invertiert wird und bei der Quantifizierung berücksichtigt werden muß.

Allen in dieser Arbeit untersuchten Verfahren zur Bestimmung von Mikrozirkulation und -struktur ist gemein, daß sie auf der quantitativen Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeit beruhen. Während im präklinischen Bereich am Kleintier inversionspräparierte Meßmethoden zur  $T_1$ -Quantifizierung am Herzen gut etabliert sind, sind diese im klinischen Bereich Gegenstand aktiver Forschung. Dabei stellen die unterschiedlichen Größen und Zeitskalen im Vergleich zum Kleintier, sowie das klinische Umfeld in dem die Untersuchungen stattfinden, ganz andere Ansprüche an die Messungen. So ist es im Gegensatz zum Kleintier am Menschen möglich, ganze Bilder mit ausreichender Auflösung und genügend Signal innerhalb eines Herzschlages während der ruhigen Herzphase aufzunehmen. Dabei sollen die Aufnahmen möglichst schnell stattfinden, um Patienten so gering wie möglich zu belasten und Bewegungsartefakte zu vermeiden. So wurden in den letzten Jahren verschiedene Sequenzen vorgestellt, welche für den Einsatz in klinischen Anwendungen gedacht sind [51, 52, 53, 54, 55, 56, 57]. Allen diesen Sequenzen ist gemein, daß sie nach einer Präparation der Magnetisierung, auf die ruhige Herzphase getriggert, ganze Bilder aufnehmen. Speziell die MOLLI-Sequenz hat dabei eine große Verbreitung gefunden. Prototyp-Implementierungen sind von den meisten Herstellern verfügbar und eine große Bandbreite von verschiedenen klinischen Fragestellungen wurde bereits untersucht. Speziell die Bestimmung des extrazellulären Volumens ist dabei von Interesse [58, 59, 37, 60].

Für eine genaue Bestimmung der Mikrostrukturparameter bzw. der Perfusion ist dabei eine korrekte Quantifizierung der  $T_1$ -Zeiten notwendig. Für die MOLLI-Sequenz sind in diesem Zusammenhang verschiedene Probleme bekannt [52, 61, 62]. Dabei muß man zwischen prinzipiellen Quantifizierungsproblemen aufgrund der verwendeten Gleichungen und Einflüssen aufgrund experimenteller Gegebenheiten unterscheiden.

So ist es Ziel dieser Arbeit, die  $T_1$ -Quantifizierung mit der vom Hersteller vorgegebenen Sequenzimplementierung robuster zu gestalten. Ein besonderer Fokus ist

dabei die Verkürzung der Meßdauer, um Patienten mit deutlichen gesundheitlichen Einschränkungen zu untersuchen. Dies führt jedoch zu Problemen mit der Standardauswertung, welche in diesem Fall eine systematische Abweichung verursacht. In Kapitel 4.1 wird ein angepaßter Algorithmus vorgestellt, um trotzdem eine stabile  $T_1$ -Quantifizierung zu ermöglichen.

Analog zu anderen LL-Sequenzen ist auch bei der MOLLI-Sequenz eine Korrektur notwendig um aus den im Experiment ermittelten Parametern, die tatsächliche longitudinale Relaxationszeit zu ermitteln. Dies benötigt aber eine hohe Güte der Inversionspräparation, welche nicht immer sicher erreicht wird. Dies zu berücksichtigen, vergrößert den zu betreibenden Aufwand erheblich. Auf Basis der in Kapitel 4.1 vorgestellten modifizierten Datenauswertung, wird in Abschnitt 4.2 eine einfache Anpassung der MOLLI-Sequenz vorgeschlagen, um eine robuste  $T_1$ -Quantifizierung unabhängig von der Güte des Inversionspulses zu gewährleisten.

Neben diesen auf die Probleme bei der experimentellen Durchführung abzielenden Untersuchungen, ist es Ziel dieser Arbeit ein tieferes Verständnis für die MOLLI-Sequenz zu entwickeln. Bisherige Untersuchungen beschränkten sich auf numerische Simulationen, bzw. wurden analytische Ergebnisse für verwandte Sequenzen ohne weitere Anpassung auf die MOLLI übertragen. Aus diesem Grund wird in Abschnitt 4.3 der Signal-Zeit-Verlauf getriggelter LL-Sequenzen, zu denen die MOLLI-Sequenz gehört, detailliert untersucht und die Anwendbarkeit der bisher üblichen Gleichungen überprüft.

Um die in dieser Arbeit vorgestellten Ergebnisse sinnvoll anwenden zu können, ist es notwendig, die zugrundeliegende Datenaufnahme robust und reproduzierbar zu gestalten. Bspw. ist die Synchronisation der Datenakquisition mit dem Herzschlag von zentraler Bedeutung für die erreichbare Genauigkeit der quantifizierten Parameter. Weiterhin stellen vor allem im Kleintier die verwendeten hohen Feldstärken, sowie die kleinen Abmessungen und kurzen Zeitskalen besondere Ansprüche an die Messung. Weiterhin ist ein möglichst vollständiges diagnostisches Bild, welches neben den in dieser Arbeit behandelten Parametern auch andere Größen beinhaltet, von großem Interesse. So ist die Anordnung und Größenverteilung von Gefäßen sowie deren Auswirkung auf die Messung, oder der genaue Ablauf von entzündlichen Prozessen Gegenstand aktueller Forschung. Ziel ist es mit diesem Wissen eine Prognose für den Krankheitsverlauf abgeben zu können und entsprechend die beste Therapie auszuwählen. Im Zusammenhang mit Kooperationen wurden einige dieser Aspekte mit bearbeitet und finden in Kapitel 5 eine kurze Erwähnung.

# Kapitel 2

## Grundlagen

### 2.1 Biologische Grundlagen

Ziel dieses Abschnitts ist es, die für diese Arbeit notwendigen Kenntnisse über die Anatomie und funktionellen Vorgänge im Herzen und Blutkreislauf zu benennen. Für eine detaillierte Beschreibung sei an der Stelle auf die medizinisch biologische Fachliteratur bspw. [63, 64, 65] verwiesen. Das Herz-Kreislauf-System besitzt dabei bei allen Säugetieren den gleichen prinzipiellen Aufbau (siehe Abb. 2.1) und unterscheidet sich zwischen den Arten hauptsächlich in Größe und der zeitlichen Dauer der funktionellen Prozesse. Entsprechende für diese Arbeit wichtige Kenndaten sind in Tabelle 2.1 für Mensch und Maus gegeben.

#### Makroskopischer Blutfluß

Der Blutkreislauf bei Säugetieren stellt ein geschlossenes Transportsystem dar, welches den Körper mit Nährstoffen und Sauerstoff versorgt, sowie Stoffwechselprodukte und Kohlendioxid entsorgt. Dabei unterteilt sich der Blutkreislauf in Lungen- und Körperkreislauf. Im Körperkreislauf wird sauerstoffreiches Blut in den Arterien von der linken Herzkammer wegtransportiert, durchfließt immer feiner werdende Gefäße, bis es schließlich im Kapillarnetz ankommt, wo es Sauerstoff abgibt und Kohlendioxid aufnimmt. Von den Kapillaren aus fließt das nun sauerstoffarme Blut in immer größer werdenden Gefäßen zurück bis es schließlich über die großen Venengefäße in den rechten Vorhof des Herzens gelangt. Im Lungenkreislauf wird dieses sauerstoffarme Blut nun von der rechten Herzkammer über Arterien in die Lunge transportiert. Auch dort verzweigen sich die Gefäße immer weiter, bis das Blut schließlich in die Kapillaren gelangt, welche die Lungenalveolen umschließen. Dort gibt das Blut Kohlendioxid ab und nimmt Sauerstoff auf. Nachdem es wieder größer werdende Gefäße durchflossen hat, sammelt sich dieses sauerstoffreiche Blut im linken Vorhof des Herzens. Das Herz ist somit der zentrale Motor des Blutkreislaufes, welcher auch die beiden Teilkreisläufe trennt.

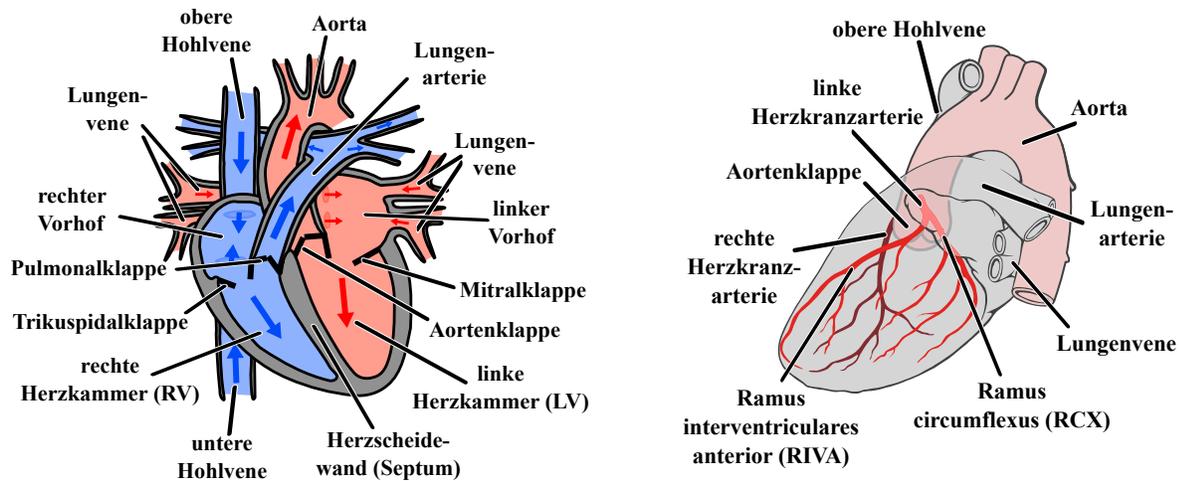


Abbildung 2.1: **links:** Schematische Darstellung des Herzens und seiner Hauptbestandteile. Blau veranschaulicht dabei sauerstoffarmes und rot sauerstoffreiches Blut. Weiterhin markiert dies die Einteilung des Herzens in linke (rot) und rechte (blau) Herzhälfte. **rechts:** Verlauf der Herzkranzarterien welche den Herzmuskel versorgen. Beide Herzkranzarterien zweigen an der Aortenwurzel direkt oberhalb der Aortenklappe ab. (rechtes Bild ist eine angepaßte Version von [66])

## Aufbau des Herzen

Das Herz ist ein Hohlmuskel, der sich in die linke und rechte Herzhälfte aufteilt, welche durch die Herzscheidewand (Septum) getrennt sind. Beide Herzhälften bestehen aus einem Vorhof (Atrium) und der eigentlichen Herzkammer (Ventrikel). Die rechte Herzseite pumpt dabei sauerstoffarmes Blut aus dem Körper in den Lungenkreislauf während die linke Herzseite sauerstoffreiches Blut aus der Lunge in den Körperkreislauf pumpt. Gefäße, die Blut zu den Vorhöfen transportieren, werden Venen und Gefäße, die Blut von den Herzkammern wegtransportieren, Arterien genannt. Die Richtung des Blutflusses im Herzen wird von einem System aus Klappen gesteuert. Dabei verhindern die Trikuspidalklappe (rechte) und die Mitralklappe (linke Herzseite) den Rückfluß des Blutes aus den Herzkammern in die jeweiligen Vorhöfe, während die Pulmonalklappe (rechte) und die Aortenklappe (linke Herzseite) den Blutrückfluß aus den jeweiligen Arterien in die zugehörige Herzkammer unterbinden. Da der Körperkreislauf deutlich größer ist als der Lungenkreislauf, ist der die Herzkammer umschließende Muskel (Myokard) für die linke Seite deutlich stärker ausgeprägt und für die Pumpleistung entscheidend. Aus diesem Grund wird sich häufig auf die Untersuchung dieses Teils des Herzens konzentriert.

## Der Herzzyklus

Der Herzschlag unterteilt sich in zwei Hauptphasen, eine Phase der Kontraktion des Herzmuskels (Systole) und eine Phase seiner Entspannung (Diastole), welche sich periodisch abwechseln. Dabei sind für ein optimales Zusammenspiel die Systole bzw.

	Mensch		Maus	
	Wertebereich	Quelle	Wertebereich	Quelle
$T_{\text{cpTT}}$	7 – 12 s	[67]	0,8 – 1,3 s	[68]
$T_{\text{vcTT}}$	0,3 – 1,7 s	[13]	< 300 ms	[16]
$T_{\text{RR}}$	0,6 – 1,1 s	[69]	130 – 170 ms	[68]
$EF$	0,3 – 0,75	[70, 71]	0,25 – 0,76	[72, 73]
$V_{\text{LV}}$	20 – 220 ml	[69, 70]	31 – 92 $\mu\text{l}$	[72, 74]
$V_{\text{RV}}$	20 – 250 ml	[69, 75]	34 – 113 $\mu\text{l}$	[74, 76]
$l_{\text{L}}$	16 – 26 cm	[77]	1,5 – 3 cm	[78, 79]
$l_{\text{LV}}$	6 – 10 cm	[80, 81]	6 – 8 mm	[82]
$l_{\text{RV}}$	5,5 – 9,0 cm	[70, 71]	6 – 8 mm <sup>†</sup>	
$\rho_{\text{c}}$	2000 – 4000 $\text{mm}^{-2}$	[63]	2100 – 4100 $\text{mm}^{-2}$	[83, 84, 85]
$d_{\text{c}}$	16 – 24 $\mu\text{m}$	[86, 87]	15 – 20 $\mu\text{m}$	[83, 84]
$r_{\text{c}}$	2 – 4 $\mu\text{m}$	[63]	2 – 4 $\mu\text{m}$	[88, 89]
$P^{\ddagger}$	0,8 – 4 ml/g/min	[63, 90]	4,8 – 20 ml/g/min	[33, 91, 92, 93]
$RBV^{\ddagger}$	0,04 – 0,17	[94, 95]	0,12-0,15	[32, 96]
$T_{1,\text{B}}$	1,4 – 1,8 s	[28, 97]	1,5 – 1,85 s	[32]

Tabelle 2.1: Wichtige anatomische und funktionelle Parameter des Herzens bzw. des Lungenkreislaufs für Mensch und Maus. **makrostrukturelle und -funktionelle Parameter:**  $T_{\text{cpTT}}$  – Durchlaufzeit des Blutes durch den Lungenkreislauf (cardiopulmonary transit time),  $T_{\text{vcTT}}$  – Transitzeit des Blutes von der linken Herzkammer ins Kapillarbett des Herzmuskels (ventricle to capillary transit time),  $T_{\text{RR}}$  – Dauer eines Herzschlages,  $EF$  – Auswurfverhältnis (engl. ejection fraction – der aus der linken Herzkammer (LV) ausgeworfene Volumenanteil des Blutes während eines Herzschlages  $EF = V_{\text{Auswurf aus LV}}/V_{\text{LV}}$ ),  $V_{\text{LV}}$  – Volumen der linken Herzkammer,  $V_{\text{RV}}$  – Volumen der rechten Herzkammer,  $l_{\text{L}}$  – Höhe der Lunge,  $l_{\text{LV}}$  – Länge der linken Herzkammer,  $l_{\text{RV}}$  – Länge der rechten Herzkammer. **mikrostrukturelle und -funktionelle Parameter:**  $\rho_{\text{c}}$  – Kapillardichte im Herzmuskel,  $d_{\text{c}}$  – mittlerer Abstand zwischen Kapillaren,  $r_{\text{c}}$  – Kapillarradius im Herzmuskel,  $P$  – Perfusion im Herzmuskel,  $RBV$  – relativer Volumenanteil der Kapillaren im Myokard (engl. regional blood volume). **weitere Parameter:**  $T_{1,\text{B}}$  – Longitudinale Relaxationszeit des Blutes.

<sup>†</sup> – Für diesen Parameter konnten bei der Maus keine Angaben in der Literatur gefunden werden. Da linke und rechte Herzkammer in etwa die gleiche Höhe haben, wurde der Literaturwert für die linke Herzkammer verwendet.

<sup>‡</sup> – die untere Grenze entspricht dem Wert bei Ruhe während die obere Grenze den Wert unter Streß, bzw. Gefäßdilatation entspricht.

Diastole von Vorhof und Herzkammer zeitlich gegeneinander verschoben. Der Herzzyklus soll hier mit der Vorhofsystole beginnend beschrieben werden<sup>1</sup>. Während dieser wird durch die Kontraktion der Vorhöfe zusätzlich Blut in die bereits fast vollständig vorgefüllten Herzkammern durch die Trikuspidal-, bzw. Mitralklappe gedrückt. Dabei

<sup>1</sup>Dies hat keinen besonderen Grund, da es sich um einen zyklischen Prozeß handelt. Im Prinzip kann ebenso jeder andere Zeitpunkt im Herzzyklus gewählt werden.

ist der die Kammer umschließende Muskel entspannt. Anschließend kontrahieren die Kammermuskeln wodurch sich Trikuspidal- und Mitralklappe schließen (Beginn der Kammer systole). Dadurch findet kein Blutaustausch zwischen Kammer und Vorhof statt. Weiterhin ist die Vorhofmuskulatur entspannt. Durch anhaltende Kontraktion der Kammermuskulatur wird das Blut durch die sich öffnende Pulmonal- bzw. Aortenklappe in die Arterien gedrückt. Gleichzeitig befüllen sich die beiden entspannten Vorhöfe passiv (Vorhofdiastole). Dabei bleiben die Trikuspidal- und die Mitralklappe geschlossen. Anschließend entspannt sich die Muskulatur um die Kammern (Kammerdiastole). Durch den fallenden Druck in den Kammern schließen sich Pulmonal- und Aortenklappe während sich Trikuspidal- und Mitralklappe öffnen. Dabei strömt Blut aus den Vorhöfen in die Kammern welche sich dadurch füllen. In dieser Phase sind alle Muskeln im Herz entspannt. Diese Phase ist relativ lang und gegen Ende durch wenig Bewegung von Blut und Herzmuskel gekennzeichnet. Sie wird deswegen zur Datenaufnahme genutzt, um möglichst artefaktfreie Bilder zu erhalten. Letztendlich startet der nächste Herzzyklus mit einer neuen Vorhofsystole.

### Blutversorgung des Herzen

Die Versorgung des Herzens mit sauerstoff- und nährstoffreichem Blut wird durch die linke und rechte Herzkranzarterie sichergestellt (siehe Abb. 2.1 rechte Seite). Diese zweigen direkt oberhalb der Aortenklappe aus der Aorta ab und legen sich außen um den Herzmuskel. Sie werden hauptsächlich in der Diastole mit Blut befüllt. Zu diesem Zeitpunkt sind die Muskeln im Herzen entspannt und die geschlossene Aortenklappe blockiert nicht den Blutfluß zu den Herzkranzgefäßen. Dabei gelangen etwa 5% des vom Herzen gepumpten Blutvolumens in die Herzkranzgefäße. Im Normalfall versorgt die rechte Herzkranzarterie den Hauptteil der rechten Herzseite (Vorhof und den Großteil der rechten Kammermuskulatur) sowie den hinteren Teil der Herzscheidewand und einen Teil der Hinterwand der linken Herzkammer. Die linke Herzkranzarterie versorgt den Großteil von Herzscheidewand und linker Kammermuskulatur, Anteile der Vorderwand der rechten Herzkammer sowie den linken Vorhof. Über sich weiter verzweigende Gefäße gelangt das Blut ins Kapillarbett. Die Wand der Kapillaren ist besonders dünn und mit Poren durchsetzt, wodurch der Transport von Wasser, Sauerstoff und Nährstoffen aus der Kapillare ins umliegende Gewebe (Filtration) erleichtert wird. Gleichzeitig gelangen Wasser, Kohlendioxid und Stoffwechselprodukte aus dem umliegenden Gewebe in die Kapillare (Resorption). Dabei kommt es am arteriellen Ende hauptsächlich zur Filtration und am venösen Ende zur Resorption. Auf diese Art wird etwa 90% des filtrierte Wassers zurückgewonnen. Die restlichen 10% werden über das Lymphsystem abtransportiert. Nachdem das Blut das Kapillarbett verlassen hat, gelangt es über die Koronarvenen in den rechten Vorhof, womit die Mikrozirkulation des Blutes im Herzen endet.

Eine für diesen Prozeß wichtige Kenngröße ist die Perfusion. Diese gibt an, wieviel Blut  $\Delta V_B$  in einem bestimmten Zeitintervall  $\Delta t$  in einer bestimmten Gewebsmasse  $m_{\text{Gewebe}}$  ausgetauscht wird:

$$P = \frac{\Delta V_B}{m_{\text{Gewebe}} \Delta t} . \quad (2.1)$$

Sie wird in [ml/g/min] angegeben. Für Mensch und Maus ist der physiologische Bereich der Perfusion in Tab. 2.1 gegeben. Dabei bedeutet eine hohe Perfusion, daß das Gewebe stark durchblutet und damit gut versorgt wird. Minderperfusion hingegen bedeutet einen Mangel an Sauerstoff- und Nährstoffen und damit eine potentielle Schädigung des Herzmuskels. Dies macht die Perfusion zu einem der zentralen Parameter der Mikrozirkulation welcher Auskunft über den funktionellen Zustand des Herzmuskels gibt.

## 2.2 MR-Grundlagen

In diesem Abschnitt werden physikalische Grundlagen zur Magnetresonanz dargestellt. Dabei beschränkt sich der Umfang auf die für diese Arbeit nötigen Inhalte, welche in verkürzter Form dargestellt werden. Für eine ausführliche Darstellung sei dabei auf Standardliteratur verwiesen, welche dieses Thema umfassend und anschaulich darstellen [98, 99, 100, 101, 102, 103].

### 2.2.1 Blochgleichungen mit Relaxationsterm

Die Grundlage für Verfahren der Magnetresonanz bildet die Tatsache, daß eine Reihe von Atomkernen einen nicht verschwindenden Kernspin besitzt, mit dem ein magnetisches Moment verknüpft ist. In dieser Arbeit werden ausschließlich Kerne mit Spinquantenzahl  $1/2$  betrachtet (bspw.  $^1\text{H}$  oder  $^{19}\text{F}$ ). Befinden sich diese Atomkerne in einem äußeren Magnetfeld, wechselwirkt deren magnetisches Moment mit diesem, was bei Spin- $1/2$ -Teilchen zu einer symmetrischen Aufspaltung der Energieniveaus mit

$$\Delta E = \frac{h}{2\pi}\omega_L = \frac{h}{2\pi}\gamma B_0 \quad (2.2)$$

führt. Dabei ist  $h$  das Planck'sche Wirkungsquantum,  $\gamma$  das (kernspezifische) gyromagnetische Verhältnis<sup>2</sup> und  $B_0$  der Betrag der magnetischen Flußdichte des externen Magnetfeldes. Die dieser Energiedifferenz zugeordnete Kreisfrequenz  $\omega_L$  wird Larmorfrequenz genannt. Die Energieaufspaltung im äußeren Magnetfeld führt im thermischen Gleichgewicht zu einer unterschiedlichen Besetzungswahrscheinlichkeit der beiden Energieniveaus und damit zu einer makroskopisch beobachtbaren Nettomagnetisierung. Für typische Flußdichten in der Größenordnung von  $< 20$  T sowie Proben bei Raum- bzw. Körpertemperatur ( $T \approx 310$  K) zeigt sich, daß  $k_B T \gg \Delta E$  gilt und somit nur ein kleiner Anteil der Kernspins ( $< 65$  ppm) zur makroskopischen Magnetisierung beiträgt. Für die in dieser Arbeit behandelten Systeme gehorcht diese makroskopische Magnetisierung  $\mathbf{m}[t]$  den phänomenologischen Bloch-Gleichungen

$$\frac{d\mathbf{m}[t]}{dt} = \gamma \mathbf{m}[t] \times \mathbf{B} - \frac{\mathbf{m}_\perp[t]}{T_2} - \frac{\mathbf{m}_\parallel[t] - \mathbf{m}_0}{T_1}. \quad (2.3)$$

Dabei ist  $\mathbf{B}$  der Vektor des zeitlich konstanten externen Magnetfeldes,  $\mathbf{m}_\perp$  die Komponente des makroskopischen Magnetisierungsvektors senkrecht zum äußeren Magnetfeld

<sup>2</sup>Dieses beträgt für Protonen  $\gamma = 267,54 \times 10^6 \text{ s}^{-1}\text{T}^{-1}$

und  $\mathbf{m}_{\parallel}$  dessen Komponente parallel zu diesem. Die Größe  $\mathbf{m}_0$  beschreibt den Vektor der Magnetisierung im thermodynamischen Gleichgewicht mit Betrag  $m_0$ , welcher parallel zu  $\mathbf{B}$  ausgerichtet ist. Die Konstanten  $T_1$  und  $T_2$  charakterisieren dabei den Übergang des Spinsystems von einem gestörten Zustand in das thermodynamische Gleichgewicht. Dabei bestimmt die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  die Rückkehr von  $\mathbf{m}_{\parallel}[t]$  ins thermodynamische Gleichgewicht und die transversale Relaxationszeit  $T_2$  den Zerfall  $\mathbf{m}_{\perp}[t]$  mit der Zeit.

Zur Vereinfachung soll im Folgenden  $\mathbf{B} \parallel \mathbf{e}_z$  angenommen werden. Sind  $\mathbf{B}$ ,  $T_1$  und  $T_2$  zeitlich konstant, entkoppelt die  $z$ -Komponente ( $m_{\parallel}[t]$ ) aus Gleichung (2.3) und man findet

$$\frac{dm_z[t]}{dt} = \frac{m_z[t] - m_0}{T_1} \quad \Rightarrow \quad m_z[t] = m_0 + (m_z[0] - m_0) e^{-\frac{t}{T_1}} . \quad (2.4)$$

Die Lösung für die Transversalkomponenten in diesem Fall folgt aus

$$\frac{dm_x[t]}{dt} = \left( \gamma B_0 - \frac{1}{T_2} \right) m_y[t] \quad (2.5)$$

$$\frac{dm_y[t]}{dt} = \left( -\gamma B_0 - \frac{1}{T_2} \right) m_x[t] \quad (2.6)$$

in der Form

$$m_x[t] = (m_x[0] \cos[\omega_L t] + m_y[0] \sin[\omega_L t]) e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.7)$$

$$m_y[t] = (m_y[0] \cos[\omega_L t] - m_x[0] \sin[\omega_L t]) e^{-\frac{t}{T_2}} , \quad (2.8)$$

mit der Larmorfrequenz  $\omega_L = \gamma B_0$ . Die hier gefundenen Ergebnisse lassen sich in einfacher Matrixform aufschreiben:

$$\mathbf{m}[t] = \hat{\mathbf{R}}_z[\omega_L t] \cdot \hat{\mathbf{E}}[t, T_1, T_2] \cdot \mathbf{m}[0] + \mathbf{v}[t, T_1] , \quad (2.9)$$

wobei  $\hat{\mathbf{R}}_z[\omega_L t]$  die Drehmatrix um die  $z$ -Achse mit dem Drehwinkel  $\omega_L t$

$$\hat{\mathbf{R}}_z[\omega_L t] = \begin{pmatrix} \cos[\omega_L t] & \sin[\omega_L t] & 0 \\ -\sin[\omega_L t] & \cos[\omega_L t] & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} , \quad (2.10)$$

$\hat{\mathbf{E}}[t, T_1, T_2]$  die Evolutionsmatrix

$$\hat{\mathbf{E}}[t, T_1, T_2] = \begin{pmatrix} e^{-\frac{t}{T_2}} & 0 & 0 \\ 0 & e^{-\frac{t}{T_2}} & 0 \\ 0 & 0 & e^{-\frac{t}{T_1}} \end{pmatrix} \quad (2.11)$$

und  $\mathbf{v}[t, T_1]$  der Vektor

$$\mathbf{v}[t, T_1] = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \left(1 - e^{-\frac{t}{T_1}}\right) m_0 \end{pmatrix} \quad (2.12)$$

sind. Man erkennt, daß bei dieser freien Lösung die transversale Komponente der Magnetisierung um die Richtung des Hauptfeldes präzediert und dabei ihr Betrag exponentiell mit der Relaxationszeit  $T_2$  abnimmt. Im Gegensatz dazu baut sich die longitudinale Komponente mit der Relaxationszeit  $T_1$  zur Gleichgewichtsmagnetisierung wieder auf. Um die weitere Darstellung zu vereinfachen, ist es sinnvoll in das mitrotierende Koordinatensystem der Transversalmagnetisierung zu wechseln. Mit der zugehörigen Transformation für die Zeitableitungen  $d\mathbf{m}_{\text{Lab}}[t]/dt = d\mathbf{m}_{\text{rot}}[t]/dt + \boldsymbol{\Omega} \times \mathbf{m}[t]$ , wobei das tiefgestellt „Lab“ für das Laborsystem und das tiefgestellte „rot“ für das mit  $\boldsymbol{\Omega}$  mitrotierende Koordinatensystem steht. Entsprechend gilt für  $\boldsymbol{\Omega} = -\omega_L$ , daß das Kreuzprodukt in Gl. (2.3) verschwindet und man findet

$$\frac{d\mathbf{m}_{\text{rot}}[t]}{dt} = -\frac{\mathbf{m}_{\perp,\text{rot}}[t]}{T_2} - \frac{\mathbf{m}_{\parallel}[t] - \mathbf{m}_0}{T_1} \quad (2.13)$$

mit der Lösung (in Matrixform)

$$\mathbf{m}_{\text{rot}}[t] = \hat{\mathbf{E}}[t, T_1, T_2] \cdot \mathbf{m}_{\text{rot}}[0] + \mathbf{v}[t, T_1] \quad (2.14)$$

wobei die longitudinalen Komponenten der Magnetisierung ( $\mathbf{m}_{\parallel}[t]$  und  $\mathbf{m}_0$ ) unverändert bleiben, da sie durch die Rotation um die  $z$ -Achse nicht beeinflußt werden. Im Folgenden wird die Magnetisierung, wenn nicht anders erwähnt, im mitrotierenden Koordinatensystem beschrieben und das tiefgestellte „rot“ weggelassen.

### 2.2.2 Signalpräparation und -akquisition

Bereits in einigen der ersten Arbeiten zur magnetischen Kernresonanz [104, 104, 105] beschrieb Felix Bloch die grundlegende Idee der Messung der makroskopischen Kernmagnetisierung mittels Induktion. Das in den Lösungen der Blochgleichung (2.7), (2.8) und (2.4) beschriebene Verhalten zeigt, daß die longitudinale Komponente  $\mathbf{m}_{\parallel}$  nur ihre Amplitude mit  $T_1$  ändert. Die Transversalkomponenten  $\mathbf{m}_{\perp}$  hingegen ändern nicht nur die Amplitude mit  $T_2$ , sie präzedieren zusätzlich im Laborsystem mit  $\omega_L$  um das externe Magnetfeld. Diese Präzessionsbewegung der Transversalkomponente erlaubt eine resonante induktive Messung der Kernmagnetisierung mit einer geeigneten Empfangsspule. Weiterhin ergibt sich, daß im thermischen Gleichgewicht ( $t \rightarrow \infty$ ) nur longitudinale Magnetisierung  $\mathbf{m}_0$  existiert. Für eine induktive Messung ist es somit notwendig, die Magnetisierung in einen Zustand mit Transversalkomponente zu präparieren. Dies wird mit Hilfe eines magnetischen Wechselfelds erreicht welches mit Larmorfrequenz  $\omega_L$  oszilliert und dessen Feldrichtung senkrecht zum externen Magnetfeld  $\mathbf{B}_0$  ist. Dieses im Laborsystem hochfrequente Wechselfeld besitzt im mit der Magnetisierung mitrotierenden Koordinatensystem eine konstante Richtung und kann mittels  $\mathbf{B}_1[t] = B_1[t]\mathbf{e}_{B_1}$  beschrieben werden. Dabei liegt  $\mathbf{e}_{B_1}$  in der zu  $\mathbf{B}_0$  transversalen Ebene und kann ohne Beschränkung der Allgemeinheit auf  $\mathbf{e}_x$  gesetzt werden. Die typische Länge des zur Präparation genutzten transversalen Wechselfeldes liegt dabei  $\lesssim 6$  ms. Die für Herz und Blut typischen Relaxationszeiten liegen hingegen im Bereich von  $T_2 \approx 40 - 60$  ms bzw.  $T_1 \approx 900 - 1700$  ms und sind damit deutlich länger. Entsprechend können zur Beschreibung der Präparation vereinfachend die Relaxationsterme in den Blochgleichungen vernachlässigt werden. Damit nehmen die Blochgleichungen im rotierenden

Koordinatensystem die Form

$$\frac{d\mathbf{m}[t]}{dt} = \gamma B_1[t] \mathbf{m}[t] \times \mathbf{e}_x \quad (2.15)$$

an. Die Lösung dieser Gleichung ist durch

$$\mathbf{m}[t] = \hat{\mathbf{R}}_x[\alpha[t]] \cdot \mathbf{m}[0] \quad (2.16)$$

gegeben. Mit dem Drehwinkel

$$\alpha = \int_0^{t_{\text{Puls}}} \gamma B_1[t] dt . \quad (2.17)$$

Entsprechend präzediert die Magnetisierung im mitrotierenden Koordinatensystem um  $\mathbf{e}_x$  mit  $\omega_1 = \gamma B_1$ . Startet man mit ausschließlich longitudinaler Magnetisierung ( $\mathbf{m}[0] \parallel \mathbf{e}_z$ ) präzediert diese aus der Richtung von  $\mathbf{B}_0$  heraus und es wird in diesem Fall eine transversale  $y$ -Komponente der Magnetisierung erzeugt. Entsprechend ist es möglich longitudinale und transversale Komponenten der Magnetisierung über magnetische Wechselfelder zu mischen. Da die Larmorfrequenzen bei gängigen Systemen meist im Megahertzbereich liegen und die magnetischen Wechselfelder für das Erreichen eines bestimmten  $\alpha$ -Wertes nur im Millisekundenbereich geschaltet werden, spricht man in diesem Zusammenhang auch von RF-Pulsen. Üblicherweise werden in der MR die Pulse nach dem Zweck ihrer Anwendung bezeichnet. Entsprechend wird ein Puls, der transversale Magnetisierung erzeugen soll, auch Anregungspuls genannt.

Einen Sonderfall stellt in diesem Zusammenhang ein Puls mit dem Flipwinkel  $\alpha = 180^\circ$  dar. In diesem Fall wird keine Transversalkomponente der Magnetisierung erzeugt, sondern der Magnetisierungsvektor wird antiparallel zum äußeren Feld präpariert. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von Inversion der Magnetisierung, bzw. von einem „Inversionspuls“. Dieser ist im Zusammenhang mit der Messung der longitudinalen Relaxation von Bedeutung.

In vielen Fällen reicht für die Aufnahme eines Bildes oder einer Bildserie bzw. des Zeitverlaufs der Magnetisierung nicht ein einzelner Anregungspuls aus [100, 102, 103]. Deswegen wird meist ein grundlegender Block - die sogenannte Pulssequenz - mit einer festen Abfolge von RF-Pulsen im Zusammenspiel mit einer definierten Abfolge von Magnetfeldgradienten zur Manipulation der Magnetisierung periodisch wiederholt, um einen vollständigen Datensatz zu erhalten. In dieser Arbeit werden nur sehr einfache Typen von Pulssequenzen genutzt, bei welchen der Einzelblock nur einen einzigen Puls enthält, der im Zusammenspiel mit verschiedenen Gradienten für die Bildgebung bzw. die Magnetisierungspräparation angewandt wird.

In diesem Zusammenhang wird die Wirkung der Bildgebungsgradienten nur als Werkzeug verstanden, den momentanen Zustand der makroskopischen Kernmagnetisierung räumlich zu kodieren, diese in ihrer eigentlichen zeitlichen Entwicklung aber so wenig wie möglich zu beeinflussen. Aus diesem Grund ist für den weiteren Verlauf der Arbeit die genaue Implementierung der Bildgebungsgradienten unwichtig und ihr Einfluß wird im Folgenden nicht weiter betrachtet.

Damit reduziert sich der Einzelblock einer Pulssequenz auf eine feste zeitliche Abfolge von RF-Pulsen und Präparationsgradienten, zwischen denen sich die Magnetisierung frei entwickelt. Mit den Gleichungen (2.14) bzw. (2.16) gibt es jeweils eine einfache Matrixdarstellung der zeitlichen Entwicklung bei freier Evolution bzw. während eines RF-Pulses. Findet man eine zur Wirkung der Präparationsgradienten zugehörige Matrixdarstellung, ist es möglich die zeitliche Entwicklung eines kompletten Sequenzblocks mit Hilfe von affinen Abbildungen der Form

$$\mathbf{m}_{n+1} = \hat{\mathbf{A}} \cdot \mathbf{m}_n + \mathbf{v} \quad (2.18)$$

darzustellen, wobei der Index an der Magnetisierung angibt, wie oft der Sequenzblock durchlaufen wurde.

Somit ist es möglich, den zeitlichen Verlauf der Magnetisierung während einer Pulssequenz vollständig über die rekursive Beziehung (2.18) darzustellen. So stellt sich für hinreichend langes Ausführen der Sequenz ein „Steady-State“-Wert der Magnetisierung  $\mathbf{m}_\infty$  ein, welcher durch die Bedingung  $\mathbf{m}_{n+1} = \mathbf{m}_n$  beschrieben wird

$$\mathbf{m}_\infty = \left( \hat{\mathbf{1}} - \hat{\mathbf{A}} \right)^{-1} \mathbf{v} . \quad (2.19)$$

Dabei ist  $\hat{\mathbf{1}}$  die Einheitsmatrix und man findet für die Differenz zum „Steady-State“

$$\tilde{\mathbf{m}}_n = \mathbf{m}_n - \mathbf{m}_\infty = \hat{\mathbf{A}} \cdot \tilde{\mathbf{m}}_{n-1} = \hat{\mathbf{A}}^n \cdot \tilde{\mathbf{m}}_{n=0} . \quad (2.20)$$

Somit kann man unter den oben gemachten Voraussetzungen das Verhalten der Magnetisierung nach  $n$  Sequenzblöcken mit

$$\mathbf{m}_n = \hat{\mathbf{A}}^n \cdot (\mathbf{m}_{n=0} - \mathbf{m}_\infty) + \mathbf{m}_\infty \quad (2.21)$$

angeben, was im Allgemeinen einem multiexponentiellen Verhalten entspricht. Die Bezeichnung  $n = 0$  markiert dabei die Magnetisierung zu Beginn des ersten Blocks der sich periodisch wiederholenden Pulssequenz<sup>3</sup>.

Im Folgenden sollen zwei in dieser Arbeit relevante Sequenzen, die FLASH/(spoiled) GRE- und die bSSFP-Sequenz kurz vorgestellt werden.

### 2.2.3 GRE/FLASH-Sequenz

Eine der grundlegenden Sequenzen der Bildgebung ist die „(spoiled) Gradient Recalled Echo“ (GRE) oder auch „Fast Low Angle SHot“ (FLASH) genannte Sequenz [106]<sup>4</sup>. Diese Sequenz besteht aus einem Block der Länge  $T_R$  an dessen Anfang ein RF-Puls

<sup>3</sup>Es ist wichtig,  $\mathbf{m}_{n=0}$  von der Magnetisierung im thermischen Gleichgewicht  $\mathbf{m}_0$  zu unterscheiden. Der Grund ist, daß es üblich ist, vor dem periodischen Teil der Pulssequenz, durch Präparationen die Magnetisierung in einen definierten Anfangszustand zu bringen. Dies wird später beispielsweise bei der  $T_1$ - Messung genutzt. Deswegen müssen hier verschiedenen Bezeichnungen gewählt werden.

<sup>4</sup>Für diese Sequenz haben sich abhängig von Herstellerfirmen unterschiedliche Namen etabliert, welche aber die gleiche Pulssequenz bezeichnen. Oftmals wird dabei der explizite Zusatz „spoiled“ weggelassen aber „zerstören“ der Transversalmagnetisierung trotzdem impliziert. Dies soll auch im weiteren Verlauf hier angewendet werden.

mit Flipwinkel  $\alpha$  steht. Danach folgt eine Periode freier Evolution bevor am Ende des Blocks mit Hilfe eines „Spoiler“ genannten Präparationsgradienten, oftmals auch im Zusammenspiel mit RF-Spoiling, die Transversalkomponente der Magnetisierung „zerstört“ wird, ohne deren longitudinale Komponente zu beeinflussen [107, 108, 109] (siehe Abbildung 2.2). Zur Vereinfachung der Beschreibung kann man annehmen, daß die Dauer sowohl des RF-Pulses als auch des Spoilergradienten vernachlässigbar sind. Damit findet man für  $\hat{\mathbf{A}}$  und  $\mathbf{v}$  aus Gleichung (2.18)

$$\hat{\mathbf{A}} = \hat{\Pi}_z \cdot \hat{\mathbf{E}}[T_R, T_1, T_2] \cdot \hat{\mathbf{R}}_x[\alpha] , \quad (2.22)$$

und

$$\mathbf{v} = \mathbf{v}[T_R, T_1] . \quad (2.23)$$

Dabei ist

$$\hat{\Pi}_z = \mathbf{e}_z \mathbf{e}_z^T = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (2.24)$$

die Matrixdarstellung des Spoilergradienten welcher sich mathematisch als Projektor auf die Longitudinalkomponente verstehen läßt. Somit gibt es am Anfang eines jeden Sequenzblocks ausschließlich Longitudinalmagnetisierung. Um nun das zeitliche Verhalten der Sequenz zu beschreiben, reicht es also aus die Longitudinalmagnetisierung zu diesem Zeitpunkt im Zeitverlauf zu betrachten, was die Reduktion auf eine eindimensionale Beschreibung bedeutet. Dies vereinfacht das Matrixproblem auf einfache skalare Operationen. Das zeitliche Verhalten der GRE/FLASH Sequenz ist bereits ausführlich in der Literatur beschrieben [41, 42, 43], so daß hier nur die Ergebnisse präsentiert werden.

Die longitudinalen  $z$ -Magnetisierungen direkt vor dem RF-Puls in zwei aufeinanderfolgenden Sequenzblöcken der Länge  $T_R$  sind dann über das skalare Äquivalent von Gl. (2.18)

$$m_m^{(LL)} = A m_{m-1}^{(LL)} + v \quad (2.25)$$

miteinander verknüpft. Dabei haben  $A$  und  $v$  die Form

$$A = e^{-\frac{T_R}{T_1}} \cos[\alpha] = e^{-\left(\frac{T_R}{T_1} - \ln[\cos[\alpha]]\right)} \quad (2.26)$$

bzw.

$$v = 1 - e^{-\frac{T_R}{T_1}} . \quad (2.27)$$

Mit Hilfe von Gl. (2.21) und Gl. (2.26) kann man entsprechend die Relaxationszeit des Transienten der Longitudinalmagnetisierung in den „Steady-State“ finden

$$\frac{1}{T_1^{*(LL)}} = \frac{1}{T_1} - \frac{\ln[\cos[\alpha]]}{T_R} . \quad (2.28)$$

Dabei ist der „Steady-State“-Wert der Longitudinalmagnetisierung durch (siehe Gl. (2.19))

$$\frac{m_\infty^{(LL)}}{m_0} = \frac{1 - e^{-T_R/T_1}}{1 - e^{-T_R/T_1^{*(LL)}}} \quad (2.29)$$

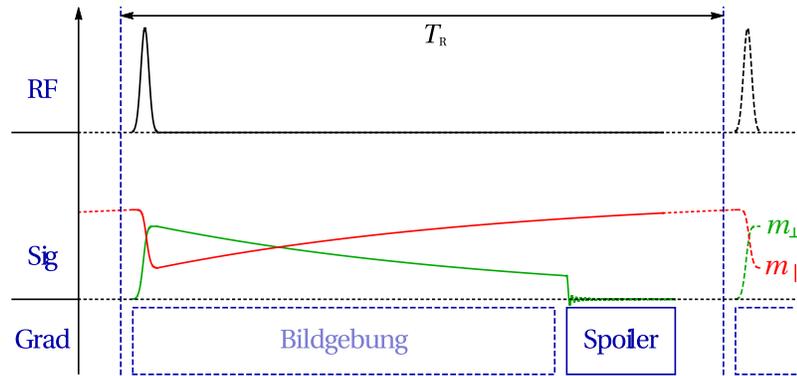


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung eines Grundblocks einer GRE/FLASH-Sequenz. Die obere Zeile zeigt die Lage der RF-Pulse. In der mittleren Zeile ist der Verlauf der Longitudinal-  $m_{\parallel}$  (rot) und Transversalmagnetisierung  $m_{\perp}$  (grün) ohne Wirkung der Bildgebungsgradienten abgebildet. Die untere Zeile symbolisiert die Position der Gradienten (sowohl Bildgebungs- als auch Spoilergradienten) im Sequenzblock.

gegeben, mit der Bezeichnung  $m_0$  für den Betrag der makroskopischen Kernmagnetisierung im thermischen Gleichgewicht. Die meßbare Transversalkomponente im  $n$ -ten Sequenzblock kann man dabei aus

$$\mathbf{m}_n[T_E] = \hat{\mathbf{E}}[T_E, T_1, T_2] \cdot \hat{\mathbf{R}}_x[\alpha] \cdot \mathbf{m}_n + \mathbf{v}[T_E, T_1] \quad (2.30)$$

ermitteln und man findet<sup>5</sup>

$$m_{\perp}^{(LL)}[(n-1)T_R + T_E] = \sin[\alpha] e^{-\frac{T_E}{T_2}} \left( m_{\infty}^{(LL)} + (m[0] - m_{\infty}^{(LL)}) e^{-\frac{(n-1)T_R}{T_1^{*(LL)}}} \right). \quad (2.31)$$

Die Größe  $T_E$  beschreibt dabei den Zeitpunkt innerhalb eines Sequenzblocks, der mit dem Zeitpunkt des Bildes assoziiert wird [100, 102, 103].

## 2.2.4 bSSFP-Sequenz

Eine andere grundlegende Sequenz der schnellen Bildgebung ist die „balanced Steady State Free Precession“- Sequenz [110, 111, 112, 113, 114, 115]<sup>6</sup>.

Diese Sequenz ist der vorher beschriebenen GRE/FLASH-Sequenz sehr ähnlich (siehe Abbildung 2.3). Auch sie besteht aus einem Block der Länge  $T_R$  an dessen Anfang ein RF-Puls mit dem Flipwinkel  $\alpha$  steht. Danach folgt eine Periode freier Evolution. Im

<sup>5</sup>Das erste Echo kann bereits nach  $T_E$ , also noch vor Beenden des ersten Blocks aufgezeichnet werden. Da  $n$  den Block bezeichnen soll, in dem das Echo aufgenommen wird, passiert die Aufnahme bereits nach  $t = (n-1)T_R + T_E$ .

<sup>6</sup>Für diese Sequenz werden abhängig von Herstellerfirmen verschiedene Namen verwendet. So wird die bSSFP auch „True Fast Imaging with Steady-State Precession“(TrueFISP) oder „Fast Imaging Employing Steady-state Acquisition“(FIESTA) genannt.

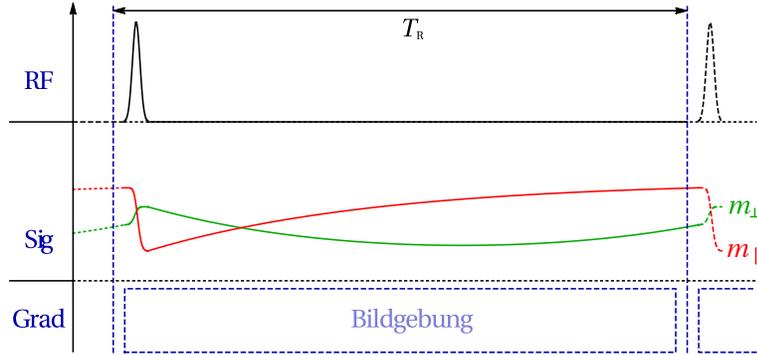


Abbildung 2.3: Schematische Darstellung eines Grundblocks einer bSSFP-Sequenz. Die obere Zeile zeigt die Lage der RF-Pulse. In der mittleren Zeile ist der Verlauf der Longitudinal-  $m_{\parallel}$  (rot) und Transversalmagnetisierung  $m_{\perp}$  (grün) ohne Wirkung der Bildgebungsgradienten abgebildet. Die untere Zeile symbolisiert, die Position der Bildgebungsgradienten im Sequenzblock. Der Hauptunterschied zur GRE/FLASH-Sequenz besteht im Fehlen des Spoilergradienten, so daß am Ende des Grundblocks die Transversalmagnetisierung erhalten bleibt.

Gegensatz zur GRE/FLASH-Sequenz wird aber die Transversalkomponente der Magnetisierung nicht „zerstört“, sondern bleibt für die folgenden Sequenzblöcke erhalten. Dies hat zur Folge, daß die volle vektorwertige Beschreibung erhalten bleibt und zu jedem Zeitpunkt der Wert aller Vektorkomponenten für die weitere Zeitentwicklung wichtig ist. Die dem Bild zugeordnete Echozeit  $T_E$  liegt bei der bSSFP genau zwischen den aufeinanderfolgenden RF-Pulsen, also bei  $T_E = T_R/2$ . Aus diesem Grund verschiebt man für Berechnungen den Block um  $T_R/2$ , um die Magnetisierung direkt zum Bildzeitpunkt zu beschreiben. Man findet in diesem Fall dann für  $\hat{\mathbf{A}}$  und  $\mathbf{v}$  aus Gleichung (2.18)

$$\begin{aligned} \hat{\mathbf{A}} &= \hat{\mathbf{E}}[T_R/2, T_1, T_2] \cdot \hat{\mathbf{R}}_x[\alpha] \cdot \hat{\mathbf{R}}_z[\pi] \cdot \hat{\mathbf{E}}[T_R/2, T_1, T_2] \\ &= \begin{pmatrix} -e^{-\frac{T_R}{T_2}} & 0 & 0 \\ 0 & e^{-\frac{T_R}{T_2}} \cos[\alpha] & e^{-\frac{T_R}{2} \left( \frac{1}{T_1} + \frac{1}{T_2} \right)} \sin[\alpha] \\ 0 & e^{-\frac{T_R}{2} \left( \frac{1}{T_1} + \frac{1}{T_2} \right)} \sin[\alpha] & e^{-\frac{T_R}{T_1}} \cos[\alpha] \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (2.32)$$

und

$$\begin{aligned} \mathbf{v} &= \left( \hat{\mathbf{1}} + \hat{\mathbf{E}}[T_R/2, T_1, T_2] \cdot \hat{\mathbf{R}}_x[\alpha] \cdot \hat{\mathbf{R}}_z[\pi] \right) \cdot \mathbf{v}[T_R/2, T_1] \\ &= \begin{pmatrix} 0 \\ e^{-\frac{T_R}{2T_2}} \left( 1 - e^{-\frac{T_R}{2T_1}} \right) \sin[\alpha] \\ 1 + e^{-\frac{T_R}{2T_1}} (\cos[\alpha] - 1) - e^{-\frac{T_R}{T_1}} \cos[\alpha] \end{pmatrix}. \end{aligned} \quad (2.33)$$

Dabei wurde die übliche alternierende Pulsfolge angenommen, was einer Abfolge von ebenfalls alternierenden Flipwinkeln  $(\dots, +\alpha, -\alpha, +\alpha, -\alpha, +\alpha, -\alpha, \dots)$  entspricht [100, 102, 103]<sup>7</sup>.

Das transiente Verhalten der Magnetisierung über mehrere Sequenzblöcke bei einer bSSFP-Sequenz wurde bereits in der Literatur beschrieben [115, 116, 117]. Dafür ist eine Eigenvektoranalyse der reellen und symmetrischen Matrix  $\hat{\mathbf{A}}$  aus Gl. (2.32) hilfreich. Somit kann man von einem orthogonalen Eigenvektorsystem ausgehen, was diese Analyse vereinfacht. Für den Fall kurzer Repetitionszeiten ( $T_R \ll T_1, T_2$ ) gilt für die Eigenvektoren (links) und die zugehörigen Eigenwerte (rechts):

$$\begin{aligned} \mathbf{e}_1 &= \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix} & \lambda_1 &= -\exp\left(-\frac{T_R}{T_2}\right) \\ \mathbf{e}_2 &= \begin{pmatrix} 0 \\ -\cos[\alpha/2] \\ +\sin[\alpha/2] \end{pmatrix} & \lambda_2 &= -\exp\left(-\frac{T_R}{T_2^{*(\text{bSSFP})}}\right) \\ \mathbf{e}_3 &= \begin{pmatrix} 0 \\ \sin[\alpha/2] \\ \cos[\alpha/2] \end{pmatrix} & \lambda_3 &= \exp\left(-\frac{T_R}{T_1^{*(\text{bSSFP})}}\right). \end{aligned} \quad (2.34)$$

Dabei sind die scheinbaren Relaxationszeiten  $T_1^{*(\text{bSSFP})}$  und  $T_2^{*(\text{bSSFP})}$  durch

$$\begin{aligned} \frac{1}{T_1^{*(\text{bSSFP})}} &= \cos^2[\alpha/2] \frac{1}{T_1} + \sin^2[\alpha/2] \frac{1}{T_2} \\ \frac{1}{T_2^{*(\text{bSSFP})}} &= \cos^2[\alpha/2] \frac{1}{T_2} + \sin^2[\alpha/2] \frac{1}{T_1} \end{aligned} \quad (2.35)$$

gegeben. Mit Hilfe von Gleichung (2.19) kann man den entsprechenden „Steady-State“-Wert der Magnetisierung für die bSSFP berechnen und erhält

$$\mathbf{m}_\infty^{(\text{bSSFP})} \approx \cos[\alpha/2] \frac{T_1^{*(\text{bSSFP})}}{T_1} \mathbf{e}_3, \quad (2.36)$$

was parallel zum dritten Eigenvektor von  $\hat{\mathbf{A}}$  ist. Da  $|\lambda_j| < 1$  sowie  $\lambda_{1,2} < 0$  und  $\lambda_3 > 0$  gilt, findet man, daß der Magnetisierungsvektor in einer Ebene senkrecht zu  $\mathbf{e}_3$  um diesen mit  $T_2$  bzw.  $T_2^{*(\text{bSSFP})}$  zerfallender Amplitude oszilliert, während sich die Magnetisierung entlang  $\mathbf{e}_3$  dem „Steady-State“-Wert mit  $T_1^{*(\text{bSSFP})}$  nähert [115, 117]. Um diese für die Bildgebung störenden Oszillationen zu unterdrücken, wird die Magnetisierung am Anfang der Sequenz in die Richtung von  $\mathbf{e}_3$  präpariert. In Experimenten ist dies eine nichttriviale Prozedur und wurde ausführlich in der Literatur diskutiert [115, 118, 119, 120, 121]. Startet man mit reiner Longitudinalmagnetisierung, läßt sich

<sup>7</sup>Hier wurde auf die explizite Darstellung von Schwankungen der Larmorfrequenz gegenüber der festgelegten Referenzfrequenz des Systems verzichtet. Diese können im Bedarfsfall in die Rotation um die  $z$ -Achse welche auch die alternierenden Flipwinkel der Anregungspulse  $(\dots, +\alpha, -\alpha, +\alpha, -\alpha, +\alpha, -\alpha, \dots)$  beschreibt absorbiert werden [100, 102, 103, 115]. Der Drehwinkel um die  $z$ -Achse weicht dann entsprechend von  $\pi$  ab.

diese Präparation in sehr guter Näherung durch eine Drehung um  $\alpha/2$  beschreiben, welche direkt vor dem ersten durch Gl. (2.32) und Gl. (2.33) beschriebenen Block geschaltet wird

$$\hat{\mathbf{P}}_{\text{pre}} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos[\alpha/2] & \sin[\alpha/2] \\ 0 & -\sin[\alpha/2] & \cos[\alpha/2] \end{pmatrix}. \quad (2.37)$$

In diesem Fall läßt sich der zeitliche Verlauf der Sequenz mittels (siehe Gl. (2.21))

$$\mathbf{m}^{(\text{bSSFP})}[n T_R] = \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{bSSFP})} + \left( \hat{\mathbf{P}}_{\text{pre}} \mathbf{m}[0] - \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{bSSFP})} \right) e^{-n T_R / T_1^{*(\text{bSSFP})}} \quad (2.38)$$

beschreiben.

### 2.2.5 Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeit $T_1$

Eine wichtige Eigenschaft der Kernmagnetischen Resonanz für Ihre Anwendung in verschiedenen Bereichen der Physik, Chemie, Biologie oder Medizin ist die Möglichkeit, mehr als nur die Gleichgewichtsmagnetisierung<sup>8</sup> räumlich darzustellen. So kann beispielsweise die Abhängigkeit von den Relaxationskonstanten  $T_1$  und  $T_2$  auf das Signal so aufgeprägt werden, daß deren Bestimmung möglich ist. In dieser Arbeit ist dabei die Quantifizierung der longitudinalen Relaxationszeit  $T_1$  von besonderem Interesse. Ihr Wert kann genutzt werden, um verschiedene physiologische und mikrostrukturelle Größen im Herzgewebe zu bestimmen.

Die Lösung der Blochgleichungen für die Longitudinalkomponente Gl. (2.4) zeigt, daß bei einer Präparation der Magnetisierung aus dem thermischen Gleichgewicht, diese bei freier Evolution einem Exponentialverlauf folgend wieder ins thermische Gleichgewicht zurückkehrt. Dabei ist die Relaxationszeit genau die zu bestimmende  $T_1$ -Zeit. Somit kann man  $T_1$  aus einer Serie von Magnetisierungsmessungen mit unterschiedlichen Zeiten nach der Präparation erhalten (siehe Abb. 2.4). Dabei sind als Präparationen sowohl Sättigung<sup>9</sup>, als auch Inversion<sup>10</sup> der Magnetisierung üblich [100, 103, 122, 123, 124].

Der Nachteil dieser Methode ist die entsprechend lange Meßzeit, die durch das Warten zwischen Präparation („Pre“) und Datenaufnahme („ACQ“) entstehen. Bei Inversionsexperimenten kommt zusätzlich die Wartezeit für die Rückkehr ins thermische Gleichgewicht vor der nächsten Präparation hinzu.

### Die Inversion Recovery Look Locker (IRLL) Sequenz

Um das Problem langer Meßzeiten bei der  $T_1$ -Bestimmung zu verringern, wurde von Look und Locker eine beschleunigte Methode entwickelt [41]. Dabei wird statt eines Pulses zur Datenaufnahme eine schnelle Folge von Pulsen mit kleinem Flipwinkel und Spoiling genutzt. Damit entspricht die Signalentwicklung dem transienten Verhalten

<sup>8</sup>Da Wassersstoff einer der häufigsten verwendeten Kerne für MR-Experimente in biologischen und medizinischen Anwendungen ist, wird auch oft von Protonendichte gesprochen.

<sup>9</sup>mit Hilfe eines  $90^\circ$ -Pulses und anschließendem Spoiling wird  $m_z = m_{\perp} = 0$  präpariert

<sup>10</sup>mit Hilfe eines  $180^\circ$ -Pulses wird  $m_z = -m_0$  und  $m_{\perp} = 0$  präpariert

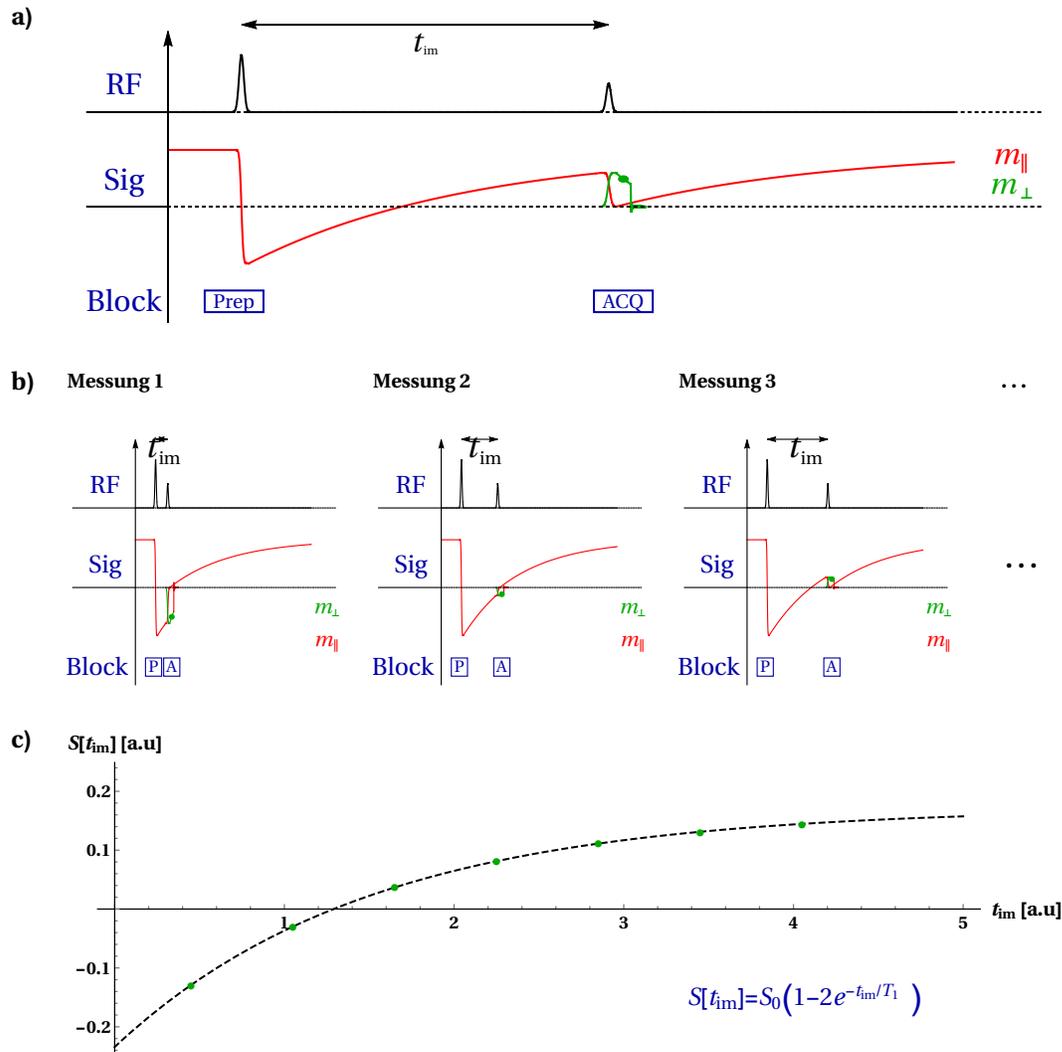


Abbildung 2.4: Schematische Darstellung eines „Inversion Recovery“ Experiments zur  $T_1$ -Bestimmung. **a)** Diagramm einer Einzelmessung. Nach einer Präparation mittels eines Inversionspulses wird die Magnetisierung nach einer dedizierten Wartezeit  $t_{im}$  mit einem Anregungspuls (hier  $\alpha = 90^\circ$ ) ausgelesen. In der mit RF markierten Zeile ist die Abfolge der Pulse skizziert. In der mit „Sig“ markierten Zeile ist der Verlauf der Longitudinal- (rot) und Transversalmagnetisierung (grün) abgebildet. Anschließend wird gewartet bis die Magnetisierung ins thermische Gleichgewicht relaxiert ist. **b)** Diese Messung wird für mehrere  $t_{im}$  wiederholt, so daß der zeitliche Verlauf der Longitudinalmagnetisierung möglichst gut abgedeckt wird. **c)** Die gemessenen Werte (grüne Punkte) werden über die  $t_{im}$  aufgetragen und mittels einer Exponentialkurve gefittet. Die erhaltene Zerfallskonstante ist das gesuchte  $T_1$ .

der im Abschnitt 2.2.3 beschriebenen Sequenz (siehe Gl. (2.29) und Gl. (2.31)). In der ursprünglichen Version nutzten Look und Locker nur den transienten Signalverlauf von  $m_0$  nach  $m_\infty^{(LL)}$  zur Bestimmung von  $T_1$ . Später wurde diese Sequenz von Kaptein et

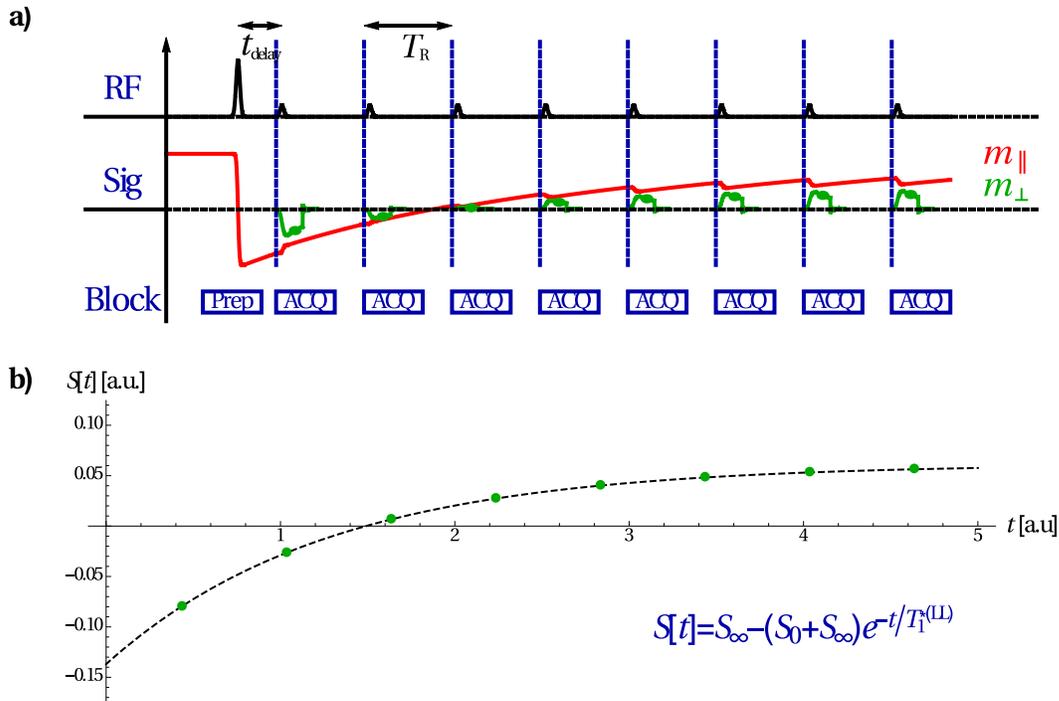


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung eines IRLL Experiments zur  $T_1$ -Bestimmung. **a)** Diagramm einer Einzelmessung. Nach einer Präparation mittels eines Inversionspulses wird die Magnetisierung mit einem Zug äquidistanter Pulse mit kleinem Flipwinkel abgetastet (mit RF markierte Zeile). Die senkrechten gestrichelten blauen Linien markieren die Grenzen des aus Abbildung 2.2 bekannten Grundblocks der GRE/FLASH-Sequenz. In der mit „Sig“ markierten Zeile ist der Verlauf der Longitudinal- (rot) und Transversalmagnetisierung (grün) abgebildet. Man erkennt, daß die Magnetisierung in ihrer zeitlichen Entwicklung beeinflusst wird. **b)** Der so erhaltene zeitliche Verlauf des Signals wird mittels einer Exponentialkurve gefittet. Die bestimmte Zerfallskonstante  $T_1^{*(LL)}$  wird mittels Gl. (2.39) auf das wahre  $T_1$  korrigiert.

al. um eine Präparation mittels Inversionspuls [42] ( $m[0] = -m_0$  in Gl. (2.31)) und anschließend noch von Haase und Deichmann um die Anwendung in der quantitativen Bildgebung [43] erweitert. In dieser Version wird die Sequenz auch als „Inversion Recovery Look Locker“ (IRLL), bzw. „Inversion Recovery Snapshot FLASH“ (IRSF) bezeichnet, deren schematischer Ablauf in Abb. 2.5 zu finden ist.

Der Vorteil dieser Sequenz ist, daß die Abtastung des kompletten Zeitverlaufs in einem Transienten geschieht, was die Messung erheblich verkürzt. Dies wird dadurch erkauft, daß die Zeitkonstante des exponentiell verlaufenden Transienten nicht mehr das wahre  $T_1$  ist, sondern das effektive  $T_1^{*(LL)}$ . Wie aus Gl. (2.28) hervorgeht, muß man dafür den Flipwinkel  $\alpha$  kennen. Obwohl dessen Bestimmung kein prinzipielles Problem ist, kann es dennoch aus Zeitgründen notwendig sein, auf dessen experimentelle Bestimmung zu verzichten. Aus diesem Grund wurde von Deichmann eine alternative Korrektur vorgeschlagen, welche sich direkt aus Gl. (2.29) ergibt [43]. Löst man diese

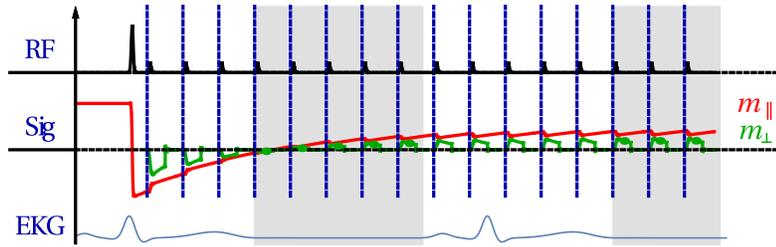


Abbildung 2.6: Schematische Darstellung der retrospektiven Datenauswahl aus dem kontinuierlich abgetasteten Transienten. In der oberen Zeile sind die RF-Pulse dargestellt (180° Präparationspuls gefolgt vom anschließenden Auslesepulszug). In der mittleren Zeile sieht man den dazugehörigen Verlauf der Magnetisierung (rot Longitudinalmagnetisierung, grün Transversalmagnetisierung). In der unteren Zeile sieht man schematisch das Referenzsignals. Dieses kann entweder extern abgegriffen oder aus den Daten selbst bestimmt werden. Aus diesem Signal wird die Herzphase gesucht in der sich das Herz am wenigsten bewegt (grau hinterlegter Bereich). Die in diesem Bereich aufgenommenen Daten werden dann zur  $T_1$ -Bestimmung heran gezogen.

Gleichung nach  $T_1$  auf erhält man

$$T_1 = \frac{-T_R}{\ln \left[ 1 - \frac{m_\infty^{(LL)}}{m_0} \left( 1 - e^{-T_R/T_1^{*(LL)}} \right) \right]} \approx \frac{m_0}{m_\infty^{(LL)}} T_1^{*(LL)} . \quad (2.39)$$

Dabei gilt die letzte Näherung für  $T_R \ll T_1^{*(LL)}$  und kleine Flipwinkel, was aber meist der experimentellen Situation entspricht<sup>11</sup>. Sie wird wegen ihrer Einfachheit standardmäßig genutzt. Der große Vorteil dieser Näherung für die IRLI ist, daß sie nur Parameter enthält die aus dem Meßdaten direkt gewonnen werden. Bezogen auf einen 3-Parameterfit ergibt sich im Vergleich mit (2.31) und  $m[0] = -m_0$

$$S[t] = A - B e^{-t/T_1^{*(LL)}} \Rightarrow T_1 = \left( \frac{B}{A} - 1 \right) T_1^{*(LL)} . \quad (2.40)$$

Ein wichtiger Punkt zur  $T_1$ -Quantifizierung am Herzen ist die Synchronisation der Datenaufnahme mit dem Herzschlag. Nur so kann sichergestellt werden, daß in einer Serie von Bildern der  $T_1$ -Wert korrekt pixelweise ermittelt werden kann. Dies bedeutet, daß zur Datenanalyse nicht alle Zeiten genutzt werden.

Eine Möglichkeit dies zu erreichen besteht darin, die Daten kontinuierlich und unabhängig von der Herzphase während des Transienten aufzunehmen. Anschließend werden die Daten über ein externes [125] oder ein aus den Daten selbst gewonnenes [126] Referenzsignal für die entsprechende Herzphase selektiert. Beide Varianten wurden erfolgreich am Kleintier für  $T_1$ -Quantifizierung genutzt. Dies ist in Abbildung 2.6 skizziert. Der Vorteil bei dieser Methode ist, daß man die oben beschriebenen Gleichung (2.39) verwenden kann.

<sup>11</sup>Dies soll sicherstellen, daß  $T_1^{*(LL)}$  nicht zu stark verkürzt wird, um eine hinreichend dichte Abtastung des Transienten zu erlauben und das „Steady-State“ Signal der Magnetisierung nicht zu sehr zu verringern.

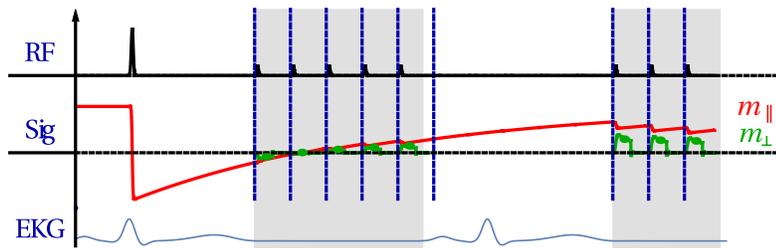


Abbildung 2.7: Schematische Darstellung der prospektiven Datenauswahl und des entsprechend getriggert abgetasteten Transienten. In der oberen Zeile sind die RF-Pulse dargestellt (180° Präparationspuls gefolgt von einzelnen getriggerten Auslesepulsen). In der mittleren Zeile sieht man den dazugehörigen Verlauf der Magnetisierung (rot Longitudinal- grün Transversalmagnetisierung). In der unteren Zeile sieht man schematisch das externe Referenzsignal. Mit Hilfe dieses externen Triggersignals wird während der Herzphase mit der geringsten Bewegung (grau hinterlegter Bereich) die Aufnahme der Daten ausgelöst, welche zur  $T_1$ -Bestimmung herangezogen werden.

Wird alternativ anstelle einer GRE/FLASH-Sequenz eine bSSFP-Sequenz für das Abtasten des Transienten verwendet, muß anstelle von Gl. (2.39), die auf Gl. (2.36) basierende Gleichung

$$T_1 = \frac{1}{\cos[\alpha/2]} \frac{m_0}{m_\infty^{(\text{bSSFP})}} T_1^{*(\text{bSSFP})} \quad (2.41)$$

zur Korrektur der scheinbaren Relaxationszeit genommen werden [117, 127].

### Die MOLLI Sequenz

Eine alternative Möglichkeit besteht im Triggern der Sequenz. Dabei wird ein Teil des Transienten durch eine festgelegte Anzahl an Auslesepulsen auf ein Triggersignal hin ausgelesen (siehe Abb. 2.7). Dabei kann ein Transient auch abschnittsweise über mehrere Trigger gesteuert ausgelesen werden. Daten werden in diesem Fall nur während einer bestimmten Herzphase aufgenommen. Dazwischen wird die Sequenz unterbrochen und auf das nächste Triggersignal gewartet. Diese Technik wurde sowohl am Kleintier [91, 93] als auch am Menschen [51, 57] genutzt.

Für die Variante mit mehreren Inversionspulsen und einer „Single Shot“ bSSFP-Sequenz zum Auslesen der Daten<sup>12</sup> hat dabei Messroghli den Namen „MODified Look Locker Inversion recovery“ (MOLLI) geprägt [51]. Dabei wird die bSSFP-Bildgebung wegen Ihrer guten Signalausbeute gewählt. Eine schematische Darstellung einer MOLLI Sequenz findet sich in Abb. 2.8.

<sup>12</sup>„Single Shot“ meint hierbei, daß nach einem Triggersignal eine komplette bSSFP-Sequenz mit Präparation in  $\mathbf{e}_3$  ausgeführt wird, welche ein vollständiges Bild aufnimmt. Diese Aufnahmezeit liegt in der Größenordnung von 200ms, was beim Menschen kurz genug ist um in der ruhigen Herzphase ein komplettes Bild aufzunehmen.

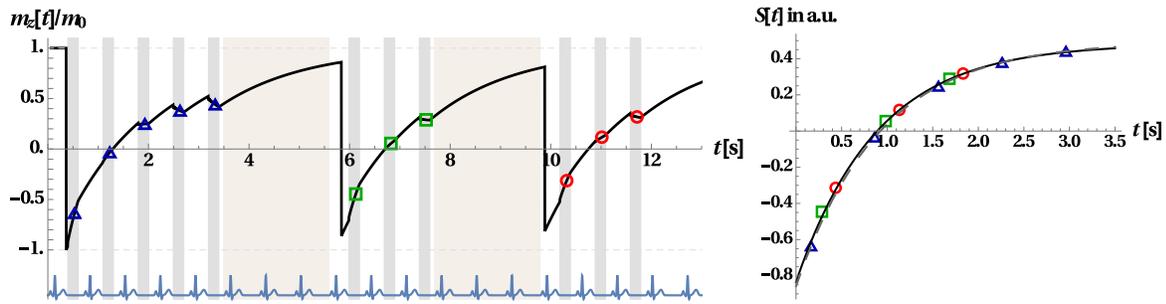


Abbildung 2.8: Schematische Darstellung des Verlaufs der  $z$ -Magnetisierung einer MOLLI-Sequenz 5(3)3(3)3 (links). Man erkennt, daß nach der ersten Inversion in den entsprechenden ruhigen Herzphasen 5 Bilder (blaue Dreiecke), nach der zweiten und dritten Inversion jeweils 3 Bilder (grüne Kästchen, bzw. rote Kreise) getriggert aufgenommen werden (grau hinterlegt). Nach der letzten Bildaufnahme des jeweiligen Transienten wird eine Wartezeit eingelegt (braun hinterlegt, hier 3 Herzschläge), bevor die nächste Inversion präpariert wird. Damit ist sichergestellt, daß die Magnetisierung vor der nächsten Inversion hinreichend nah am thermischen Gleichgewicht  $m_0$  ist. In der Datenauswertung (rechts) werden dann die Daten zu einem Transienten zusammengefaßt und gefittet (schwarze Kurve rechts).

Obwohl die bSSFP-Bildgebung verglichen zur GRE/FLASH-Sequenz nur einen moderaten Einfluß auf die longitudinale Relaxation besitzt [128], verursacht die bSSFP-Sequenz trotzdem eine Veränderung der longitudinalen Relaxation in einen „Steady-State“ mit der scheinbaren Relaxationszeit  $T_1^{*(\text{bSSFP})}$  (siehe Gl. (2.38)) mit  $T_1^{*(\text{bSSFP})} < T_1$  und  $m_\infty^{(\text{bSSFP})} < m_0$ . Eine genaue theoretische Beschreibung des Signalverlaufs der MOLLI-Sequenz war Bestandteil dieser Arbeit. Wie in Abschnitt 4.3.2 gezeigt wird, ergeben sich bei konstanter Herzrate aus den Bildserien auch im Fall getriggelter Look-Locker-Sequenzen wie der MOLLI exponentielle Relaxationskurven. Entsprechend kann man erwarten, daß auch deren Werte der longitudinalen Relaxationszeit nicht dem wahren  $T_1$ -Wert sondern einem verkürzten  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ -Wert entsprechen und die Magnetisierung gegen einen  $m_\infty^{(\text{MOLLI})}$ -Wert kleiner  $m_0$  strebt. Um auf die wahren  $T_1$ -Werte zu kommen, wurde ohne Begründung die Verwendung einer analogen Korrektur zu Gl. (2.39) vorgeschlagen [51]<sup>13</sup>

$$T_1 \approx \frac{m_0}{m_\infty^{(\text{MOLLI})}} T_1^{*(\text{MOLLI})} . \quad (2.42)$$

Zur Verbesserung der Abtastung des Zeitverlaufs der Relaxation werden bei der MOLLI-Sequenz mehrere Transienten mit leicht verschobenen Abtastzeiten nach der jeweiligen Inversionspräparation aufgenommen. Um diese zu einem Datensatz zusammenführen zu können (siehe rechte Seite von Abb. 2.8), muß eine entsprechende Warteperiode vor der nächsten Inversion eingefügt werden damit die Magnetisierung wieder ins thermische Gleichgewicht zurückkehren kann. Da die Messung in einem Atemhal-

<sup>13</sup>In Abschnitt 4.3.2 wird diese Korrektur motiviert und Ihre Einschränkungen genauer untersucht.

ter durchgeführt werden soll um Bewegungsartefakte durch Atmung zu vermeiden<sup>14</sup>, schränkt dies die Anzahl der abgetasteten Transienten und die Anzahl der Bilder pro Transient erheblich ein. Die ursprüngliche Variante hatte dabei drei Transienten mit drei Bildern in den ersten beiden und fünf Bildern im dritten Transienten bei einer Wartezeit von 3 Herzschlägen zwischen den Transienten. Dies wird durch das Schema 3(3)3(3)5 verkürzt dargestellt. Zum Vergleich zeigt Abbildung 2.8 eine 5(3)3(3)3 MOLLI-Sequenz.

## 2.3 Messung von Mikrozirkulation und Mikrostruktur

In diesem Abschnitt werden die Grundzüge des Gewebemodells welches der Parameterquantifizierung der Mikrozirkulation im Kapillarbett zugrunde liegt dargestellt. Eine ausführliche Beschreibung sowie die Annahmen und Grenzen des Modells finden sich in [21, 46, 129, 130, 131].

### 2.3.1 Gewebemodell

Das Kapillarbett wird in dieser Arbeit über ein Austauschmodell mit vier Kompartimenten beschrieben. Ein Schema des Modells ist in Abb. 2.9 dargestellt. Die vier Kompartimente sind die Kapillaren, das eigentliche Gewebe, das venöse System, sowie das arterielle System. Als arterielles bzw. venöses System werden alle Gefäße bezeichnet, welche Blut zum Kapillarbett, bzw. vom Kapillarbett wegtransportieren, bspw. Arteriolen bzw. Venolen. Es wurde gezeigt, daß der Volumenanteil des venösen und arteriellen Systems gegenüber dem Volumen des Kapillarbetts vernachlässigt werden kann [132], weswegen nur der Signalverlauf der Magnetisierung des Kapillarbetts beschrieben werden muß. Weiterhin wird in diesem Modell angenommen, daß der Transport von Magnetisierung zwischen diesen Kompartimenten immer an den Transport von Wasser zwischen diesen gebunden ist.

Die Kapillaren und das umliegende Gewebe bilden dabei im verwendeten Modell das Kapillarbett. Zwischen diesen Kompartimenten findet ein ständiger beidseitiger Austausch von Wasser statt<sup>15</sup>. Weder das arterielle, noch das venöse System nehmen am Wasseraustausch mit dem umliegenden Gewebe teil. Weiterhin wird angenommen, daß Wasser nur aus dem arteriellen System in die Kapillaren und von den Kapillaren in das venöse System fließt. Der Rückfluß wird explizit ausgeschlossen, was das Modell deutlich vereinfacht<sup>16</sup>. So muß die Magnetisierung des venösen Systems nicht mehr explizit beschrieben werden, da sie die Magnetisierung im Kapillarbett nicht beeinflusst. Dieses stellt viel mehr eine Senke der Magnetisierung dar, durch welche Magnetisierung aus dem Kapillarbett abtransportiert wird. Im Gegensatz dazu kann in dieser

<sup>14</sup>Dies bedeutet, daß der Patient während der ganzen Messung den Atem anhalten muß.

<sup>15</sup>Dieser Austausch von Wasser ist die in Kapitel 2.1 beschriebene Filtration und Resorption von Wasser im Kapillarbett.

<sup>16</sup>Wie in Kapitel 2.1 beschrieben, kann diese Annahme während der Kammerystole im linken Myokard verletzt sein [63]. Dies geschieht jedoch nur in einem kurzen Zeitraum bezogen auf die Gesamtlänge des Herzzyklus, weswegen dessen Auswirkungen hier vernachlässigt werden.

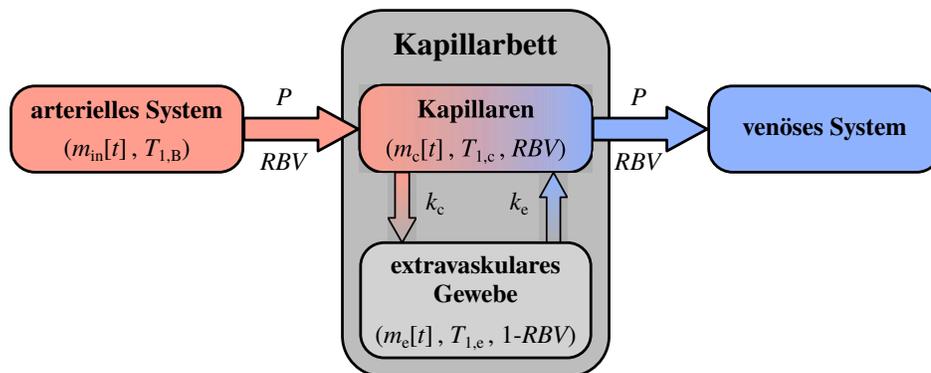


Abbildung 2.9: Schema des Gewebemodells. Im Kapillarbett findet zwischen den Kapillaren und den umgebenden Gewebe ein zweiseitiger Austausch statt, welcher mit den Austauschkonstanten  $k_c$  und  $k_e$  beschrieben wird. Das arterielle System dient als Quelle und das venöse System als Senke der Magnetisierung. Der Blutfluß wird dabei mit der Perfusion  $P$  und dem regionalen Blutvolumen  $RBV$  charakterisiert. Die Größen  $m_{\{in,c,e\}}$  und  $T_{1,\{b,c,e\}}$  sind die Magnetisierung, bzw. longitudinale Relaxationszeit des jeweiligen Kompartiments.

Näherung das arterielle System als externe Quelle von Magnetisierung aufgefaßt werden, welche das Kapillarbett versorgt. Damit kann die Entwicklung der Magnetisierung effektiv über ein System mit zwei Kompartimenten im zweiseitigen Austausch beschrieben werden. Dabei fließt aus einer externen Quelle Magnetisierung in eines der beiden Kompartimente ein und im gleichen Kompartiment in eine externe Senke wieder ab. Dabei sind sowohl der Zufluß als auch der Abtransport von Magnetisierung in bzw. aus dem Kapillarbett an die Mikro-zirkulation von Blut in den Kapillaren sowie das regionale Blutvolumen des Kapillarbetts gebunden. Der Wasseraustausch zwischen Kapillaren und umgebenden Gewebe kann dabei mit Hilfe von Austauschkonstanten beschrieben werden.

Wie in Kapitel 2.3.3 beschrieben, wird in dieser Arbeit eine „Arterial Spin Labeling“ Methode genutzt, welche den Einfluß der Mikro-zirkulation auf die longitudinale Relaxationszeit ausnutzt. Damit gibt  $T_1$  eine natürliche Zeitskala vor, mit der die beteiligten Prozesse verglichen werden können. Im hier beschriebenen Modell sind Diffusion und Fluß von Wassermolekülen die verantwortlichen Transportmechanismen der Magnetisierung innerhalb der einzelnen Kompartimente. Im Myokard liegt der Abstand zwischen den Kapillaren bei  $\approx 20 \mu\text{m}$  (siehe Tab. 2.1). Mit einem Diffusionskoeffizienten für Wasser von  $1 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  benötigt der Wassertransport mittels Diffusion  $\lesssim 100 \text{ms}$  um das Wasser innerhalb des Versorgungsgebietes außerhalb der Kapillare zu verteilen<sup>17</sup>. Dies ist deutlich kürzer als die involvierten longitudinalen Relaxationszeiten und man kann davon ausgehen, daß Unterschiede in der Magnetisierung innerhalb eines Kompartiments hinreichend schnell ausgeglichen werden und somit die zeitliche Entwicklung

<sup>17</sup>Das Versorgungsgebiet einer Kapillare beschreibt dabei das hypothetische zylindrische Volumen um eine einzelne Kapillare mit halben Kapillarabstand (hier  $\approx 10 \mu\text{m}$ ) Radius welches primär von der zentralen Kapillare mit Blut und Nährstoffen versorgt wird [133, 63].

der Magnetisierung in einem Kompartiment ohne Betrachtung mikroskopischer räumlicher Abhängigkeiten beschrieben werden kann, was die grundlegende Annahme eines Austauschmodells ohne explizite Betrachtung der Diffusionsgleichung ist [134]. Weiterhin zeigt sich, daß auch der Wasseraustausch zwischen Kapillaren und umliegenden Gewebe deutlich schneller ist als die involvierten Relaxationszeiten. Dies erlaubt die Betrachtung im Grenzfall des schnellen Austauschs [135, 94]. Auf die Implikationen dieser Tatsache wird im nächsten Abschnitt eingegangen.

### 2.3.2 Mathematische Beschreibung

Dieser Abschnitt ist der mathematischen Beschreibung des in Kap. 2.3.1 vorgestellten Gewebemodells gewidmet. Es werden die grundlegenden Größen und Gleichungen zur Modellbeschreibung eingeführt. Weiterhin werden einige Implikationen kurz diskutiert. Das Modell basiert im Wesentlichen auf der Arbeit von Bauer *et al.* [46]. In dieser ist eine detaillierte Ableitung mit Hilfe von Bilanzgleichungen für jedes Kompartiment angegeben.

In den Betrachtungen von Bauer *et al.* in [46] wurde der unterschiedliche Wassergehalt von verschiedenen Geweben vernachlässigt. Dies ist jedoch von geringer Bedeutung, da sich alle angegebenen Größen und Volumenangaben auf den jeweiligen Wasserpool in den Kompartimenten beziehen lassen. Unter dieser Annahme behalten die Gleichungen ihre volle Gültigkeit. Dies erzwingt aber, daß alle Größen in diesem Kontext aufgefaßt werden müssen. So wird die Perfusion nicht mehr in [ml/g/min] angegeben. In diesem Zusammenhang wird die Perfusion  $P'$  als Volumenaustauschrate betrachtet, womit sie das pro Zeiteinheit ausgetauschte Wasservolumen des Blutes pro Wasservolumen im jeweiligen Gewebe beschreibt

$$P' = \frac{\Delta V_{\text{Blutwasser}}}{\Delta V_{\text{Gewebewasser}} \Delta t} = \frac{P}{\lambda} \quad (2.43)$$

und in [1/s] angegeben wird. Der Faktor  $\lambda$ , welcher  $P$  und  $P'$  verknüpft, gibt das Verhältnis des Volumenanteils von Wasser im Blutvolumen zum Volumenanteil des Wassers in der jeweiligen Gewebemasse an.

Die im nächsten Abschnitt beschriebene Methode zur Quantifizierung der Mikrozirkulation wird experimentell mit einer IRL-Seqenz umgesetzt. Wie in Abschnitt 2.2.3 beschrieben, reicht es bei dieser Sequenz aus, die Longitudinalmagnetisierung zu beschreiben. Im Folgenden werden somit nur noch diese Komponente und ihre zeitliche Entwicklung in den einzelnen Kompartimenten betrachtet. Effekte auf die Transversalmagnetisierung, welche beispielsweise durch Suszeptibilitätseffekte verursacht werden [136, 137, 138], werden dabei vernachlässigt.

Zur Bestimmung der zeitlichen Entwicklung im Austauschmodell betrachtet man die Bilanz der magnetischen Momente. Der Grund dafür ist, daß die magnetischen Momente an die Anzahl der Teilchen, welche am Austauschprozeß teilnehmen, gekoppelt ist. Man findet für das in Abb. 2.9 dargestellte System

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} V_c m_c[t] \\ V_e m_e[t] \end{pmatrix} = - \begin{bmatrix} f + k_c V_c + \frac{V_c}{T_{1,c}} & -k_e V_e \\ -k_c V_c & k_e V_e + \frac{V_e}{T_{1,e}} \end{bmatrix} \cdot \begin{pmatrix} m_c[t] \\ m_e[t] \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{V_c m_{0,c}}{T_{1,c}} + f (m_{\text{in},\infty} - m_{\text{in}}[t]) \\ \frac{V_e m_{0,e}}{T_{1,e}} \end{pmatrix} \quad (2.44)$$

mit dem kapillaren Blutfluß  $f$ , sowie  $V_{\{c,e\}}$  für das Kapillar- bzw. extravaskuläre Volumen im Gewebe. Die mit dem Blut aus dem arteriellen System einströmende Magnetisierung ist durch  $m_{in,\infty} - m_{in}[t]$  gegeben. Dabei ist  $m_{in,\infty}$  die Magnetisierung die für  $t \rightarrow \infty$  im Kapillarbett ankommt und verschieden von der Gleichgewichtsmagnetisierung sein kann ( $m_{in,\infty} \neq m_{0,in}$ ), während  $m_{in}[t]$  den durch die Präparation festgelegten Transienten der einfließenden Blutmagnetisierung beschreibt ( $m_{in}[t \rightarrow \infty] = 0$ ). Es wird angenommen, daß der Austauschprozeß des Wassers im Gleichgewicht ist, welcher auf eine Erhaltung der Gleichgewichtsmagnetisierung hinausläuft:

$$k_e V_e m_{0,e} = k_c V_c m_{0,c} . \quad (2.45)$$

Die verschiedenen Gleichgewichtsmagnetisierungen  $m_{0,\{c,e\}}$  (für Kapillaren bzw. extravaskularem Gewebe) tragen dabei dem unterschiedlichen Wassergehalt in verschiedenen Geweben Rechnung. Damit kann man Gl. (2.44) umschreiben und man erhält

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} m_c[t] \\ m_e[t] \end{pmatrix} = - \begin{bmatrix} \frac{P'}{RBV} + k_c + \frac{1}{T_{1,c}} & -\frac{k_c}{\eta_{ec}} \\ -k_e \eta_{ec} & k_e + \frac{1}{T_{1,e}} \end{bmatrix} \cdot \begin{pmatrix} m_c[t] \\ m_e[t] \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \frac{P'}{RBV} (m_{in,\infty} - m_{in}[t]) + \frac{m_{0,c}}{T_{1,c}} \\ \frac{m_{0,e}}{T_{1,e}} \end{pmatrix} , \quad (2.46)$$

wobei  $f/V_c = P'/RBV$  und

$$\eta_{ec} = m_{0,e}/m_{0,c} \quad (2.47)$$

genutzt wurde. Dabei sind die in Gl. (2.46) gegebenen Parameter (siehe auch Abb. 2.9):  $m_{\{c,e\}}[t]$  – longitudinale Magnetisierung in den Kapillaren bzw. im extravaskulären Gewebe,  $P'$  die mit dem Regionalen Blutfluß verknüpfte Perfusion,  $RBV = V_c/(V_c + V_e)$  – das Regionale Blutvolumen welches die Kapillaren im Gewebe einnehmen<sup>18</sup>,  $T_{1,\{c,e\}}$  – die longitudinale Relaxationszeit des Blutes in den Kapillaren bzw. des extravaskulären Gewebes,  $k_{\{c,e\}}$  – die Wasseraustauschraten für den Austausch aus den Kapillaren ins extravaskuläre Gewebe und umgekehrt,  $\eta_{ec} = \eta_{ew}/\eta_{cw}$  – Verhältnis des relativen Wassergehalts im extravaskulären Gewebe  $\eta_{ew}$  zum relativen Wassergehalt in den Kapillaren  $\eta_{cw}$ <sup>19</sup>.

Analog zu  $P'$  bezieht sich das  $RBV$  ausschließlich auf die beteiligten Wasserpools. Es gibt also das Verhältnis von Wasser in den Kapillaren zum Gesamtwassergehalt des Kapillarbettens an. Auf Gl. (2.46) bedeutet dies, daß  $m_{0,\{c,e,in\}} = m_0$  und damit  $\eta_{ec} = 1$ . Da sich der Wassergehalt zwischen verschiedenen Geweben üblicherweise ähnlich ist, und der so entstehende Fehler gering ist, soll im Folgenden auf die Unterscheidung zwischen Wasserpool- und Gesamtvolumen/-gewicht bezogenen Größen verzichtet werden. Wo notwendig, wird nochmals auf diese Tatsache hingewiesen und entsprechende Korrekturen benannt.

<sup>18</sup>Eigentlich handelt es sich beim  $RBV$  um den relativen Volumenanteil der Kapillaren im Gewebe. Allerdings hat sich für dieses Volumenverhältnis die englische Bezeichnung „regional blood volume“ gebräuchlich, dessen deutsche Übersetzung hier verwendet wird.

<sup>19</sup>Da die betrachtete Magnetisierung direkt an den Wassergehalt gebunden ist, entspricht dieses Verhältnis auch dem Verhältnis der thermischen Gleichgewichtsmagnetisierungen  $\eta_{ec} = m_{0,e}/m_{0,c}$

Die allgemeine Lösung von Gl. (2.46) ist kompliziert und unübersichtlich [21, 47, 131, 130, 135]. Allerdings wurde gezeigt, daß im Myokard für die longitudinale Magnetisierung der Grenzfall des schnellen Wasseraustausches zwischen Kapillaren umliegenden Gewebe realisiert ist [30, 94, 135]. In diesem Fall gilt  $k_c \gg 1/T_{1,\{c,e\}}$ . Dadurch werden durch den Austausch auf der Zeitskala von  $T_1$  die Unterschiede in der Magnetisierung zwischen den Kompartimenten ausgemittelt und das gesamte Kapillarbett läßt sich mit einer einzigen Magnetisierung beschreiben. Für diesen Grenzfall konnten Bauer *et al.* [46] die geschlossene Lösung von Gl. (2.46) für die Gesamtmagnetisierung  $m$  unter dem Einfluß einer GRE/FLASH-Sequenz (durch ein hochgestelltes „(LL)“ für die Look-Locker-Sequenz aus Abschnitt 2.2.5 angezeigt)

$$m^{(LL)}[t] = m_\infty^{P(LL)} - (m_\infty^{P(LL)} - m^{(LL)}[0])e^{-\Lambda^{*(LL)}t} - P' \int_0^t dt' e^{-\Lambda^{*(LL)}(t-t')} m_{in}[t'] \quad (2.48)$$

mit der „Steady-State“-Magnetisierung unter Einfluß der Perfusion (durch ein hochgestelltes „P“ gekennzeichnet)<sup>20</sup>

$$m_\infty^{P(LL)} = \left( m_0 + \frac{P'(m_{in,\infty}^{(LL)} - m_{0,in})}{\Lambda} \right) \frac{1 - e^{-\Lambda T_R}}{1 - e^{-\Lambda^{*(LL)} T_R}} \quad (2.49)$$

angeben. Dabei ist  $\Lambda$  die Relaxationsrate, bzw. deren Gegenstück unter Einfluß einer GRE/FLASH-Sequenz  $\Lambda^{*(LL)}$ , durch

$$\Lambda = P' + \frac{RBV}{T_{1,c}} + \frac{1 - RBV}{T_{1,e}} \quad \text{bzw.} \quad \Lambda^{*(LL)} = \Lambda - \frac{\ln[\cos[\alpha]]}{T_R} \quad (2.50)$$

gegeben.

Im Allgemeinen gilt  $m_{in,\infty}^{(LL)} \neq m_{0,in}$ . Dies ist beispielsweise der Fall, wenn das einströmende Blut bereits einige Zeit von den RF-Pulsen der GRE/FLASH-Sequenz beeinflusst wird, bevor es ins Kapillarbett gelangt und mit der Gewebemagnetisierung austauscht [46]. In diesem Fall gilt  $m_{in,\infty}^{(LL)} < m_{0,in}$ , wobei die Abnahme von Flipwinkel und Repetitionsrate der RF-Pulse, sowie die Dauer des Einflusses vor Austausch abhängt [46]. Aus Gl. (2.49) erkennt man, daß dies zu einer Abweichung von  $m_\infty^{P(LL)}$  gegenüber dem erwarteten Wert bei GRE/FLASH-Sequenzen  $m_\infty^{(LL)}$  in Gl. (2.29) führt, wenn man  $\Lambda$  als longitudinale Relaxationsrate für  $t \rightarrow \infty$  auffaßt. Für das Myokard ist die Zeitspanne unter Pulseinfluß vor Erreichen des Kapillarbetts üblicherweise kurz (Mensch:  $\approx 0,2 - 0,4$ s [29], Maus:  $< 0,2$ s [50]), so daß die resultierende Abweichung als klein angesehen wird.

Abschließend ist es wichtig zu erwähnen, daß nicht alle Methoden zur Quantifizierung eine Look-Locker-Sequenz zur Bildgebung verwenden. Dies für diesen Fall relevante Gleichung ergibt sich aus Gl. (2.48) mit  $\alpha \rightarrow 0$  und entsprechend  $\Lambda^{*(LL)} \rightarrow \Lambda$  und  $m_\infty^{P(LL)} \rightarrow m_0$  aus Gl. (2.48) gewinnen

$$m[t] = m_0 - (m_0 - m[0])e^{-\Lambda t} - P' \int_0^t dt' e^{-\Lambda(t-t')} m_{in}[t'] . \quad (2.51)$$

<sup>20</sup>Diese Unterscheidung ist notwendig, da der „Steady-State“-Wert der Magnetisierung bei Perfusion nicht mehr durch Gl. (2.29) gegeben ist.

Dabei ist interessant, daß sowohl Gl. (2.48) als auch Gl. (2.51) mit den entsprechenden Gleichungen für ein Ein-Kompartiment-Modell im Kapillarbett übereinstimmen [45, 48, 139], was eine direkte Folge aus der Annahme des schnellen Austauschs zwischen Kapillar- und Gewebekompartiment ist.

### 2.3.3 Perfusionsquantifizierung mittels $T_1$ -basierter FAIR-ASL Messung

Wie aus den Gleichungen (2.48) und (2.51) ersichtlich ist, hängt das zeitliche Verhalten der Longitudinalmagnetisierung des Kapillarbettts direkt vom zeitlichen Verlauf der Magnetisierung des einfließenden Blutes ab, wobei die Perfusion den Proportionalitätsfaktor für diese Abhängigkeit darstellt. Dies eröffnet die Möglichkeit die Perfusion eines bestimmten Gewebes durch die geeignete Manipulation der Magnetisierung des einfließenden Blutes zu bestimmen. Dieses Vorgehen wird allgemein „Arterial Spin Labeling“ (ASL) genannt<sup>21</sup>.

Die in dieser Arbeit verwendete spezielle Methode für die Präparation der Blutmagnetisierung ist die „Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery“ (FAIR), so daß man von der FAIR-ASL Methode spricht [17, 18, 19, 22, 23]. Sie besteht aus zwei Einzelexperimenten (siehe Abb. 2.10). In einem Labelexperiment wird sowohl die Magnetisierung in der Meßschicht, als auch die Magnetisierung des einfließenden Blutpools invertiert. Damit fließt aufgrund der Perfusion invertiertes Blut in die Meßschicht. Demgegenüber wird im dazugehörigen Kontrollexperiment nur die Magnetisierung in der Meßschicht invertiert, so daß Blut im Gleichgewichtszustand in die Meßschicht einfließt. Aufgrund des unterschiedlichen Magnetisierungszustandes des Blutes ändert sich der zeitliche Verlauf der Magnetisierung in der Meßschicht bei der Rückkehr ins Gleichgewicht. Diese Rückkehr im Labelexperiment dauert durch das Einfließen von invertiertem Blut länger als im Kontrollexperiment. Dieser Unterschied wird genutzt um die Perfusion zu quantifizieren. Dabei hat man die Möglichkeit die Perfusion direkt über die Magnetisierungsdifferenz [21, 25, 45, 139] oder über den Unterschied in den longitudinalen Relaxationszeiten messen [25, 26, 93]. Letztere ist vor allem im Kleintierbereich bei Ratten [26, 30] oder Mäusen [32, 33] gebräuchlich, wurde aber auch in Humanstudien verwendet [27, 28, 29]. Diese von Belle *et al.* eingeführte Methode [26] wurde von Waller *et al.* [30] und Bauer *et al.* [31] mit den Ergebnissen aus Mikrosphärenmessungen validiert. Sie soll im Folgenden ausführlicher betrachtet werden.

Dazu ist es notwendig, den Magnetisierungsverlauf für beide Experimente zu bestimmen<sup>22</sup>. Betrachtet man das schichtselektive Kontrollexperiment (im Folgenden durch ein tiefgestelltes „sl“ angezeigt) findet man, daß in diesem Fall nur ausrelaxierte Gleichgewichtsmagnetisierung in die Bildgebungsschicht einfließt und entsprechend  $m_{in}[t] = 0$  in Gl. (2.51) gilt und damit

$$m_{si}[t] = m_0 (1 - 2) e^{-\Delta t}, \quad (2.52)$$

<sup>21</sup>Dies bedeutet auf Deutsch übersetzt soviel wie „Arterielle Markierung der Spin“. Ein anderer dafür üblicher Begriff ist „Arterial Spin Tagging“.

<sup>22</sup>Für die Perfusionsquantifizierung wurde dabei in der Literatur der Einfluß der Bildgebungssequenz vernachlässigt [26] und wird später als Bestandteil dieser Arbeit betrachtet (siehe Kap. 3.1)

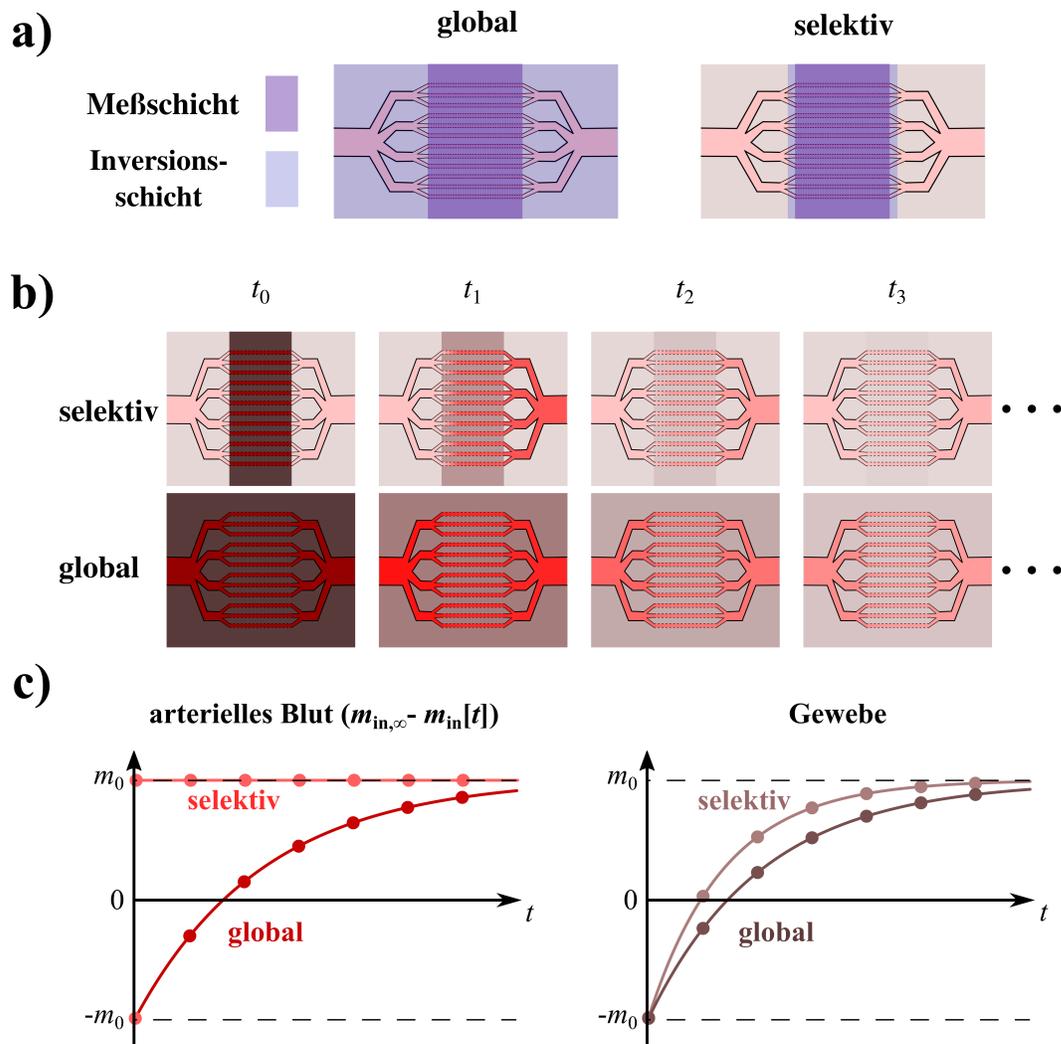


Abbildung 2.10: Schematische Darstellung der FAIR-ASL Methode. **a)** zeigt den Unterschied zwischen beiden Messungen. In der Labelmessung wird mittels eines globalen (nicht selektiven) Inversionspulses die Magnetisierung sowohl in der Meßschicht als auch der gesamte Blutpool invertiert. In der selektiven Kontrollmessung wird nur die Magnetisierung innerhalb der Meßschicht invertiert, welche zur besseren Sichtbarkeit etwas breiter als die Bildgebungsschicht dargestellt ist. Dies entspricht auch dem Experiment, worauf aber später in Kap. 3.2 noch genauer eingegangen wird. **b)** zeigt schematisch den daraus folgenden zeitlichen Verlauf der Magnetisierung. Im selektiven Experiment fließt nur Gleichgewichtsmagnetisierung in die Schicht und wird durch den schnellen Austausch mit der Gewebemagnetisierung vermischt. Dadurch kehrt diese schneller ins Gleichgewicht zurück als im globalen Experiment, bei dem invertierte Magnetisierung in die Meßschicht einfließt. **c)** stellt dieses Verhalten über den zeitlichen Verlauf der Longitudinalmagnetisierung dar. Dabei ist links das Verhalten der Magnetisierung des einfließenden Blutes und rechts das Verhalten der Gewebemagnetisierung für die selektive Kontroll- und die globale Labelmessung gezeigt. Der Unterschied in den beiden rechten Kurven wird genutzt um die Perfusion mittels Gl. (2.57) zu quantifizieren.

womit man für das schichtselektive Kontrollexperiment

$$T_{1,sl} = \frac{1}{\Lambda} = \frac{1}{P' + \frac{RBV}{T_{1,c}} + \frac{1-RBV}{T_{1,e}}} \quad (2.53)$$

findet.

Im global invertierten Labelexperiment (im Folgenden durch ein tiefgestelltes „gl“ angezeigt) folgt der variable Teil der einfließenden Magnetisierung dem Verlauf  $m_{in}[t] = 2m_{0,B}e^{-t/T_{1,B}}$  mit der longitudinalen Relaxationszeit des Blutes  $T_{1,B}$  sowie dessen Gleichgewichtsmagnetisierung  $m_{0,B}$ . Damit erhält man für die Magnetisierung des Kapillarbettts

$$m_{gl}[t] = m_{sl}[t] + 2m_{0,B}P' \frac{e^{-t/T_{1,B}} - e^{-t/T_{1,sl}}}{1/T_{1,B} - 1/T_{1,sl}}. \quad (2.54)$$

Um die longitudinale Relaxationszeit für den bi-exponentiellen Zeitverlauf in Gl (2.54) zu bestimmen, wird im Folgenden auf die „Mean Relaxation Time Approximation“ (MRTA) zurückgegriffen [129, 140]

$$T_{1,gl} = \int_0^{\infty} \frac{m_{gl}[t] - m_{gl}[t \rightarrow \infty]}{m_{gl}[0] - m_{gl}[t \rightarrow \infty]} dt \quad (2.55)$$

und man findet

$$T_{1,gl} = T_{1,sl} \left( 1 + P' \frac{2 T_{1,B} m_0}{m_{0,B}} \right), \quad (2.56)$$

wobei  $T_{1,sl}$  aus dem Kontrollexperiment bekannt ist und  $m_0$  bzw.  $m_{0,B}$  aus den gefitteten Werten bestimmt werden können. Da sich die hier angegebenen Größen allein auf die Wasserpools beziehen, gilt für die Gleichgewichtsmagnetisierungen  $m_0 = m_{0,B}$  und man kann Gl. (2.56) nach der Perfusion auflösen und erhält

$$P' = \frac{1}{T_{1,B}} \left( \frac{T_{1,gl}}{T_{1,sl}} - 1 \right), \quad (2.57)$$

welche ausschließlich von den gemessenen Relaxationszeiten abhängt. Dies ist von Vorteil, da somit auf die direkte Verwendung von rausch- bzw. artefaktanfälligen Werten der Magnetisierung aus Einzelbildern verzichtet werden kann.

### 2.3.4 Messung des regionalen Blutvolumens

Am Ende von Kap. 2.3.2 wurde die Lösung des Zeitverlaufs der longitudinalen Magnetisierung im Grenzfall des schnellen Austauschs zwischen Kapillar- und Gewebsmagnetisierung vorgestellt und ihre formale Analogie zur Lösung des Ein-Kompartiment-Modells erwähnt. Allerdings läßt sich mit Hilfe des Zwei-Kompartimente-Modells eine genauere Beschreibung der Magnetisierung im Kapillarbett erreichen (siehe Gl. (2.53)). Sieht man von der Perfusion ab, erkennt man, daß die inverse Relaxationszeit des Kapillarbettts im schnellen Austausch das volumengewichtete Mittel der inversen Relaxationszeiten des Kapillarblutes und des umliegenden Gewebes ist. Ist man nun in der

Lage die longitudinale Relaxationszeit eines der Kompartimente zu beeinflussen, erhält man daraus Informationen, die die Bestimmung der relativen Größe der Einzelpools erlaubt. Dieses Verfahren wurde aufbauend auf den Arbeiten von Schwarzbauer *et al.* [35] und Bauer *et al.* [46] von Kahler *et al.* vorgestellt [39] und ist in Abb. 2.11 skizziert. Es basiert darauf, daß die longitudinale Relaxationszeit in einem schichtselektiven Inversionsexperiment vor und nach Gabe eines intravaskularen Kontrastmittels gemessen wird<sup>23</sup>. Dabei verkürzt sich nach Kontrastmittelgabe die longitudinale Relaxationszeit im Blut und damit auch die gemessene schichtselektive  $T_1$ -Zeit und man findet (siehe Gl. (2.53))

$$\frac{1}{T_{1,sl,KM}} - \frac{1}{T_{1,sl}} = RBV \left( \frac{1}{T_{1,c,KM}} - \frac{1}{T_{1,c}} \right). \quad (2.58)$$

Um nun das  $RBV$  bestimmen zu können, muß die Relaxationszeit des Blutes im Kapillarbett vor ( $T_{1,c}$ ) und nach ( $T_{1,c,KM}$ ) Gabe des Kontrastmittels bekannt sein. Dazu wartet man einige Zeit nach der Kontrastmittelgabe mit der Messung, um dem Kontrastmittel genug Zeit zu geben, sich in der Blutbahn gleichmäßig zu verteilen. Mißt man nun die longitudinale Relaxationszeit des Blutes in einem großen Gefäß oder in der Herzkammer, kann man die Relaxationszeit des Blutes im Kapillarbett gut abschätzen. Dazu muß man den Unterschied in den relativen Volumina der festen Blutbestandteile (Hämatokrit genannt)  $HCT$  zwischen Blut in Kapillaren und in großen Gefäßen bzw. der Herzkammer berücksichtigen und findet mit Gl. (2.58):

$$RBV = \frac{1 - HCT_{\text{Herzkammer}}}{1 - HCT_{\text{Kapillare}}} \frac{1/T_{1,sl,KM} - 1/T_{1,sl}}{1/T_{1,B,KM} - 1/T_{1,B}}. \quad (2.59)$$

Diese Korrektur für den Hämatokritwertes ist notwendig, da sich das intravaskuläre Kontrastmittel nur im Blutplasma befindet und damit strenggenommen auch nur das Wasservolumen im Blutplasma bestimmt wird. Erst durch diese Korrektur wird das komplette Wasservolumen des Blutes berücksichtigt. Dabei liegt der Wert der Hämatokritkorrekturfaktors bei etwa 0,7 [141]. Auch für das  $RBV$  gilt, daß sich die hier gemachten Angaben auf das Verhältnis der Wasservolumina in den entsprechenden Kompartimenten bezieht. Will man den unterschiedlichen Wassergehalt der einzelnen Kompartimente berücksichtigen, muß man analog zur Perfusion eine Korrektur wie in Gl. (2.43) durchführen, wobei hier das Verhältnis der jeweiligen Wasservolumina bezogen auf die Kompartimentvolumina genommen werden muß.

---

<sup>23</sup>Ein Kontrastmittel bezeichnet eine Substanz welche die Relaxationszeiten der Kernmagnetisierung in seiner Umgebung verkürzt. Darüber hinaus besitzen intravaskuläre Kontrastmittel die Eigenschaft innerhalb der Blutgefäße zu verweilen und nicht oder nur sehr langsam in das die Gefäße umgebende Gewebe aufgenommen zu werden. Für die Messung des  $RBV$  wird dabei normalerweise ein Gadolinium-basiertes Kontrastmittel verwendet, welches einen besonders starken Effekt auf die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  hat.

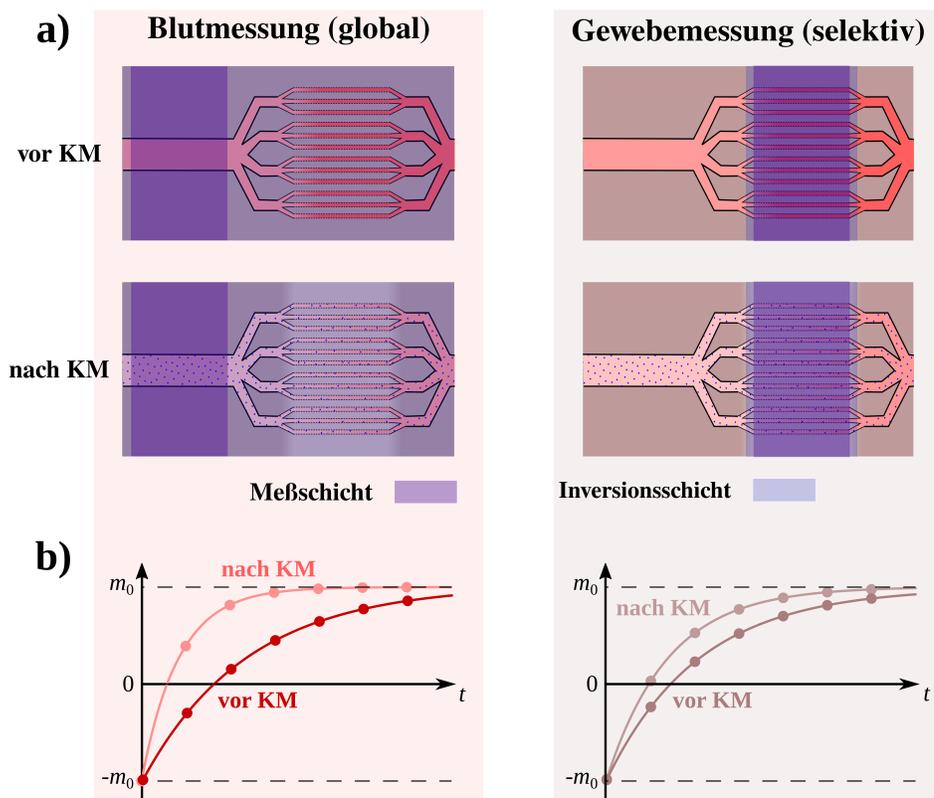


Abbildung 2.11: Schematische Darstellung der *RBV*-Meßmethode. **a)** Auf der linken Seite ist die Messung der longitudinalen Relaxationszeit von Blut gezeigt. Dafür wird der ganze Blutpool mit einer globalen Inversion präpariert. Dabei muß ein großes Gefäß oder die linke Herzkammer in der Meßschicht liegen. Für die Gewebemessung soll möglichst nur das Kapillarnetz präpariert werden. Dies erfolgt durch eine schichtselektive Inversion wobei das Kapillarnetz sowohl in der Meßschicht als auch in der Inversionsschicht liegt. Nach Gabe des intravaskulären Kontrastmittels (blaue Punkte in der unteren Zeile) verkürzt sich die longitudinale Relaxationszeit im Blut und durch den Austausch auch im Gewebe des Kapillarnetzes. **b)** Aus den Unterschieden in den Relaxationszeiten vor und nach Kontrastmittelgabe kann dann mittels Gl. (2.59) das *RBV* bestimmt werden.



# Kapitel 3

## $T_1$ -basierte Quantifizierung von Perfusion und Mikrostruktur am Herzen mittels Messungen vom FAIR-ASL-Typ

### 3.1 Einfluß der Look-Locker-Sequenz auf die Perfusionsquantifizierung

Wie in den Grundlagen beschrieben, wird zur  $T_1$ -basierten Quantifizierung der Herzperfusion Gl. (2.57) genutzt. Diese Gleichung wurde in [26] abgeleitet. Dabei wurde eine ungestörte Relaxation der Magnetisierung in das Gleichgewicht angenommen. Inversion-Recovery-Experimente zur  $T_1$ -Bestimmung werden aber aus Zeitgründen, wie in Kap. 2.2.5 beschrieben, oft mit Hilfe der Look-Locker-Methode oder deren Abwandlungen durchgeführt, welche die longitudinale Relaxation der Magnetisierung beeinflussen. Die Korrektur auf die ungestörte Relaxationszeit geschieht normalerweise mittels Gl. (2.39). Die Ableitung dieser Korrektur (siehe beispielsweise [43]) bezieht sich aber auf nicht-perfundierte Systeme. Da die Perfusion genau der Effekt ist, welcher quantifiziert werden soll, muß die Anwendbarkeit dieser Korrektur kritisch hinterfragt werden.

Der Einfluß auf die Signaldifferenz bei FAIR-ASL Messungen und darauf aufbauender Perfusionsberechnungen wurde dabei von Pell *et al.* [44] und Günther *et al.* [45] untersucht. Dabei wurde aber kein Wert auf die Untersuchung der Relaxationszeiten gelegt. Hingegen untersuchten Bauer *et al.* [46] und Paudyal *et al.* [47] den Einfluß der Sequenz auf die Relaxationszeiten in austauschenden Systemen ohne dabei auf die Auswirkungen auf Perfusionsquantifizierung einzugehen. Aus diesem Grund soll dies in folgenden Abschnitt näher untersucht werden.

Startend mit Gleichung (2.48) findet man für die schichtselektiv invertierte Messung ( $m_{\text{in}}[t] = 0$ )

$$m_{\text{sl}}^{(\text{LL})}[t] = m_{\infty}^{\text{P}(\text{LL})} - (m_{\infty}^{\text{P}(\text{LL})} + m_0) e^{-\Lambda^{*(\text{LL})} t} , \quad (3.1)$$

was auch in diesem Fall die Zuordnung

$$T_{1,sl}^{*(LL)} = 1/\Lambda^{*(LL)} \quad (3.2)$$

für die scheinbare schichtselektive longitudinale Relaxationszeit rechtfertigt und für die global invertierte Messung findet man ( $m_{in}[t] = 2m_{0,B}e^{-t/T_{1,B}}$ ).

$$m_{gl}^{(LL)}[t] = m_{sl}^{(LL)}[t] + 2m_{0,B}P' \frac{e^{-t/T_{1,B}} - e^{-t/T_{1,sl}^{*(LL)}}}{1/T_{1,B} - 1/T_{1,sl}^{*(LL)}}. \quad (3.3)$$

Dabei wurde vernachlässigt, daß das Blut auf dem Weg zum Kapillarbett sich bereits einige Zeit in der Bildgebungsschicht befindet bevor es ankommt. Dieses Blut ist während dieser Zeit den Anregungspulsen der Bildgebungssequenz ausgesetzt. Berücksichtigt man dies, gilt  $P' \rightarrow P' \left( e^{-\left(1/T_{1,B}^{*(LL)} - 1/T_{1,B}\right)t_{skTT}} \right)$ , wobei  $t_{skTT}$  die Transitzeit ist, die das Blut in der Bildgebungsschicht auf dem Weg zum Kapillarbett braucht [46, 142]. Da diese Transitzeiten innerhalb der Bildgebungsschicht verglichen zu den longitudinalen Relaxationszeiten kurz sind [29, 46, 50] wird sie im Folgenden vernachlässigt<sup>1</sup>.

Mit Hilfe von Gl. (2.55) findet man für die longitudinale Relaxationszeit im globalen Inversionsexperiment<sup>2</sup>

$$T_{1,gl}^{*(LL)} = T_{1,sl}^{*(LL)} \left( 1 + P' \frac{2 T_{1,B} m_{0,B}}{m_0 + m_{\infty}^{P(LL)}} \right). \quad (3.4)$$

Diese Gleichung läßt sich nach der Perfusion auflösen und man erhält eine Gleichung die den Einfluß der GRE/FLASH-Bildgebung berücksichtigt

$$P^{(LL)} = \frac{1}{2 T_{1,B}} \left( 1 + \frac{m_{\infty}^{P(LL)}}{m_0} \right) \left( \frac{T_{1,gl}^{*(LL)}}{T_{1,sl}^{*(LL)}} - 1 \right). \quad (3.5)$$

Die hier gewählte Bezeichnung  $P^{(LL)}$  soll veranschaulichen, daß es sich um den mit Hilfe dieser Gleichung gefundenen Zusammenhang für die Perfusion handelt<sup>3</sup>. Auch wurde wieder die Tatsache genutzt, daß für auf die Wasserpools bezogene Größen  $m_{0,B} = m_0$  gilt. Im Gegensatz zu Gl. (2.57) gehen in dieser Gleichung aber neben den Relaxationszeiten auch das Verhältnis von „Steady-State“-Magnetisierung und Gleichgewichtsmagnetisierung ein. In Gl. (3.5) ist die von Belle *et al.* angegebene Gl. (2.57) als Spezialfall mit  $\alpha \rightarrow 0$  enthalten ( $m_{\infty}^{P(LL)} \rightarrow m_0$ ,  $T_{1,sl}^{*(LL)} \rightarrow T_{1,sl}$  und  $T_{1,gl}^{*(LL)} \rightarrow T_{1,gl}$ ). Sind die tatsächlichen Werte der Relaxationszeiten bekannt, sollte die ursprüngliche von Belle *et al.* angegebene Gleichung also die gleichen Perfusionswerte liefern. Da die longitudinalen Relaxationszeiten aber mit einer IRL-Seqenz bestimmt werden, wird

<sup>1</sup>Als Abschätzung kann dabei die Zeitverzögerungszeit eines Kontrastmittelbolus zwischen Ankunft in der linken Herzkammer und der späteren Ankunft im Myokard genutzt werden. Diese ist länger als als  $t_{skTT}$  und wurde in der Maus mit  $\lesssim 0,2s$  [50] bzw. mit  $\lesssim 0,4s$  [29] im Menschen angegeben.

<sup>2</sup>Diese Gleichung ist äquivalent zur Gleichung (38) in [46]

<sup>3</sup>Im physiologischen wie im physikalischen Sinne gibt es natürlich nur eine Perfusion. Es handelt sich hier lediglich um verschiedene Gleichungen zur Quantifizierung, welche auf diese Art unterschieden werden sollen.

die Standardkorrektur aus Gl. (2.39) genutzt, um die wahren Relaxationszeiten zu erhalten. Aus Gl. (3.1) für das schichtselektive Inversionsexperiment und G. (3.4) für das globale Inversionsexperiment ist aber ersichtlich, daß

$$m_0 = m_{\text{sl}}^{(\text{LL})}[t \rightarrow 0] = m_{\text{gl}}^{(\text{LL})}[t \rightarrow 0] \quad (3.6)$$

$$m_{\infty}^{\text{P}(\text{LL})} = m_{\text{sl}}^{(\text{LL})}[t \rightarrow \infty] = m_{\text{gl}}^{(\text{LL})}[t \rightarrow \infty] \quad (3.7)$$

und damit nach Standardkorrektur (2.39)

$$\frac{T_{1,\text{gl}}}{T_{1,\text{sl}}} = \frac{T_{1,\text{gl}}^{*(\text{LL})}}{T_{1,\text{sl}}^{*(\text{LL})}} \quad (3.8)$$

gilt. Streif *et al.* argumentierte mit dieser Überlegung, daß man in Gl. (2.57) somit auch den Quotienten der scheinbaren Relaxationszeiten einsetzen könnte um die richtigen Perfusionswerte zu erhalten. Der Vergleich von Gl. (2.57) nach Anwendung von Gl. (3.8) und Gl. (3.5) zeigt aber, daß sich der Einfluß der Bildgebungssequenz nicht mit Hilfe der Standardkorrektur herausrechnen läßt<sup>4</sup>.

Um den durch die Verwendung von Gl. (2.57) auftretenden Fehler bei Verwendung einer IRL-Seqenz zu untersuchen, betrachtet man das Verhältnis der beiden quantifizierten Perfusionswerte

$$\frac{P'}{P^{(\text{LL})}} = \frac{2}{\left(1 + \frac{m_{\infty}^{\text{P}(\text{LL})}}{m_0}\right)}. \quad (3.9)$$

Aus Gl. (2.49) geht hervor, daß  $m_{\infty}^{\text{P}(\text{LL})} \leq m_0$  gilt und damit der Quotient immer größer als eins ist. Somit gilt  $P^{(\text{LL})} < P'$ . Das bedeutet, daß die Verwendung von Gl. (2.57) bei der Perfusionsquantifizierung mit IRL-Experimenten in Verbindung mit der Standardkorrektur (2.57) zu einer systematischen Überschätzung der Perfusion führt. Da der Betrag der Gleichgewichtsmagnetisierung minimal null wird, hat diese eine obere Grenze beim doppelten Wert der tatsächlichen Perfusion. Man findet damit

$$P^{(\text{LL})} \leq P \leq 2 P^{(\text{LL})}. \quad (3.10)$$

In Abb. 3.1 ist diese systematische Überschätzung dargestellt. Es zeigt sich, daß die erwarteten Abweichungen für Mensch und Maus ähnlich sind. Dies stimmt mit den Vorhersagen aus Gl. (2.49) überein, nach denen  $m_{\infty}^{\text{P}(\text{LL})}$  nur schwach von der Perfusion abhängen sollte. Es zeigt sich, daß mit wachsendem Einfluß der Bildgebungssequenz auf die Relaxationszeit (sich verkürzendes  $T_{\text{R}}$  bei sich vergrößernden  $\alpha$ ) wächst auch der Fehler in der Perfusionsquantifizierung. Dabei ändert sich die Überschätzung der Perfusion am Stärksten in einem begrenzten Streifen um die Parameterkombination, bei welcher im nicht-perfundierten Fall das „Steady-State“-Signal für die GRE/FLASH-Seqenz maximal wird (siehe auch Gl. (2.31) in Verbindung mit Gl. (2.29))<sup>5</sup>. Bei Werten

<sup>4</sup>Auf die Tatsache, daß die Standardkorrektur (2.39) in perfundierten austauschenden Systemen nicht angewendet werden sollte, wurde bereits von Bauer *et al.* in [46] hingewiesen.

<sup>5</sup>Der Flipwinkel bei welchem bei gegebener Relaxations- ( $T_1$ ) und Repetitionszeit ( $T_{\text{R}}$ ) ist gegeben durch  $\alpha_{\text{E}} = \arccos \left[ e^{-\frac{T_{\text{R}}}{T_1}} \right]$  und wird Ernstwinkel genannt[100].

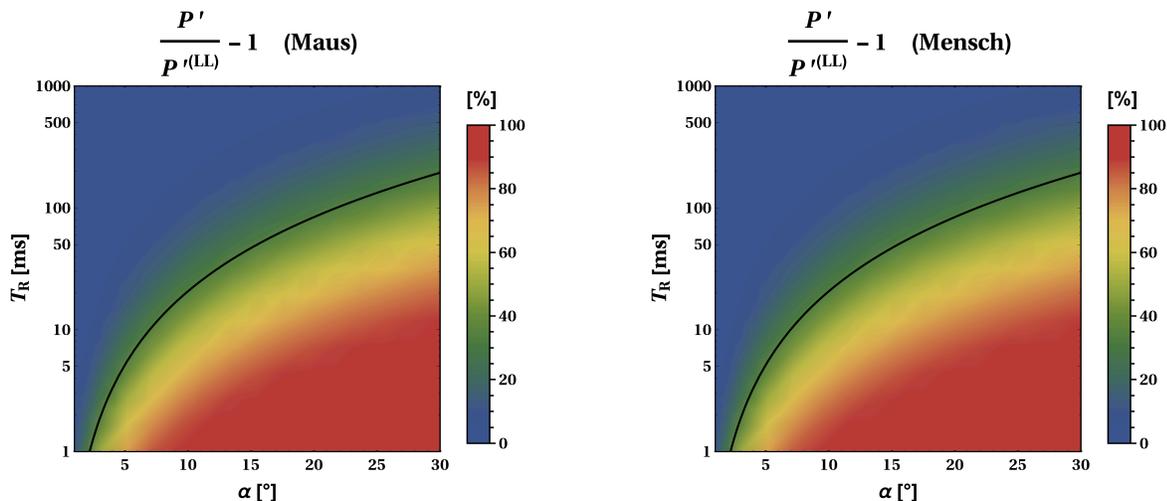


Abbildung 3.1: Darstellung des systematischen Fehlers der  $T_1$ -basierten Perfusionsquantifizierung aus Gl. (3.9) für Maus (**links**) bzw. Mensch (**rechts**) bei der Verwendung von Gl. (2.57) in Verbindung mit der Standardkorrektur (2.39) und einer IRL-Seqenz. Die schwarze Linie markiert die Kombination von Repetitionszeit  $T_R$  und Flipwinkel  $\alpha$  bei welcher der Betrag der Transversalmagnetisierung im „Steady-State“ einer GRE/FLASH-Sequenz und damit der Betrag des Meßsignals maximal wird. Dabei wurde für Mäuse eine schichtselektive Relaxationszeit von  $T_{1,sl} = 1360$  ms [92] und für Menschen von  $T_{1,sl} = 1175$  ms [27, 28] angenommen. Typische Werte für die Perfusion und die longitudinale Blutrelaxationszeit wurden aus Tab. 2.1 entnommen. Die Zeit innerhalb der Meßschicht vor Erreichen des Kapillarbettts wurde mit 0,1 s (Maus) [50] bzw. 0,2 s (Mensch) [29] angenommen.

außerhalb dieses Streifens gilt: für kleinere  $\alpha$  bzw. längere  $T_R$  ist die Überschätzung gering, während für kürzere  $T_R$  bzw. größere  $\alpha$  die Überschätzung fast maximal ist. Da im Experiment häufig ein Flipwinkel nahe dem Ernstwinkel gewählt wird, heißt das, daß man sowohl am Menschen als auch an der Maus eine systematische Überschätzung der Perfusion von etwa 25% erwartet.

### Abschließende Bemerkungen

Insgesamt erkennt man, daß bei Berücksichtigung der GRE/FLASH-Bildgebung anstelle der tatsächlichen Relaxationszeiten die scheinbaren Relaxationszeiten und das Verhältnis aus „Steady-State“- und Gleichgewichtsmagnetisierung eingehen. Das heißt, in Gl. (3.5) gehen auch Magnetisierungswerte ein, welche aber mit dem Fit mitbestimmt werden. Da die Verwendung der Standardkorrektur Gl. (2.39) entfällt, ist es nicht mehr notwendig, daß eine vollständige Inversion der Magnetisierung in der Meßschicht erreicht wird. Dies erlaubt die einfache Anpassung an verschiedene Anfangsbedingungen wie Sättigungspräparation, oder die Inversion der Magnetisierung aus dem „Steady-State“ heraus, was zu einer Beschleunigung der Perfusionsmessung genutzt werden kann. Diese Toleranz gegenüber der Präparation konnte beispielsweise bei der  $T_1$ -

basierten FAIR-ASL-Perfusionsquantifizierung an der Niere demonstriert werden[143]. Dort wurde die Inversionsschicht senkrecht zur Meßschicht gelegt um einen möglichst geringen Einfluß der schichtselektiven Inversion auf den Blutpool zu erreichen. Dabei wurde aber im Randbereich der Inversionsschicht keine vollständige Inversion mehr erreicht. Die Verwendung von Gl. (3.5) quantifiziert aber für die ganze Niere zuverlässig die Perfusion.

## 3.2 Einfluß der Anatomie des Herzens auf die Messung der Mikrozirkulation und Mikrostruktur und deren Korrektur

### 3.2.1 Blutmagnetisierung bei schichtselektiver Inversion am Herzen

In diesem Abschnitt soll auf die Besonderheiten der Perfusionsquantifizierung mittels  $T_1$ -basierter FAIR-ASL eingegangen werden, welche bei dieser Methode am Herzen auftreten. Dabei ist besonders der Einfluß der schichtselektiven Inversion auf den Blutpool von Interesse. Wie in Kapitel 2.3.3 beschrieben besteht die Idee der Methode darin, durch geeignete Manipulation der einfließenden Magnetisierung den Signalverlauf zu beeinflussen. Dabei wird davon ausgegangen, daß bei schichtselektiver Inversion das einfließende Blut nicht manipuliert wird und sich darum im thermischen Gleichgewicht befindet (siehe Abb. 2.10). Bei der verwendeten FAIR-ASL Technik liegt die Bildgebungsschicht im untersuchten Bereich vollständig in der selektiven Inversionsschicht. Da bei den meist verwendeten Orientierungen in der Herzbildgebung die linke Herzkammer in der Bildgebungsschicht liegt, führt dies zu Problemen. In Abb. 3.2a ist dies beispielhaft an einem Kurzachsenschnitt etwa auf mittlerer Höhe der linken Herzkammer dargestellt. In dieser Orientierung schneidet die selektive Inversionsschicht sowohl die linke als auch die rechte Herzkammer. Weiterhin wird auch Blut in der unteren Hohlvene sowie in einigen Bereichen innerhalb der Lunge invertiert. Das Blut aus der linken Herzkammer versorgt aber über die direkt oberhalb der Aortenklappe abgehenden Herzkranzgefäße den Herzmuskel mit sauerstoffreichem Blut. Dabei liegt nur eine kurze Transitzeit  $T_{cvTT}$  zwischen linker Herzkammer und Myokard (siehe Tab. 2.1). Diese liegt bei der Maus deutlich unterhalb der Relaxationszeit von Blut und ist beim Menschen kleiner oder in deren Größenordnung. Damit wird das durch die Inversionsschicht beeinflusste Blut das Kapillarbett erreicht haben, bevor dessen Magnetisierung zurück ins Gleichgewicht relaxiert ist. Dies ist in Abb. 3.2b schematisch dargestellt. Da auch der Lungenkreislauf in vergleichsweise kurzer Zeit durchlaufen wird (siehe  $T_{cpTT}$  in Tab. 2.1) ist ebenso davon auszugehen das Blut welches durch den Inversionspuls beeinflusst wurde innerhalb kurzer Zeit ( $t < 5T_{l,B}$ ) die linke Herzkammer und anschließend den Herzmuskel erreicht, so daß bei schichtselektiver Inversion während des ganzen Transienten der Magnetisierung im Herzmuskel durch den Inversionspuls beeinflusstes Blut in das Kapillarbett gelangt. Damit wird aber die Grundannahme für das Kontrollexperiment der FAIR-ASL Technik verletzt. Daraus resultiert die Notwendigkeit,

den Zeitverlauf der Magnetisierung des einfließenden Blutes im schichtselektiven Inversionsexperiment genauer zu beschreiben.

In Abb. 3.2c wird dies ausführlicher dargestellt. Man erkennt, daß ein relativ komplexer zeitlicher Verlauf der Blutmagnetisierung in der Aorta oberhalb der Aortenklappe zu erwarten ist. Da an diesem Punkt die Abzweigungen der Herzkranzgefäße aus der Aorta liegen, sollte dieser Zeitverlauf mit der Verzögerung durch die Transitzeit  $T_{\text{cvTT}}$  auch im Herzmuskel auftreten. Da  $T_{\text{cpTT}}$  aber nur einen mittleren Wert angibt, kann davon ausgegangen werden, daß der tatsächliche zeitliche Verlauf deutlich glatter ist.

Damit ergibt sich die Frage, wie man die schichtselektive Inversion am Herzen bei FAIR-ASL und vergleichbaren Methoden behandelt. Da in den kritischen Fällen, in denen diese Problematik verstärkt auftritt, die Bildgebungsschicht die Herzkammer schneidet, liegt es nahe, den zeitlichen Verlauf der Magnetisierung des einfließenden Blutes, durch den Verlauf in der linken Herzkammer zu nähern. Dieses Vorgehen ist tatsächlich analog zum Vorgehen im Fall der globalen Inversion. Auch dort wird der Verlauf der Blutmagnetisierung in der linken Herzkammer genutzt um die longitudinale Relaxationszeit des Blutes zu bestimmen, welches ins Kapillarbett einfließt. Konsequenterweise bietet es sich für die mathematische Behandlung an, den Verlauf der einfließenden Magnetisierung auch bei schichtselektiver Inversion mittels einer Exponentialfunktion zu beschreiben. Dabei wird das Blut eine scheinbare Relaxationszeit  $T_{1,B,\text{sl}}$  aufweisen und nicht vollständig invertiert sein:

$$m_{B,\text{sl}}[t] = m_{0,B} + (m_{B,\text{sl}}[0] - m_{0,B}) e^{-t/T_{1,B,\text{sl}}} . \quad (3.11)$$

Damit ergibt sich die Beschreibung bei schichtselektiver Inversion aus der Beschreibung bei globaler Inversion mit  $T_{1,B} \rightarrow T_{1,B,\text{sl}}$  und  $-m_{0,B} \rightarrow m_{B,\text{sl}}[0]$ . Im Allgemeinen gilt für den Startwert  $-m_{0,B} \leq m_{B,\text{sl}}[0] \leq m_{0,B}$  und für die scheinbare longitudinale Relaxationszeit  $T_{1,B,\text{sl}} < T_{1,B}$ . Die genauen Werte hängen dabei sowohl von physiologischen Parametern wie der Dauer eines Herzzyklus, als auch der tatsächlichen Lage und Dicke der Inversionsschicht sowie anatomischen Parametern ab. Dies bedeutet aber auch, daß der auftretende Fehler bei Verwendung von Gl. (2.57) bzw. (3.5) vom Gesundheitszustand des Herzmuskels und den experimentellen Details abhängen. Für eine quantitative Untersuchung der auftretenden Fehler ist es somit notwendig, anhand von Modellannahmen sowohl  $T_{1,B,\text{sl}}$  als auch  $m_{B,\text{sl}}[0]$  zu bestimmen. Darauf soll in Anhang A genauer eingegangen werden. Bei der Anwendung im Experiment hingegen, können diese Werte direkt aus einem 3 Parameterfit des Blutes in der linken Herzkammer analog zu Gl. (2.40) gewonnen werden.

Entsprechend zur Änderung des Zeitverlaufs der einfließenden Blutmagnetisierung, ändert sich auch der Verlauf der Magnetisierung im Herzmuskel während des schichtselektiven Experiments. Da die Magnetisierung des Blutes im schichtselektiven Experiment die gleiche funktionale Form wie während des globalen Inversionsexperiments besitzt, gilt dies auch für die Magnetisierung im realen schichtselektiven Experiment (markiert durch ein tiefgestelltes PI)

$$m_{\text{sl,PI}}^{(\text{LL})}[t] = m_{\text{sl}}^{(\text{LL})}[t] + (m_{0,B} - m_{B,\text{sl}}[0]) P' \frac{e^{-t/T_{1,B,\text{sl}}} - e^{-t/T_{1,\text{sl}}^{*(\text{LL})}}}{1/T_{1,B} - 1/T_{1,\text{sl}}^{*(\text{LL})}} . \quad (3.12)$$

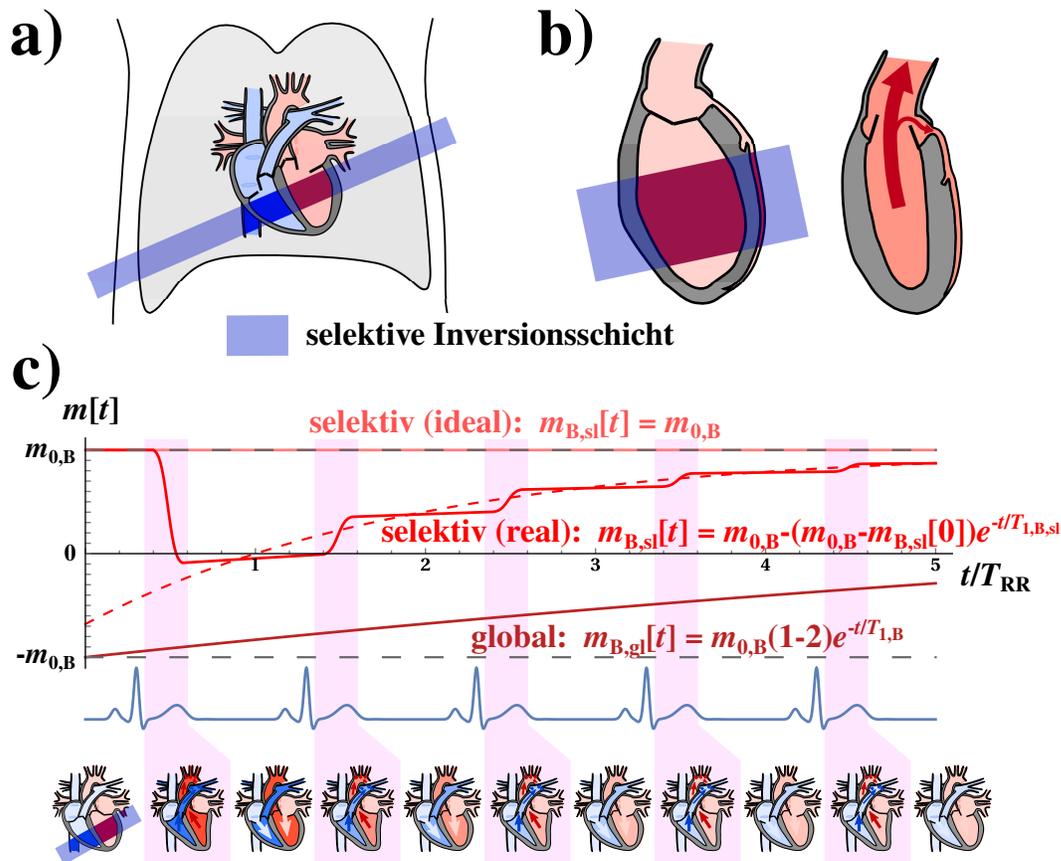


Abbildung 3.2: Darstellung des Verhaltens des Blutpools bei schichtselektiver Inversionspräparation. **a)** Lage von Inversions- und Meßschicht bei typischer Orientierung senkrecht zur langen Achse der Herzkammer. Die Inversionsschicht beeinflusst nicht nur die Magnetisierung im Herzmuskel, sondern auch in Herzkammer und Lunge. **b)** Während der nächsten Kontraktion der linken Herzkammer durchmischt sich dieses Blut und wird in die Aorta gepreßt. Von dort aus gelangt es direkt in die Herzkranzarterien und anschließend in das Kapillarbett des Herzmuskels. **c)** Vereinfachter zeitlicher Verlauf der Blutmagnetisierung in der Aorta direkt oberhalb der Aortenklappen. In dunklem rot ist der Verlauf nach globaler Inversion dargestellt. Wegen der Inversion des gesamten Blutpools zeigt die Magnetisierung einen exponentiellen zeitlichen Verlauf mit  $T_{1,B}$ . Die hellrote Kurve zeigt den Verlauf eines idealen schichtselektiven Experiments, wo die Blutmagnetisierung nicht beeinflusst wird und die ganze Zeit im thermischen Gleichgewicht verbleibt. Die gestufte rote Funktion zeigt einen vereinfachten Verlauf der Blutmagnetisierung im realen schichtselektiven Experiment. Während der Inversion ist das Blut in der Aorta noch unbeeinflusst. Mit der nächsten Kontraktion wird aber das teilweise invertierte Blut aus der Herzkammer in die Aorta gedrückt, welches in der Ruhephase des Herzens mit  $T_{1,B}$  relaxiert. In der Herzkammer wird nachströmendes Blut aus dem Vorhof, welches einen niedrigeren Inversionsgrad als das Blut in der Herzkammer besitzt, mit dem verbliebenen Blut in der Herzkammer durchmischt. Bei der nächsten Kontraktion gelangt dieses Blut in die Aorta, was zu der dargestellten Stufenform führt. Die gestrichelte rote Linie zeigt den dazugehörigen approximierten exponentiellen Verlauf mit  $T_{1,B,sl}$ .

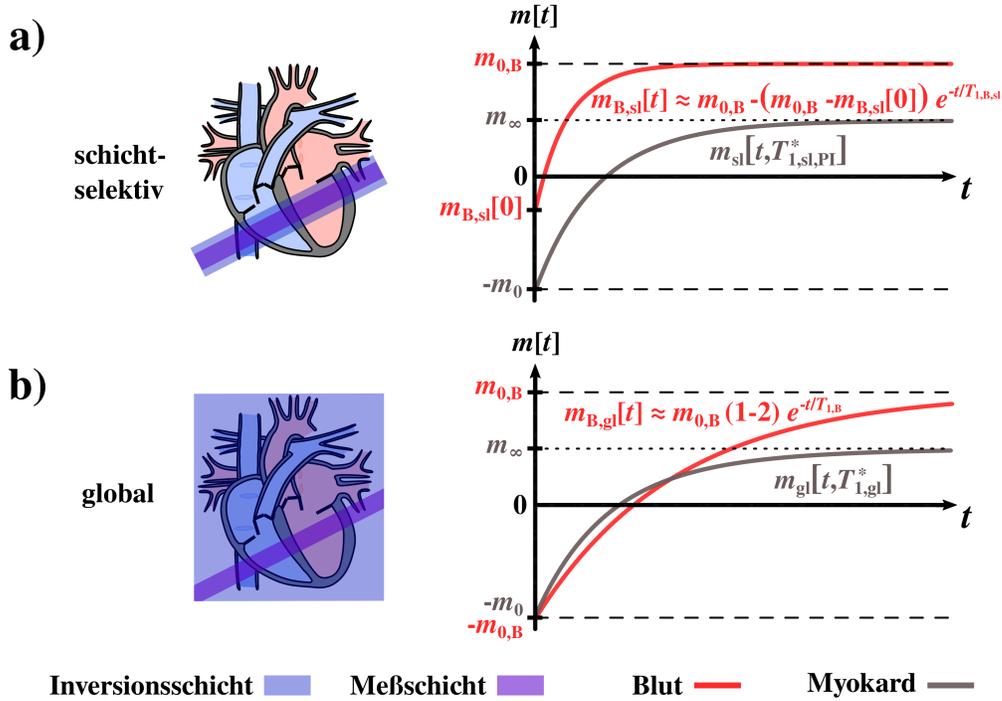


Abbildung 3.3: Schematische Darstellung der FAIR-ASL Messung am Herzen im Kurzschnitt. **a)** zeigt die schichtselektive Inversion. Man erkennt, daß die Inversionsschicht und die darin liegende Bildgebungsschicht sowohl den Herzmuskel als auch die Herzkammer schneiden. Dadurch ändert sich der zeitliche Verlauf des einfließenden Blutes (vergleiche mit Abb. 2.10c). In **b)** ist das globale Inversionsexperiment dargestellt. Dabei schneidet die Meßschicht immer noch die Herzkammer, so daß der Verlauf des Blutes aus der Herzkammer zur Abschätzung des in das Kapillarnetz einfließenden Blutes genommen werden kann. In beiden Fällen kann man den Verlauf des Blutes durch einen Exponentialverlauf nähern. Damit sind beide Fälle mathematisch gleich behandelbar. Der Unterschied besteht dann ausschließlich im Inversionsgrad ( $m_{0,B} - m_{B,sl}[0]$ ) des Blutes und dessen scheinbaren Relaxationszeit  $T_{1,B,sl}$ .

Es zeigt sich also, daß bei entsprechender Lage der Bildgebungsschicht die Magnetisierung auch bei schichtselektiver Inversion einem bi-exponentiellen Verlauf folgt. Analog zu Gl. (3.4) findet man mit Hilfe von Gl. (2.55) bei Verwendung der LL-Sequenz

$$T_{1,sl,PI}^{*(LL)} = T_{1,sl}^{*(LL)} \left( 1 + P' T_{1,B,sl} \frac{m_{0,B} - m_{B,sl}[0]}{m_0 + m_\infty^{P(LL)}} \right) \quad (3.13)$$

für die scheinbare longitudinale Relaxationszeit im Herzmuskel.

### 3.2.2 Auswirkungen auf die Perfusionsquantifizierung

#### Theoretische Betrachtungen

Im vorangegangenen Abschnitt wurde der Einfluß der anatomischen Besonderheiten des Herzens auf die schichtselektive Inversion und den darauffolgenden Transienten

der Magnetisierung in den „Steady-State“ untersucht. Dabei zeigte sich, daß durch die Besonderheiten des Blutkreislaufs am Herzen der Wert der longitudinalen Relaxationszeit des schichtselektiven Inversionsexperiments nicht direkt aus dem Experiment folgt (siehe Gl. (3.13)). Aus den Abschnitten 2.3.3 und 3.1 ist aber bekannt, daß dieser für die Quantifizierung der Perfusion benötigt wird (siehe Gl. (2.57) und Gl. (3.5)). Dieses Problem ist in Abbildung 3.3 dargestellt wo der Vergleich mit Abbildung 2.10c zeigt, daß die Voraussetzungen für die korrekte Bestimmung der Perfusion nicht mehr gegeben sind.

Bei Betrachtung von Gl. (3.13) zeigt sich, daß zwischen  $T_{1,sl}^{*(LL)}$  und  $T_{1,sl,PI}^{*(LL)}$  ein linearer Zusammenhang besteht. Der Proportionalitätsfaktor hängt allerdings vom gesuchten  $P'$  ab. Bildet man nun einfach den Quotienten aus Gl. (3.4) und Gl. (3.13):

$$\frac{T_{1,gl}^{*(LL)}}{T_{1,sl,PI}^{*(LL)}} = \frac{1 + P' \frac{2 T_{1,B} m_{0,B}}{m_0 + m_{\infty}^{P(LL)}}}{1 + P' T_{1,B,sl} \frac{m_{0,B} - m_{B,sl}[0]}{m_0 + m_{\infty}^{P(LL)}}} \quad (3.14)$$

erkennt man, daß sich das unbekannte  $T_{1,sl}^{*(LL)}$  herauskürzt und der Quotient nach  $P'$  auflösbar ist. Man erhält

$$P'_{PI}{}^{(LL)} = \frac{\frac{1}{2 T_{1,B}} \left( 1 + \frac{m_{\infty}^{P(LL)}}{m_0} \right) \left( \frac{T_{1,gl}^{*(LL)}}{T_{1,sl}^{*(LL)}} - 1 \right)}{1 - \frac{1}{2} \frac{T_{1,gl}^{*(LL)}}{T_{1,sl,PI}^{*(LL)}} \frac{T_{1,B,sl}}{T_{1,B}} \left( 1 - \frac{m_{B,sl}[0]}{m_{0,B}} \right)} \quad (3.15)$$

$$= \frac{P'{}^{(LL)}}{1 - \frac{1}{2} \frac{T_{1,gl}^{*(LL)}}{T_{1,sl,PI}^{*(LL)}} \frac{T_{1,B,sl}}{T_{1,B}} \left( 1 - \frac{m_{B,sl}[0]}{m_{0,B}} \right)}. \quad (3.16)$$

Da unter den gemachten Annahmen alle Größen auf der rechten Seite aus dem realen schichtselektiven ( $T_{1,B,sl}$ ,  $T_{1,sl,PI}^{*(LL)}$ ,  $m_{0,B}$  und  $m_{B,sl}[0]$ ) bzw. globalen Inversionsexperiment ( $T_{1,B}$ ,  $T_{1,gl}^{*(LL)}$ ,  $m_0$ ,  $m_{\infty}^{P(LL)}$ ) gewonnen werden können, ist Gl. (3.16) geeignet die Perfusion korrekt aus einem FAIR-ASL Experiment zu bestimmen. Genau genommen kann man den Zähler in Gl. (3.16) als Korrekturfaktor zu Gl. (3.5) auffassen um den deren Wert korrigiert werden muß.

Um die auftretenden Abweichung zu untersuchen, bildet man das Verhältnis der Perfusionswerte ohne und mit Berücksichtigung der partiellen Inversion des Blutpools

$$\frac{P'{}^{(LL)}}{P'_{PI}{}^{(LL)}} = 1 - \frac{1}{2} \frac{T_{1,gl}^{*(LL)}}{T_{1,sl,PI}^{*(LL)}} \frac{T_{1,B,sl}}{T_{1,B}} \left( 1 - \frac{m_{B,sl}[0]}{m_{0,B}} \right). \quad (3.17)$$

Man erkennt, daß bei Nutzung von Gl. (3.5) der quantifizierte Perfusionswert den wahren Wert unterschätzt ( $|m_{B,sl}[0]| \leq m_{0,B}$ ).

Die Werte für  $T_{1,sl,PI}^{*(LL)}$ ,  $T_{1,gl}^{*(LL)}$  sowie  $m_{B,sl}$  hängen dabei von der Anatomie, der tatsächlichen Orientierung der Meß- bzw. Inversionsschicht sowie physiologischen Parametern

wie bspw. der Herzfrequenz ab (siehe auch Anhang A). Dabei ist  $m_{B,sl}[0]$  ein Parameter der sich relativ einfach im Experiment über Inversionsschichtdicke und Orientierung einstellen läßt. Die anderen Parameter hingegen sind schwer und meist nur teilweise kontrollierbar. Um die Abweichungen weitergehend untersuchen zu können, bietet es sich somit an, mit Hilfe von Gl. (3.14)  $T_{1,sl,PI}^{*(LL)}$  und  $T_{1,gl}^{*(LL)}$  aus Gl. (3.17) zu eliminieren:

$$\frac{P'^{(LL)}}{P'_{PI}{}^{(LL)}} = 1 - \frac{1 + \frac{1}{2} \frac{1}{T_{1,B}} \left( 1 + \frac{m_{\infty}^{P(LL)}}{m_0} \right)}{1 + \frac{1}{P' T_{1,B,sl}} \left( \frac{1 + m_{\infty}^{P(LL)}/m_0}{1 - m_{B,sl}[0]/m_{0,B}} \right)}. \quad (3.18)$$

Es zeigt sich, daß die Abweichung im quantifizierten Wert von der Perfusion selbst abhängt. Dies ist nicht verwunderlich, da die Perfusion die Menge an Blut regelt, welche in das Kapillarbett einfließt und somit bestimmt, wie groß der Einfluß dessen ist. Weiterhin geht  $m_{\infty}^{P(LL)}$  ein wodurch eine Abhängigkeit von Flipwinkel  $\alpha$  und Repetitionszeit  $T_{RR}$  besteht.

Im Bereich physiologischer Werte wird das Verhältnis der quantifizierten Perfusionswerte in Gl. (3.18) vor allem durch die Verhältnisse von  $m_{B,sl}[0]/m_{0,B}$  und  $T_{1,B,sl}/T_{1,B}$  geprägt. Die Abhängigkeit von diesen beiden Größen ist in Abb. 3.4 sowohl für typische Werte beim Menschen als auch bei der Maus dargestellt (siehe Tab. 2.1). Man sieht, daß die Perfusion deutlich unterschätzt wird, wenn die Manipulation des Blutpools bei schichtselektiver Inversion unberücksichtigt bleibt. Dabei wird um so stärker unterschätzt, je mehr Blut invertiert wird ( $m_{B,sl}[0] \rightarrow -m_{0,B}$ ). Der gleiche Trend läßt sich beobachten, wenn sich die scheinbare Relaxationszeit des Blutes der wahren nähert ( $T_{1,B,sl} \rightarrow T_{1,B}$ ). Dies ist klar, da sich in beiden Fällen die schichtselektive Messung, vom Verhalten des einfließenden Blutes her, der globalen Messung annähert. Damit ist der Unterschied zwischen beiden Messungen kleiner als angenommen und die Nutzung von Gl. (3.5) führt zu einer Unterschätzung des quantifizierten Perfusionswertes. Im Grenzfall  $m_{B,sl}[0]/m_{0,B} = -1$  und  $T_{1,B,sl}/T_{1,B} = 1$  beträgt der Fehler sogar 100%. In dem Fall ist der Unterschied zwischen beiden Messungen Null was einer verschwindenden Perfusion gleichzusetzen wäre. In Anhang A werden Abschätzungen für  $T_{1,B,sl}$  und  $m_{B,sl}[0]$  berechnet. Mit typischen physiologischen Werten und Sequenzparametern ergibt sich für die Maus typischerweise  $T_{1,B,sl}/T_{1,B} \approx 0,3$  sowie  $m_{B,sl}[0]/m_{0,B} \approx -0,2$  und somit eine Perfusionsunterschätzung von  $\approx 25\%$  (siehe Abb. 3.4 links). Für Menschen wiederum findet man  $T_{1,B,sl}/T_{1,B} \approx 0,75$  sowie  $m_{B,sl}[0]/m_{0,B} \approx 0,2$  was einer Unterschätzung von  $\approx 30\%$  entspricht.

Die in Abb. 3.4 erkennbare starke Abhängigkeit des Quantifizierungsfehlers von  $T_{1,B,sl}$  und  $m_{B,sl}[0]$  deutet auf eine starke Abhängigkeit vom tatsächlichen Krankheitsbild des Herzmuskels hin. So kann eine Erkrankung des Herzmuskels zu einem verminderten Auswurfverhältnis und verringerter Herzfrequenz führen, woraus eine verlängerte scheinbare Relaxationszeit des Blutes resultiert (siehe Abb. A.3). Ist bereits eine verminderte Perfusion vorhanden, würde diese noch stärker unterschätzt als in einer gesunden Kontrollgruppe und damit einen scheinbar stärkeren Perfusionsdefekt signalisieren.

Abschließend soll noch erwähnt werden, daß die Behandlung des Blutes in der schichtselektiven Messung analog zur globalen Inversion keine Erhöhung der Komple-

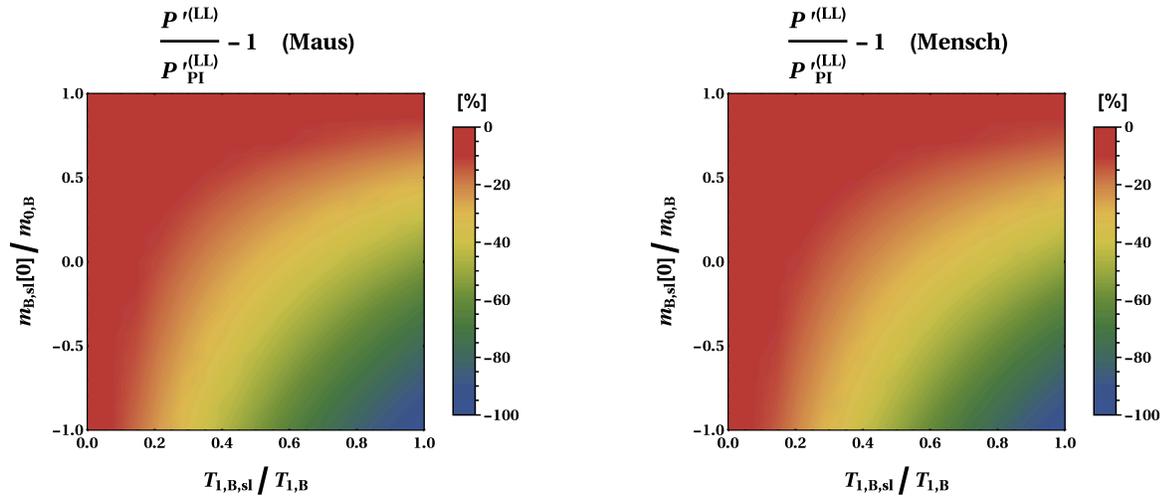


Abbildung 3.4: Darstellung der systematischen Abweichung der  $T_1$ -basierten Perfusionsquantifizierung bei Vernachlässigung der partiellen Inversion des Blutpools während des schichtselektiven Inversionsexperiments für Maus (**links**) bzw. Mensch (**rechts**) berechnet mit Hilfe von Gl. (3.18) (Simulationsparameter für beide:  $T_R = 3,75$  ms,  $\alpha = 4^\circ$  und  $T_{1,B} = 1700$  ms, Simulationsparameter für Maus:  $T_{1,sl} = 1360$  ms [92],  $P' = 0,1$  s $^{-1}$ ,  $t_{skTT} = 100$  ms und für den Menschen:  $T_{1,sl} = 1175$  ms [27, 28],  $P' = 0,017$  s $^{-1}$ ,  $t_{skTT} = 200$  ms, siehe auch Tab. 2.1 und Abb. 3.1).

xität des genutzten Modells darstellt. Es werden in dem Sinne keine anderen Annahmen gemacht als im Fall globaler Inversion. Tatsächlich ist es nur eine konsequente Gleichbehandlung der beiden Messungen anstelle der vereinfachten Annahme einer idealen schichtselektiven Inversion welche den Blutpool unbeeinflusst läßt.

## Experimente

Der Tierversuch wurde an einer gesunden NMRI-Maus (Charles River Laboratory and Research Model and Services Germany GmbH, Sulzfeld, Deutschland) durchgeführt. Dies geschah in Übereinstimmung mit europäischen und lokalen Richtlinien für die Versorgung und Verwendung von Labortieren sowie der Genehmigung der Regierung Unterfranken und Universität Würzburg (Tierversuchsantrag Anzeige nach §6: 55.2-2531.01-38/11, Regierung von Unterfranken).

Die Narkose wurde mit 4% Isofluran in 1,5 L/min Sauerstoff eingeleitet und mit 2,5% Isofluran in 1,5 L/min Sauerstoff während der Messungen aufrecht erhalten. Die Vitalfunktionen des Tiers wurden mit einem an den Vorderpfoten angebrachten Elektrokardiographen für die Herzfunktion, sowie einem Druckballon für die Atmung überwacht. Die Messung wurde an einem 7 T Kleintier-Magnetresonanztomographen (Bruker Biospin, Ettlingen, Deutschland) durchgeführt. Als Sendespule wurde eine  $^1\text{H}$  Quadratur-Birdcage-Spule mit einem inneren Durchmesser von 72 mm (Bruker Biospin, Ettlingen, Deutschland) genutzt. Das MR-Signal wurde mit einer am Lehrstuhl gebauten 4-Kanal Empfangsspule gemessen [144]. Sowohl das schichtselektive

als auch das globale Inversionsexperiment wurde mit einer am Lehrstuhl entwickelten retrospektiven IRL-Seqenz [96, 125] durchgeführt. Die verwendeten Meßparameter waren: aufgenommener Bereich  $FOV=3\text{ cm} \times 2\text{ cm}$ <sup>6</sup>, Größe der aufgenommenen Datenmatrix= $68 \times 68$ ,  $T_R = 3,75\text{ ms}$ , Echozeit  $T_E = 1,2\text{ ms}$ , wobei das Gradientenecho bei 25% der Länge der Auslesezeit lag, Aufnahmebandweite  $BW = 38\text{ kHz}$ , sowie ein Flipwinkel von  $\alpha = 6^\circ$ . Die Dicke der Bildgebungsschicht betrug 2 mm. Es wurden nach jeder Inversion 3000 Anregungspulse zur Datenaufzeichnung verwendet. Insgesamt wurden sowohl von der globalen Inversionsmessung als auch von jeder der schichtselektiven Messungen jeweils 32 Transienten gemessen. Dabei wurden drei Schichtdicken für die schichtselektive Inversion getestet (4mm, 6mm und 8mm). Zur Auswertung der Daten wurden am Lehrstuhl entwickelte Auswerterroutinen in Matlab (The Mathworks Inc, Natick, USA) genutzt. Daten wurden dabei entsprechend der linken Seite von Gl. (2.40) gefittet. Die entsprechende Zuordnung von  $(A, B, T_1^{*(LL)})$  ist für globale Blutmessung  $(m_{0,B}, 2m_{0,B}, T_{1,B})$ , schichtselektive Blutmessung  $(m_{0,B}, m_{0,B} - m_{B,sl}[0], T_{1,B,sl})$ , globale Gewebemessung  $(m_\infty^{P(LL)}, m_\infty^{P(LL)} + m_0, T_{1,gl}^{*(LL)})$  und schichtselektive Gewebemessung  $(m_\infty^{P(LL)}, m_\infty^{P(LL)} + m_0, T_{1,sl}^{*(LL)})$ .

In Abb. 3.5 sind die Zeitverläufe der Blutmagnetisierung in der linken Herzkammer dargestellt. Man erkennt deutlich, daß der Blutpool durch die schichtselektive Inversion beeinflusst wird. Dabei wird mit wachsender Schichtdicke der Einfluß stärker und nähert sich dem globalen Experiment an (schwarze Kurve und Marker in Abb. 3.5). Damit wird die Differenz zum globalen Experiment kleiner was den quantifizierten Perfusionswert mit wachsender Schichtdicke sinken läßt (siehe auch Abb. 3.6 rechts). Bei genauer Betrachtung sieht man, daß für die ersten beide Zeitpunkte die Werte der Blutmagnetisierung, analog zur globalen Inversion (schwarz), dicht bei  $-m_{0,B}$  liegen. Diese Werte wurden zwischen Inversionspuls und nächsten Herzschlag aufgenommen. In dieser Zeit bewegt sich das Blut kaum. Da die Bildgebungsschicht aber vollständig in der Inversionsschicht liegt, ist die gemessene Blutmagnetisierung voll invertiert. Erst nach dem ersten Herzschlag, bei dem das Blut durchmischt wird, sinkt dieser auf den theoretisch mittels Gl. (3.11), Gl. (A.15) und Gl. (A.13) beschriebenen Wert. Die einzige Ausnahme davon stellt der zweite Wert für eine Inversionsschichtdicke von 4 mm dar (grün). Dieser liegt schon deutlich über  $-m_{0,B}$ , was vermutlich an immer noch leicht vorhandener Bewegung des Blutes in der Herzkammer liegt. Dadurch kann es auch zu diesem Zeitpunkt zu einer leichten Durchmischung mit Magnetisierung kommen, welche während des Inversionspulses außerhalb der Inversionsschicht lag. Dieser Effekt sollte bei der kleinsten Inversionsschichtdicke am Stärksten ausgeprägt sein.

Im rechten Teil von Abb. 3.5 ist die Differenz der Magnetisierung zum Gleichgewicht aufgetragen. In der logarithmischen Darstellung ist deren Zeitverlauf in guter Näherung linear, was die Verwendung des exponentiellen Modells in Gl. (3.11) rechtfertigt. Man erkennt, daß die Amplitude der Differenz mit wachsender Schichtdicke immer größer wird. Dies ist dem wachsenden Anteil an invertiertem Blut in der linken Herzkammer geschuldet. Weiterhin erkennt man, daß der Anstieg für die Inversionsschichten mit 4 mm (blau) und 6 mm (grün) Dicke fast gleich ist. Der Anstieg der Gerade für 8 mm (rot) Schichtdicke ist hingegen etwas flacher, aber noch deutlich steiler als der Anstieg

<sup>6</sup>Aus dem Englischen „field of view“

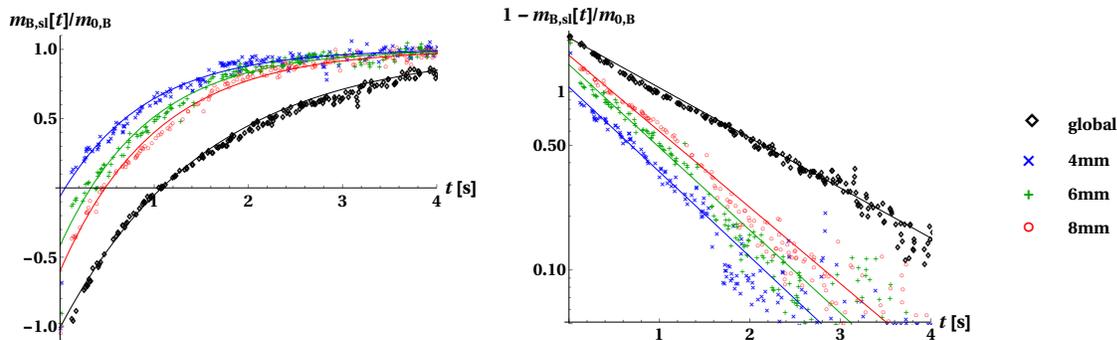


Abbildung 3.5: Zeitverlauf des Blutsignals in der linken Herzkammer für verschiedene Dicken der Inversionsschicht. Das Signal wurde dabei über die linke Herzkammer gemittelt. **Links:** Darstellung des Signalverlaufs. Die durchgezogenen Linien stellen den gefitteten exponentiellen Verlauf nach dem Model aus Gl. (3.11). Die ersten beiden Werte sind vor dem ersten Herzschlag nach der Inversion. Da die Bildgebungsschicht in der Inversionsschicht liegt, ist das Blut hier fast vollständig invertiert. Diese Meßpunkte müssen bei der Bestimmung von  $m_{B,sl}[0]$  vernachlässigt werden. **Rechts:** Logarithmische Darstellung des Zerfalls der Magnetisierungsdifferenz zum Gleichgewichtswert  $m_{0,B}$ . Der näherungsweise lineare Abfall in der logarithmischen Darstellung rechtfertigt die Nutzung des exponentiellen Modells.

der Gerade für das globale Inversionsexperiment (schwarz). Die Werte von  $T_{1,B,sl}$  für 4 mm bzw. 6 mm liegen bei 890 ms bzw. 880 ms. Der Wert für die 8 mm Inversionsschicht liegt bei 960 ms, was immer noch deutlich kürzer als die 1550 ms der globalen Inversion ist. Vergleicht man die gemessenen und den mit Gl. (A.15) abgeschätzten Wert von 870 ms<sup>7</sup> findet man eine gute Übereinstimmung mit den Werten für die 4 mm bzw. 6 mm Inversionsschichtdicke. Die Ergebnisse bestätigen die Vorhersage, daß die Schichtdicke einen untergeordneten Einfluß auf die scheinbare Relaxationszeit des Blutes hat. Erst wenn weitere Blutpools, welche vorher nicht oder nur wenig beeinflußt wurden, nicht mehr vernachlässigt werden können und diese eine längere Zeit bis zum Erreichen des linken Ventrikels brauchen (z.B. das Blut im rechten Vorhof oder den Hohlvenen) sollte sich  $T_{1,B,sl}$  verlängern. Dies ist bei dieser Inversionsschichtdicke vermutlich geschehen<sup>8</sup>.

In Abb. 3.6 sind die experimentellen Resultate für die Perfusionskorrektur nach Gl. (3.16) abgebildet. Man erkennt, daß ohne Korrektur die Perfusionswerte mit wachsender Inversionsschichtdicke immer stärker unterschätzt werden (blaue Marker). Dieser Effekt wird durch die Korrektur deutlich reduziert (roter Marker). Weiterhin erkennt man, daß durch die Korrektur der absolute Fehler in den Perfusionswerten deutlich steigt. Dies ist zu erwarten, da die Korrektur nicht das ursprüngliche Signal zu Rauschverhältnis verbessert. Da die Korrektur selbst aus Meßwerten gewonnen wird, ist diese

<sup>7</sup>Der mittlere Wert für  $T_{RR}$  wurde im Experiment mit 145 ms bestimmt. Die anderen Werte sind mit Hilfe von Tab. 2.1 und Tab. A.1 abgeschätzt.

<sup>8</sup>Ein Blick in Tab. 2.1 zeigt, daß diese Schichtdicke in der Nähe der typischen Länge der linken Herzkammer liegt, so daß fast alles Blut in dieser invertiert werden dürfte. Damit ist es wahrscheinlich das auch die Vorhöfe zu einem deutlichen Anteil invertiert werden.

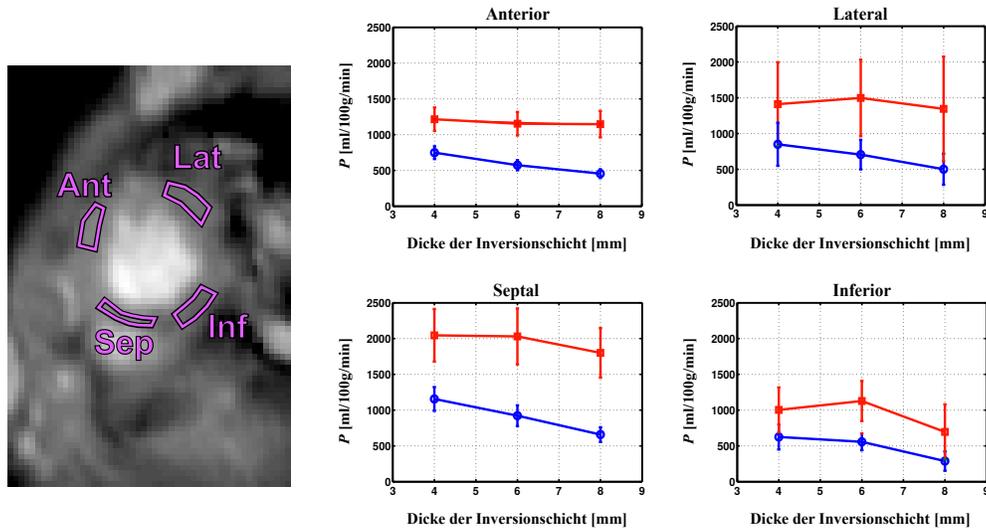


Abbildung 3.6: Ergebnisse der Perfusionskorrektur in der Maus. **Links:** Anatomisches Bild des Mausherzens im Kurzachsenschnitt mit den eingezeichneten Gebieten über welche gemittelt wurde. **Rechts:** Perfusionswerte für die einzelnen Abschnitte ohne (blau, nach Gl. (3.5)) und mit (rot, nach Gl. (3.16)) Korrektur des Einflusses der schichtselektiven Inversion auf den Blutpool. Ohne Korrektur ist eine deutliche Abnahme des quantifizierten Perfusionswertes mit zunehmender Schichtdicke beobachtbar. Dagegen ist der korrigierte Perfusionswert relativ konstant. Eine Ausnahme davon bilden für 8 mm Schichtdicke der Abschnitt in der Herz hinterwand (Inf) und der Herzscheidewand (Sep). Für diese Schichtdicke sind die unkorrigierten Perfusionswerte generell sehr niedrig und damit besonders anfällig für Meßrauschen. Dies könnte die relativ niedrigen korrigierten Werte in diesen Fällen erklären.

auch fehlerbehaftet. Es ist also durch die Benutzung der Korrektur, mit einem Anstieg im relativen Fehler zu rechnen.

### 3.2.3 Auswirkungen auf die Messung der Mikrostruktur

Neben den funktionellen Parametern wie der Perfusion sind auch mikrostrukturelle Parameter wie das  $RBV$  von Interesse. Wie in Kap. 2.3.4 beschrieben, baut die  $RBV$ -Quantifizierung auf der Bestimmung der Differenz von schichtselektiven Relaxationsraten vor und nach Gabe von intravasulärem Kontrastmittel auf (siehe Gl. (2.59)). Beachtet man, daß sich die Differenz der Relaxationsraten vor und nach Kontrastmittelgabe bei Nutzung einer LL-Sequenz nicht ändert (siehe auch Gl. (2.50)), findet man

$$RBV = \frac{1 - HCT_{\text{Herzkammer}}}{1 - HCT_{\text{Kapillare}}} \frac{1/T_{1,sl,KM}^{*(LL)} - 1/T_{1,sl}^{*(LL)}}{1/T_{1,B,KM} - 1/T_{1,B}}. \quad (3.19)$$

Wie in Abschnitt 3.2 beschrieben, wird ähnlich zur Perfusion, auch bei der  $RBV$ -Messung ein Teil des Blutpools bei der schichtselektiven Inversion beeinflusst, was zu

systematischen Abweichungen im ermittelten  $RBV$ -Wert führt und Probleme bei dessen Quantifizierung am Herzen erwarten läßt. Man kann aber Gl. (3.13) nutzen, um die ideale schichtselektive Relaxationszeit  $T_{1,sl}^{*(LL)}$  durch die dem Experiment zugängliche scheinbare  $T_{1,sl,PI}^{*(LL)}$  zu ersetzen. Einsetzen in Gl. (3.19) liefert:

$$RBV_{PI} \sim \frac{\frac{1 + P' T_{1,B,sl,KM} f_{KM}^\infty}{T_{1,sl,PI,KM}^{*(LL)}} - \frac{1 + P' T_{1,B,sl} f^\infty}{T_{1,sl,PI}^{*(LL)}}}{\frac{1}{T_{1,B,KM}} - \frac{1}{T_{1,B}}} \quad (3.20)$$

mit

$$f^\infty = \frac{m_{0,B} - m_{B,sl}[0]}{m_0 + m_\infty^{(LL)}} \quad \text{und} \quad f_{KM}^\infty = \frac{m_{0,B} - m_{B,sl}[0]}{m_0 + m_{\infty,KM}^{(LL)}}.$$

Dabei muß beachtet werden, daß sich je nach Konzentration des Kontrastmittels  $m_{\infty,KM}^{(LL)}$  deutlich von  $m_\infty^{(LL)}$  unterscheidet. Man erkennt, daß aufgrund der teilweisen Inversion des Blutpools im schichtselektiven Experiment, auch die in [39] vorgestellte Methode perfusionsabhängig ist. Dies entspricht den Ergebnissen in [46], wo die Bestimmung des  $RBV$  mittels globalen Inversionsexperimenten untersucht wurde. Tatsächlich ist Gl. (3.20) für die  $RBV$ -Quantifizierung analog zu Gl. (40) in [46] und Gl. (8) in [39].

Um den Fehler in der  $RBV$ -Quantifizierung abschätzen zu können betrachtet man das Verhältnis aus unkorrigiertem zu korrigiertem  $RBV$ -Wert  $RBV/RBV_{PI}$ . Dabei wird für den Zähler in Gl. (3.19) unter Mißachtung der Korrektur die scheinbaren Relaxationszeiten anstelle der idealen eingesetzt. Für den Nenner hingegen setzt man den idealen Wert ein, da sich dieser aus der scheinbaren Relaxationszeit mit Hilfe der Korrektur (3.13) berechnen läßt. Außerdem findet man mit Hilfe von Gl. (3.13) sowohl  $1/T_{1,sl,PI}^{*(LL)} = 1/T_{1,sl}^{*(LL)} - f^\infty P' T_{1,B,sl} / T_{1,sl,PI}^{*(LL)}$  als auch  $1/T_{1,sl,PI,KM}^{*(LL)} = 1/T_{1,sl,KM}^{*(LL)} - f_{KM}^\infty P' T_{1,B,sl,KM} / T_{1,sl,PI,KM}^{*(LL)}$  und damit

$$\begin{aligned} \frac{RBV}{RBV_{PI}} &= \frac{\frac{1}{T_{1,sl,KM}^{*(LL)}} - P' f_{KM}^\infty \frac{T_{1,B,sl,KM}}{T_{1,sl,PI,KM}^{*(LL)}} - \frac{1}{T_{1,sl}^{*(LL)}} + P' f^\infty \frac{T_{1,B,sl}}{T_{1,sl,PI}^{*(LL)}}}{1/T_{1,sl,KM}^{*(LL)} - 1/T_{1,sl}^{*(LL)}} \\ &= 1 + \frac{P'}{RBV_{PI}} \frac{f^\infty \frac{T_{1,B,sl}}{T_{1,sl,PI}^{*(LL)}} - f_{KM}^\infty \frac{T_{1,B,sl,KM}}{T_{1,sl,PI,KM}^{*(LL)}}}{1/T_{1,B,KM} - 1/T_{1,B}}. \end{aligned} \quad (3.21)$$

Für theoretische Untersuchungen kann Gl. (3.21) dabei in Abhängigkeit von der idealen schichtselektiven Relaxationszeit ausgedrückt werden, was auf

$$\begin{aligned} \frac{RBV}{RBV_{PI}} &= 1 + \frac{P'}{RBV_{PI} (1/T_{1,B,KM} - 1/T_{1,B})} \\ &\times \left( \frac{T_{1,B,sl} f^\infty}{T_{1,sl}^{*(LL)} (1 + P' T_{1,B,sl} f^\infty)} - \frac{T_{1,B,sl,KM} f_{KM}^\infty}{T_{1,sl,KM}^{*(LL)} (1 + P' T_{1,B,sl,KM} f_{ca}^\infty)} \right) \end{aligned} \quad (3.22)$$

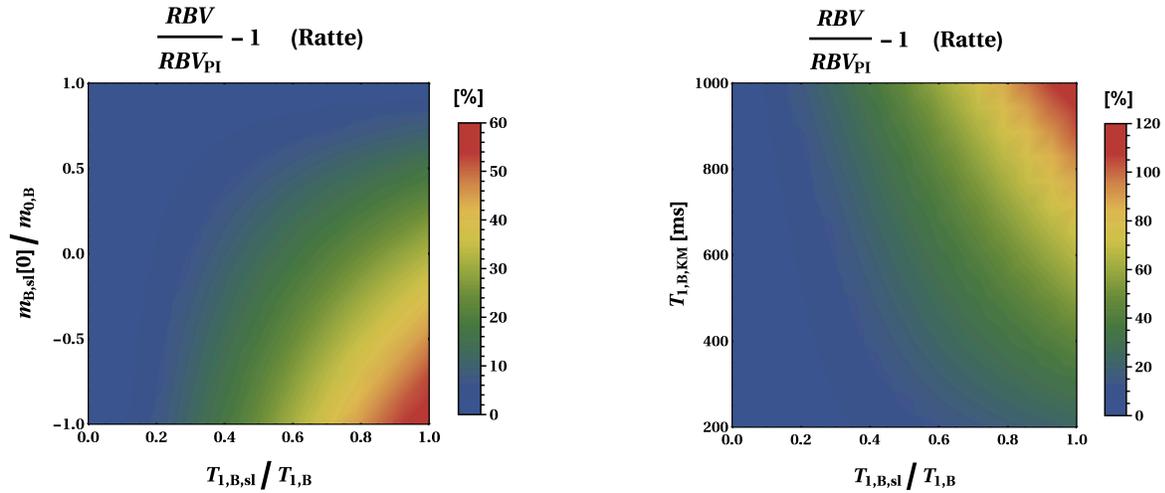


Abbildung 3.7: Darstellung des systematischen Fehlers in der Bestimmung des  $RBV$  in Abhängigkeit von  $T_{1,B,sl} / T_{1,B}$  und  $m_{B,sl}[0] / m_{0,B}$  (links) bzw. von  $T_{1,B,sl} / T_{1,B}$  und  $T_{1,B,KM}$  (rechts) für typische Werte bei der Ratte (andere Parameter:  $P' = 0,58 \text{ s}^{-1}$ ,  $T_{1,B} = 1,72 \text{ s}$ ,  $T_R = 2,25 \text{ ms}$ ,  $\alpha = 3^\circ$ ,  $T_{1,sl} = 1,31 \text{ s}$ ,  $RBV = 0,085$  und einer Blutrelaxationszeit nach Kontrastmittelgabe von  $T_{1,B,KM} = 0,34$  (links), entnommen aus [30]). Da Ratte und Maus ähnliche Verhältnisse bei den Organgrößen haben [145, 146, 147, 148], wurde Abb. A.3 genutzt um die schichtselektive Blutrelaxationszeit vor  $T_{1,B,sl}$  und nach  $T_{1,B,sl,KM}$  Gabe von Kontrastmittel zu bestimmen.

führt. Man erkennt, daß der Fehler in der  $RBV$ -Quantifizierung selbst vom tatsächlichen  $RBV$ , der Perfusion sowie der Änderung der Relaxationsraten nach Gabe des intravaskulären Kontrastmittels abhängt. So ist zu erwarten, daß die Abweichung in stark perfundiertem Gewebe größer ist.

In Ratten wurden intensive Studien zum  $RBV$  aufbauend auf FAIR-ASL-Experimenten durchgeführt (siehe bspw. [30] und [39]). Deren Ergebnisse werden deswegen für konkrete Vergleiche herangezogen. In Abb. 3.7 wird die systematische Abweichung des ohne Korrektur quantifizierten  $RBV$ -Wertes mit Hilfe von  $RBV/RBV_{PI} - 1$  betrachtet. Auf der linken Seite wurden die Ergebnisse dabei in Abhängigkeit von  $T_{1,B,sl} / T_{1,B}$  und  $m_{B,sl}[0] / m_{0,B}$  dargestellt. Man erkennt die Überschätzung des  $RBV$  ohne Korrektur welche mit wachsendem Verhältnis  $T_{1,B,sl} / T_{1,B}$  bzw.  $m_{B,sl}[0] / m_{0,B}$  ansteigt. Für den Grenzfall  $T_{1,B,sl} / T_{1,B} \rightarrow 0$  und  $m_{B,sl}[0] / m_{0,B} \rightarrow 1$ , welcher einem idealen schichtselektiven Experiment entsprechen würde, verschwindet der Fehler. Im entgegengesetzten Grenzfall  $T_{1,B,sl} / T_{1,B} \rightarrow 1$  und  $m_{B,sl}[0] / m_{0,B} \rightarrow -1$  beträgt die Überschätzung dagegen bis zu 60%. Dieser Grenzfall entspricht einem globalen Experiment welcher die stärkste Perfusionsgewichtung zeigt. Dieser Wert stimmt gut mit der Abweichung überein, welche in diesem Fall von Kahler *et al.* gefunden wurde [39]. Nimmt man für  $T_{1,B,sl} / T_{1,B} \approx 0.4$  und  $m_{B,sl}[0] / m_{0,B} \approx -0.2$  an, was typischen Werten für die Ratte entsprechen sollte<sup>9</sup>, erwartet man ohne Korrektur eine Überschätzung des  $RBV$ -Wertes

<sup>9</sup>Die Anatomie von Ratte und Maus weist ähnliche Verhältnisse bei den Organgrößen auf. Darum sollte es möglich sein, diese Verhältnisse von der Maus auf den Menschen zu übertragen [145, 146,

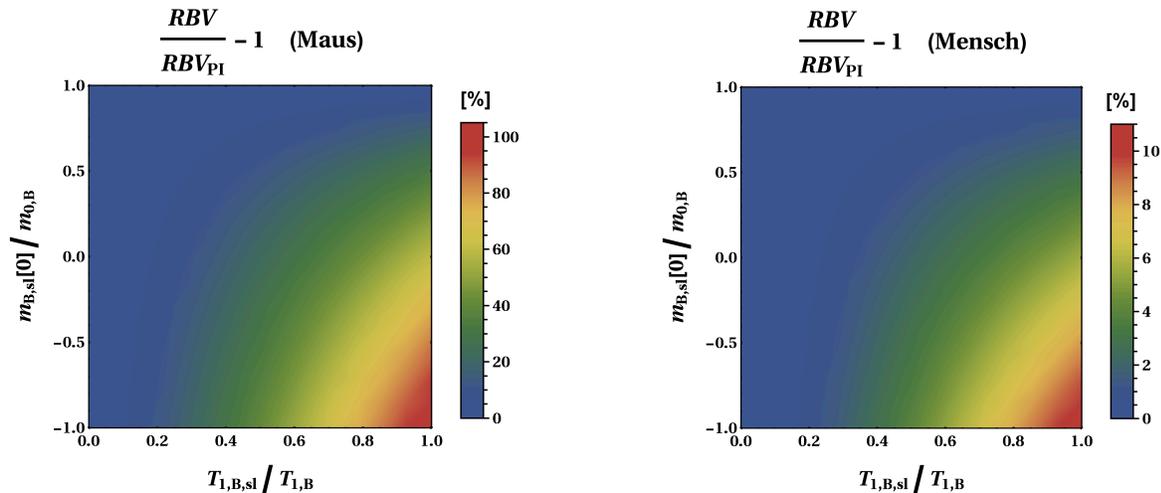


Abbildung 3.8: Darstellung des systematischen Fehlers in der Bestimmung des  $RBV$  in Abhängigkeit von  $T_{1,B,sl} / T_{1,B}$  und  $m_{B,sl}[0] / m_{0,B}$  für typische Werte bei der Maus und beim Menschen (siehe Tab. 2.1 und Tab. A.1, bzw. [32] für Maus und [94] für Mensch). Der erwartete Fehler in der  $RBV$ -Quantifizierung ist aufgrund der unterschiedlichen Perfusionswerte bei der Maus deutlich größer als beim Menschen.

von  $\approx 15\%$ . Dies stimmt mit der verbleibenden Abweichung der Ergebnisse aus [30] verglichen mit den Ergebnissen von Judd und Levy [132] überein.

Auf der rechten Seite von Abb. 3.7 ist die Abweichung für unterschiedliche Werte der Blutrelaxationszeit nach Gabe von Kontrastmittel aufgetragen ( $T_{1,B} = 1720$  ms). Man erkennt, daß eine stärkere Verkürzung der Relaxationszeit nach Kontrastmitteldgabe zu einer Verringerung des Fehlers führt. Dies liegt daran, daß mit wachsendem Unterschied zwischen diesen Werten der Einfluß der Perfusion auf die Ergebnisse abnimmt.

Wegen der abweichenden Perfusionswerte sollten die Fehler in der  $RBV$ -Quantifizierung bei der Maus größer und beim Menschen kleiner sein. So ist bei der Maus aufgrund der höheren Perfusion bei einer ähnlichen Kontrastmittelkonzentration eine Verdoppelung des Fehlers zu erwarten. Der Fehler im Menschen hingegen sollte etwa um den Faktor 6 kleiner werden, was neben der niedrigeren Perfusion auch an einem geringeren relativen Anteil an invertiertem Blut während des schichtselektiven Experiments liegt. Dies ist in Abbildung 3.8 dargestellt. Damit ist die Vernachlässigung der Korrektur beim Menschen deutlich unkritischer als in kleinen Nagetieren. Es muß entsprechend nach erwarteten Krankheitsbild und Untersuchungsziel beurteilt werden, ob mögliche Perfusionsdefekte eine zu starke scheinbare Veränderung im  $RBV$ -Wert implizieren.

Abschließend soll erwähnt werden, daß in der Literatur eine große Spanne verschiedener  $RBV$ -Werte angegeben ist (siehe auch Tab. 2.1, bzw. [95, 149, 150]). Die Werte hängen dabei von den experimentellen Details wie bspw. dem verwendeten Narkosemittel ab. Aus diesem Grund ist es schwer, die Auswirkung der teilweisen Inversion des Blutpools auf die bestimmten  $RBV$ -Werte abzuschätzen und gegen den Einfluß anderer in der Literatur beschriebenen Variablen, welche das  $RBV$  im Experiment verändern,

sauber abzugrenzen.

Die in diesem Abschnitt vorgestellte Methodik läßt sich ohne Änderungen auf die Abweichung bei der Quantifizierung des extrazellulären Volumens ( $ECV$ )<sup>10</sup>, einem anderen Mikrostrukturparameter, übertragen. Die Messung ist dabei identisch zur  $RBV$ -Messung, nur das anstatt eines intravaskulären Kontrastmittels eines genommen wird, was aus den Kapillargefäßen heraus in den umliegenden Raum zwischen den Zellen des Gewebes eindringt. Ist ein Gleichgewicht der Konzentration des Kontrastmittels im Gefäß und dem Zwischenzellraum im umliegenden Gewebe erreicht, kann das Model was zur  $RBV$ -Quantifizierung genutzt wird, vollständig übertragen werden. Aufgrund des höheren  $ECV$ -Wertes, kann man aber von einem geringeren systematischen Fehler ausgehen. Dies ist insbesondere von Bedeutung, weil typischerweise nur global invertierte Messungen durchgeführt werden um Zeit zu sparen [37, 58].

### 3.2.4 Abschließende Bemerkungen

In diesem Kapitel wurde der Einfluß der partiellen Inversion des Blutpools während des schichtselektiven Inversionsexperiments aufgrund der besonderen anatomischen Gegebenheiten am Herzen untersucht. Die Ergebnisse sagen eine systematische Unterschätzung des Perfusionswertes voraus. In der Literatur wurde jedoch für Ratten eine gute Übereinstimmung des mittels  $T_1$  basierter FAIR-ASL gefundenen Perfusionswertes aus Gl. (2.57) mit Perfusionswerten aus Referenzmessungen mit Mikrosphären gefunden [31]. In der Maus gefundene Perfusionswerte zeigen ebenfalls eine gute Übereinstimmung [15]. Ein möglicher Grund für die fehlende Abweichung der Perfusionswerte kann in dem in Kap. 3.1 beschriebenen Einfluß der LL-Sequenz auf die Quantifizierung der Perfusionswerte liegen. Dieser sollte nach Gl. (3.5) zu einer Überschätzung des Perfusionswertes führen (siehe Abb. 3.1). Diese beiden Einflüsse wirken also entgegengesetzt und kompensieren sich zumindest teilweise. Nutzt man die für die Maus typischen Werte, erkennt man, daß bei typischen Parametern für ein Mausexperiment [32] ( $\alpha \approx 4^\circ$  und  $T_R = 2,6$  ms) die Vernachlässigung der LL-Sequenz zu einer Überschätzung von  $\approx 20\%$  führt. Durch die Beeinflussung des Blutpools während der schichtselektiven Inversion hingegen, findet man bei einer 6 mm dicken Inversionsschicht  $m_{B,sl}[0] \approx -0,2 m_{0,B}$  und  $T_{1,B,sl} \approx 0,3 T_{1,B}$  und damit eine Unterschätzung des Perfusionswertes von  $\approx 25\%$  (siehe Abb. A.3). Für diesen Fall kompensieren sich beide Fehlerquellen fast vollständig und es ist nur ein kleiner verbleibender systematischer Fehler zu erwarten. Dies könnte die gute Übereinstimmung mit den Referenzmessungen erklären. Die Verwendung anderer Meßparameter ( $T_R$ ,  $\alpha$  oder  $l_{sl}$ ) kann aber dazu führen, daß sich die Fehler nicht mehr so gut gegenseitig aufheben.

Für die Beschreibung des schichtselektiven Experiments und dessen Einfluß auf die Bestimmung von Perfusion und Mikrostrukturparametern wurden verschiedene Annahmen getroffen, um das Verhalten des Blutes zu beschreiben. Damit stellt sich die Frage, was die Grenzen der hier gemachten Annahmen sind. Diese sind von der Annahme eines exponentiellen Zeitverlaufs der Magnetisierung, welche der  $T_1$ -Bestimmung zugrunde liegt, zu trennen, welche selbst im verwendeten einfachen Model weder bei globaler noch bei schichtselektiver Inversion erfüllt wird. Aus diesem Grund ist es schwer zu sagen,

<sup>10</sup>aus dem Englischen „extracellular volume“

wie sich eine genauere Modellierung des Systems auswirkt, bzw. ob diese notwendig ist.

Weiterhin ist zu bedenken, daß der den Herzmuskel erreichende invertierte Blutbolus im schichtselektiven Experiment zahlreichen Einflüssen bspw. Schichtorientierung, Schichtdicke, Transitzeiten ins Kapillarbett, Kollateralisierung von Herzkranzarterien u.a. unterliegt. Damit stellt sich natürlich die Frage nach der Rechtfertigung, ein einfaches exponentielles Zeitverhalten anzunehmen, um Perfusion oder Mikrostrukturparameter zu quantifizieren. Dies kann nur durch eine ausführliche Modellierung der Hämodynamik und Anatomie der Gefäßstruktur geschehen, wie sie beispielsweise in ersten Arbeiten zur Kontrastmittelbasierten Perfusionsquantifizierung [151] zu finden sind. Einige dieser Aspekte sollen aber im Folgenden kurz diskutiert werden.

So ist beispielsweise zu erwarten, daß die Menge des invertierten Blutes vom Zeitpunkt innerhalb eines Herzzyklus bzw. vom aktuellen Atemzustand abhängt. Während in der Enddiastole die Herzkammer vollgefüllt ist, wird zu diesem Zeitpunkt, verglichen mit anderen Zeitpunkten wie beispielsweise der Endsystole, eine größere Menge an Blut in der Inversionsschicht liegen. Außerdem ist es möglich, daß im ausgeatmeten Zustand der Anteil des Blutes in der Lunge welches innerhalb der Inversionsschicht liegt zunimmt. Aus diesem Grund scheint es vorteilhaft, während der Endsystole und im eingeatmeten Zustand die schichtselektive Inversion durchzuführen. Allerdings ist dies auch ein Zeitpunkt mit schneller Bewegung des Herzmuskels. Es ist unklar ob dies einen negativen Einfluß auf die Qualität der Inversionspräparation hat. Weiterhin muß untersucht werden ob sich tatsächlich der Anteil des invertierten Blutes auf diese Art und Weise effektiv reduzieren läßt. Beispielsweise ist bei exakter Zylinderform der Herzkammer der Anteil von invertiertem Blut bei Kurzachsenorientierung der Inversionsschicht immer gleich. Eine genaue Untersuchung der anatomischen und hämodynamischen Gegebenheiten während des Herzschlages ist somit zur Klärung notwendig.

Ein weiterer zu klärender Aspekt ist die Annahme eines kontinuierlichen Flusses aus dem Vorhof über die Herzkammer in die Aorta und anschließend in das Kapillarbett des Herzmuskels. Wie die gestufte rote Funktion in Abb. 3.2 suggeriert, ist dies nur eine grobe Annahme, welche mit sinkender Herzfrequenz immer kritischer zu hinterfragen ist. Während man in der Maus mit einem Verhältnis von  $T_{1,B} / T_{RR} \approx 8 - 15$  rechnen kann, ist für den Menschen nur noch ein Verhältnis von  $T_{1,B} / T_{RR} \approx 2 - 3$  zu erwarten. Die Gabe von Kontrastmittel verschiebt dieses Verhältnis sogar noch zuungunsten der Annahme eines kontinuierlichen Flusses.

Wie in Abb. 3.2b dargestellt, ist der invertierte Blutbolus aus der Herzkammer nicht direkt nach der schichtselektiven Inversion im Herzmuskel. Es vergeht erst die Transitzeit  $T_{vcTT}$  bis dieser dort eintrifft. Diese sollte in der Größenordnung eines Herzschlages liegen. So kann man beim Menschen erwarten, daß sich der Relaxationszustand des Herzens während dieser Zeit deutlich ändert und das Blut in der linken Herzkammer nur noch bedingt genutzt werden kann. Hinzu kommt, daß das Blut während des Transits von der linken Herzkammer ins Kapillarbett nicht mit  $T_{1,B,sl}$  sondern mit seiner normalen Relaxationszeit  $T_{1,B}$  relaxiert. Dies vergrößert die Abweichung noch zusätzlich. Die Transitzeit von der linken Herzkammer ins Kapillarbett  $T_{vcTT}$  wurde dabei mit Hilfe von „first-pass“ Bolusmessungen bei der Maus mit  $T_{vcTT} < 0,3$  s [16] bestimmt,

was deutlich kürzer als  $T_b \approx 1,7$  s ist. Somit ist keine deutliche Änderung der Blutmagnetisierung während des Transits zu erwarten. Am Menschen haben Muehling *et al.* [13] deutlich längere Werte von  $0,3 - 1,7$  s abhängig von der Region im Herzmuskel und dessen Kollateralisierung gefunden [13]. Dies liegt bereits in der Größenordnung der Blutrelaxationszeit und könnte zu deutlichen Abweichungen der Magnetisierung des in das Kapillarbett einfließenden Blutes vom Blutmagnetisierungswert in der linken Herzkammer führen. Beim Menschen ist aber mit einem deutlich größeren Wert von  $T_{1,B,sl} \approx 0,75 T_b$  zu rechnen was den Effekt der längeren Transitzeit reduzieren dürfte.

Allerdings wird durch den Inversionspuls das Blut in den Herzkranzgefäßen innerhalb der Inversionsschicht mit invertiert. Somit fließt tatsächlich direkt nach der Inversion die vom Model her erwartete invertierte Magnetisierung in das Kapillarbett ein. Die Länge dieses initialen invertierten Blutbolus hängt dabei von der Dicke der Inversionsschicht und vom Blutfluß in den Herzkranzarterien ab. Eine Abschätzung dieser Boluslänge ist mit Hilfe der FAIR-ASL Methode prinzipiell möglich und stellt ebenso eine untere Grenze von  $T_{vcTT}$  dar. Für Mäuse wurde die Länge dieses initialen Bolus bei einer Inversionsschichtdicke von 2,5 mm mit  $\lesssim 0,2$  s abgeschätzt [50]. Für den Menschen findet man  $\approx 0,2 - 0,4$  s bei einer Inversionsschichtdicke von 3 – 4 cm [29]. Damit hat der initiale invertierte Blutbolus eine Länge welche einem deutlicher Anteil an  $T_{vcTT}$  entspricht (siehe Tab. 2.1), was die Problematik der Bolusverzögerung durch die Transitzeit etwas verringert.

Zusätzlich zu dieser Problematik erzeugen räumlich unterschiedliche Transitzeiten einen ortsabhängigen Unterschied zwischen dem Blut in der Herzkammer und dem einströmenden Blut im Herzmuskel. Eine Korrektur dieses Einflusses mit Hilfe der FAIR-ASL Methode scheint schwierig, da diese nur eine untere Grenze für die Transitzeit liefert und kein globaler Korrekturfaktor möglich ist.

Abschließend soll nochmal herausgestellt werden, daß der Grund für die Unterschätzung der Perfusionswerte am Herzen in der Verringerung des Unterschiedes in den  $T_1$ -Zeiten zwischen beiden Präparationen infolge des nicht idealen schichtselektiven Experiments zu suchen ist. Das Rauschen in den quantifizierten  $T_1$ -Werten bleibt davon weitestgehend unbeeinflusst. Damit steigt aber der relative Fehler in den Perfusionswerten (siehe Abb. 3.6). Dieses Problem läßt sich nicht mit Hilfe der in diesem Abschnitt vorgeschlagenen Korrektur lösen. Der  $T_1$ -Kontrast ist bei der Messung unwiederbringlich verlorengegangen. Da die Korrektur selbst aus den fehlerbehafteten Meßdaten gewonnen wird, ist sogar zu erwarten, daß der korrigierte Perfusionswert ein höheres Rauschen hat, da nicht nur das Rauschen der Messung über die Korrektur hochskaliert wird, sondern zusätzlich auch noch das Rauschen des Korrekturfaktors hinzukommt. Um diese Problem zu umgehen, muß man die Beeinflussung des Blutpools durch die schichtselektive Inversion soweit wie möglich unterdrücken. Neben der möglichen optimalen Wahl des Inversionszeitpunktes in der Herzphase, wäre auch die Verwendung räumlich selektiver Inversionspulse denkbar. Diese würden idealerweise nur den Herzmuskel invertieren und den Magnetisierungszustand des Blutes unbeeinflusst lassen. Es ist aber unklar, ob man mit diesen Pulsen die Inversionsqualität von adiabatischen Pulsen, welche typischerweise verwendet werden, erreicht. Eine andere Alternative ist es, auf die schichtselektive Inversion als Präparation ganz zu verzichten und

den normalen Transienten der Magnetisierung in den „Steady-State“ einer LL-Sequenz zur Bestimmung der „schichtselektiven“ Relaxationszeit  $T_{1,B,sl}$  zu nutzen. Damit würde die Inversion des Blutpools, sowie deren Auswirkung auf die Perfusionsquantifizierung komplett umgangen. Dies ist allerdings mit einer reduzierten Amplitude des Transienten verbunden und es muß untersucht werden, ob die damit einhergehende verringerte Genauigkeit der  $T_1$ -Bestimmung die Vorteile gegenüber dem Standardexperiment wieder zunichte macht. Dies gilt besonders für die *RBV*- bzw. *ECV*-Bestimmung, da mit der Gabe des Kontrastmittels eine Verkürzung der Relaxationszeit einhergeht, welche die Amplitude des Transienten weiter reduziert (siehe Gl. (2.29)).



# Kapitel 4

## $T_1$ -Quantifizierung am Menschen mittels MOLLI

### 4.1 Methode zur $T_1$ -Quantifizierung bei beliebigen Wartezeiten zwischen den einzelnen Inversio- nen

In diesem Kapitel wird eine verbesserte Methode zur Auswertung der MOLLI Sequenz vorgestellt. Ziel der Verbesserung ist die korrekte Bestimmung der Fitparameter  $S_\infty$ ,  $S_0$  und  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  unabhängig von der Wartezeit zwischen den einzelnen Transienten. Der Algorithmus, welcher in der vorgestellten Methode bei langen  $T_1$ -Zeiten genutzt wird, wurde zeitgleich unabhängig in einer anderen Gruppe entwickelt.. Die hier beschriebene Methode wurde dabei unsererseits das erste mal 2014 auf der 80. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie vorgestellt [152]. Die ersten Veröffentlichung des Algorithmus für lange  $T_1$ -Zeiten als „Full Paper“ erfolgte 2016 durch Sussmann et al. [153], welcher den Namen „Inversion Group Fitting“ für diesen Teil prägte. Dieser wird hier übernommen um eine einfache Unterscheidung zum Standardalgorithmus zu ermöglichen.

#### 4.1.1 „Inversion Group Fitting“ (IGF)

Wie im Abschnitt 2.2.5 beschrieben, besteht die MOLLI aus zwei oder mehr Inversionszügen die zur Erhöhung der Genauigkeit der  $T_1$ -Quantifizierung zu einem einzigen Transienten zusammengefaßt werden. Dies erfordert, daß die Magnetisierung vor jeder Inversion wieder im thermodynamische Gleichgewicht ist. Native  $T_1$ -Zeiten sind im Herz vergleichbar oder länger als eine Herzperiode ( $T_1^{*(\text{MOLLI})} \gtrsim T_{\text{RR}}$ ). Aus diesem Grund wurde ursprünglich eine Wartezeit von mindestens 3 Herzschlägen vor dem nächsten Inversionspuls vorgeschlagen, damit die Magnetisierung wieder ins thermische Gleichgewicht zurück findet [51]. Da die MOLLI Sequenz aber während eines einzigen Atemanhaltens aufgenommen wird, muß ein Patient für die klassische MOLLI mit 3(3)3(3)5 den Atem für 17 Herzschläge anhalten, was je nach Herzfrequenz etwa 10-17 s entspricht. Dies kann für Patienten mit Herzleiden bereits eine deutliche Belastung

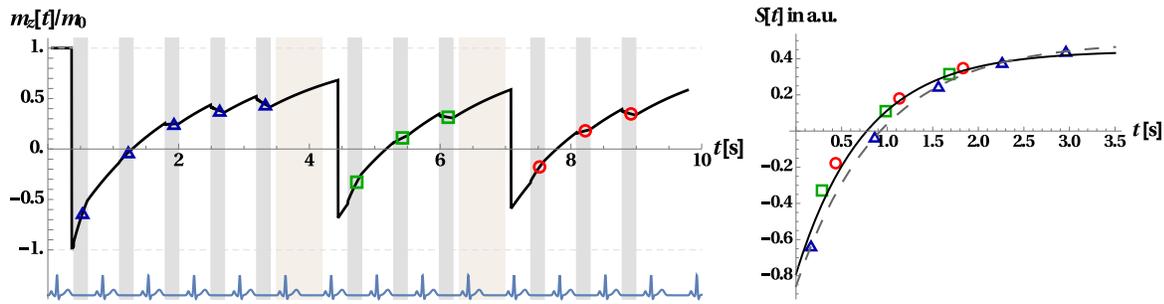


Abbildung 4.1: Schematische Darstellung des Verlaufs der  $z$ -Magnetisierung einer MOLLI-Sequenz 5(1)3(1)3 (links) und die dazugehörige Fitkurve aus dem Zusammengefaßten Transienten (rechts). Man sieht eine deutliche Abweichung der gefitteten Kurve für die zusammengefaßten Transienten (schwarz, durchgezogen) von der gefitteten Kurve welche ausschließlich den ersten Transienten verwendet (grau, gestrichelt).

darstellen, weswegen eine Verkürzung der Wartezeiten von großem Interesse ist.

Dieses Verkürzen der Wartezeiten führt aber dazu, daß die Magnetisierung im Herz bei nativen  $T_1$ -Zeiten vor der nächsten Inversion nicht mehr das thermodynamische Gleichgewicht erreicht. In diesem Fall führt das Zusammenfassen der einzelnen Transienten zu einer einzigen Relaxationskurve zu deutlichen Abweichung der gefitteten Kurve vom erwarteten Verlauf (siehe Abb. 4.1).

Nimmt man eine konstante Herzfrequenz während der gesamten Messung an, erwartet man, daß sowohl  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  als auch  $S_\infty$  für alle Transienten gleich sind<sup>1</sup>. Dies bedeutet, daß sich die einzelnen Transienten ausschließlich durch Ihre Amplitude unterscheiden. Sowohl  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  als auch  $S_\infty$  sind von der Wartezeit vor den Inversionspulsen unabhängig. Der Signal-Zeit-Verlauf für jede Inversion kann also mittels

$$S_n [t_{j,n}] = S_\infty - (S_{0,n} + S_\infty) e^{-t_{j,n}/T_1^{*(\text{MOLLI})}} \quad (4.1)$$

beschrieben werden, wobei  $j$  der Index des jeweiligen Bildes innerhalb eines Transienten ist und  $n$  die Transienten numeriert. Der Wert von  $S_{0,n}$  ist dabei der Wert der Magnetisierung direkt vor dem  $n$ -ten Inversionspuls. Ist die Wartezeit zwischen den Inversionen nicht lang genug, kann die Magnetisierung nicht mehr in den Gleichgewichtszustand ausrelaxieren. In diesem Fall gilt nur für den ersten Transienten  $S_{0,1} = S_0$ .

Diese Eigenschaften kann man nutzen, um eine genauere Bestimmung der Fitparameter zu erreichen. Die Idee ist, sowohl  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  als auch  $S_\infty$  für alle Transienten gemeinsam zu fitten, während jedem Transient sein eigenes  $S_{0,n}$  zugeordnet wird (siehe Abb. 4.2). Für die Bestimmung des  $T_1$ -Wertes mittels Gl. (2.42) wird nur auf  $S_{0,1}$  des ersten Transienten zurückgegriffen, welcher mit Gleichgewichtsmagnetisierung startet. Damit können die nachfolgenden Transienten beliebige Startwerte der Magnetisierung haben, was eine Verkürzung der Wartezeit erlaubt. Üblicherweise führt man für den 3-Parameterfit die Amplitude  $B_n = S_{0,n} + S_\infty$  ein. Die Fitparameter werden dann aus

<sup>1</sup>Siehe auch Abschnitt 4.3 über die Theorie des Signal-Zeit-Verlaufs der MOLLI Sequenz

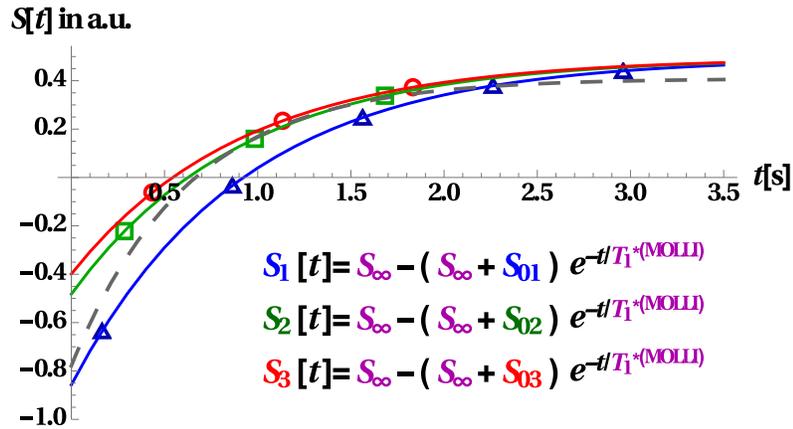


Abbildung 4.2: Veranschaulichung der IGF-Idee zur Bestimmung der  $T_1$ -Zeiten unabhängig von den Wartezeiten zwischen den Inversionen. Alle Inversionen werden mit den gleichen Werten für  $S_\infty$  und  $T_1^{*(MOLLI)}$  (magenta) gefittet. Für die Startwerte  $S_{0,i}$  wird hingegen für jede Inversion ein eigener Wert zugelassen (Farbe der jeweiligen Inversionskurve, erster Transit blau, zweiter Transit grün, dritter Transit rot). Damit wird erreicht, daß die Magnetisierung nicht den Gleichgewichtswert erreichen muß, bevor erneut invertiert werden kann. Zum Vergleich ist ebenso die Fitkurve eingezeichnet (grau, gestrichelt), welche beim Zusammenführen aller Transienten entstehen würde. Man sieht, daß dies zu deutlichen Abweichungen von den wahren Kurvenparametern führt.

den Meßsignalen  $S_{j,n}$  mittels eines „Least-Square“-Fits bestimmt, wobei das Funktional

$$E \left( S_\infty, B_n, T_1^{*(MOLLI)} \right) = \sum_{n=1}^N \sum_{j=1}^{k_n} \left( S_{j,n} - \left( S_\infty - B_n e^{-t_{j,n}/T_1^{*(MOLLI)}} \right) \right)^2, \quad (4.2)$$

bezüglich der Parameter  $S_\infty$ ,  $T_1^{*(MOLLI)}$  und  $B_n$  minimiert wird. Die Anzahl der Bilder pro Inversion ist dabei durch  $k_n$  gegeben. Das heißt für eine 5(3)3(3)3 MOLLI Sequenz ist  $k_1 = 5$  und  $k_2 = k_3 = 3$ .

Um  $T_1$  zu erhalten setzt man  $S_\infty$ ,  $B_1$  und  $T_1^{*(MOLLI)}$  in Gl. (2.42) ein:

$$T_1^{(IGF)} = \left( \frac{B_1}{S_\infty} - 1 \right) T_1^{*(MOLLI)}. \quad (4.3)$$

### 4.1.2 Kurze $T_1$ Zeiten und die Grenzen der IGF-Methode

Im vorhergehenden Abschnitt wurde mit der IGF-Methode eine Möglichkeit beschrieben, native  $T_1$ -Zeiten im Herzen unabhängig von der Wartezeit vor den Inversionspulsen zu bestimmen. Dabei wurde angenommen, daß alle Transienten zwar mit gemeinsamen Werten für  $T_1^{*(MOLLI)}$  und  $S_\infty$ , aber mit unterschiedlichen  $B_n$  gefittet werden. Da jeder gemessene Signalwert fehlerbehaftet ist, kann dies zu Problemen bei der  $T_1^{*(MOLLI)}$ -Bestimmung führen. Der Grund ist, daß nicht alle Inversionszeiten in gleichem Maße

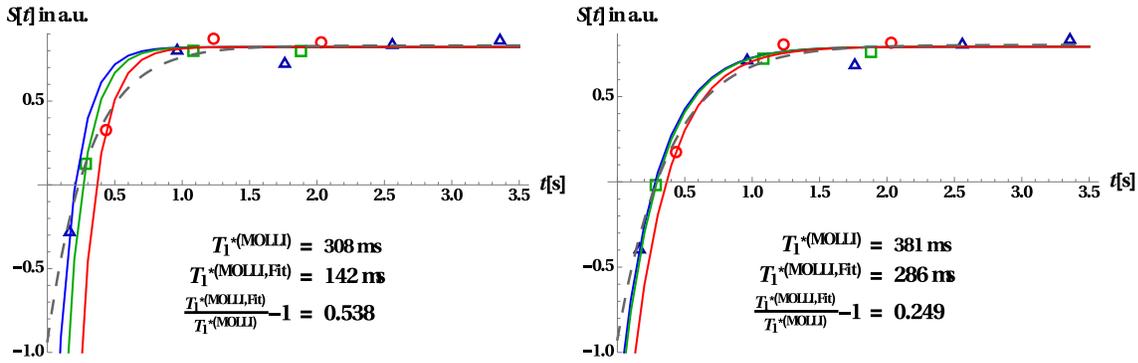


Abbildung 4.3: Veranschaulichung der  $SNR$ -Problematik der IGF-Methode für kurze  $T_1$ -Zeiten. Im linken Bild ist  $T_1 = 350 \text{ ms}$ , während im rechten Bild  $T_1 = 450 \text{ ms}$  ist. In beiden Bildern wurden Daten mit der gleichen Rauschrealisierung simuliert ( $SNR = 20$ ,  $T_{RR} = 800 \text{ ms}$ ). Nach Gl. (4.4) liegt der kritische Wert für  $T_1^{*(\text{MOLLI})} \approx 350 \text{ ms}$ , was hier einem  $T_1 \approx 400 \text{ ms}$  entspricht. Im linken Bild liegt  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  unter dem kritischen Wert im rechten Bild darüber. Man erkennt, daß die Abweichung im linken Bild mehr als doppelt so groß ist, obwohl sich  $T_1$  nur um etwa  $1/4$  verringert hat.

zur Bestimmung von  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  beitragen (siehe [154] und Abbildung B.2 in Anhang B). Beispielsweise dienen Zeitpunkte mit  $t \gg T_1^{*(\text{MOLLI})}$  hauptsächlich zur Bestimmung von  $S_\infty$ . Da mit jedem neuen Transienten eine neue Amplitude eingeführt wird, sollten sich mindestens zwei Bilder pro Inversionsverlauf deutlich vom „Steady-State“-Signal unterscheiden, um maßgeblich zur Bestimmung von  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  beizutragen. Insbesondere für kurze  $T_1$ -Zeiten, wie sie nach der Gabe von  $T_1$ -verkürzenden Kontrastmitteln zur Bestimmung des Extrazellulären Volumens ( $ECV^2$ ) auftreten, ist dies aufgrund der Dauer eines Herzzyklus nur unzureichend gegeben. In diesem Fall können sich die  $T_1$ -Zeiten auf  $300 - 400 \text{ ms}$  verkürzen und es gilt  $T_1^{*(\text{MOLLI})} \lesssim T_{RR}/2$  ( $T_{RR}$  entspricht der Länge eines Herzzyklus). Das führt dazu, daß sich nur die Signalwerte im ersten Bild des jeweiligen Transienten deutlich vom „Steady-State“-Signal unterscheiden. Abhängig vom Signal zu Rausch Verhältnis ( $SNR^3$ ) hat der Fehler im zweiten Bild somit mehr oder weniger großen Einfluß auf den bestimmten  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ -Wert. Dies ist in Abbildung 4.3 veranschaulicht. Hier wird der IGF-Fit für zwei verschiedene  $T_1$ -Zeiten gezeigt. Im linken Bild ist  $T_1 = 350 \text{ ms}$  und im rechten Bild gilt  $T_1 = 450 \text{ ms}$ . Für den kleineren  $T_1$ -Wert (links) ist eine deutlich größere Abweichung des gefitteten  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  vom theoretischen Wert zu beobachten als im rechten. Dabei verdoppelt sich die Abweichung obwohl sich  $T_1$  nur um etwa 25% ändert.

Bei normalverteiltem Rauschen erwartet man, daß der Mittelwert von  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  für alle  $SNR$ -Werte dem wahren Wert entspricht, die Streuung um diesen aber mit sinkendem  $SNR$  zunimmt. Dieser Effekt sollte verstärkt auftreten, wenn die Rauschamplitude im zweiten Bild in die Größenordnung der Signaldifferenz zum „Steady-State“-Wert

<sup>2</sup>aus dem Englischen: extra cellular volume

<sup>3</sup>aus dem Englischen: signal to noise ratio

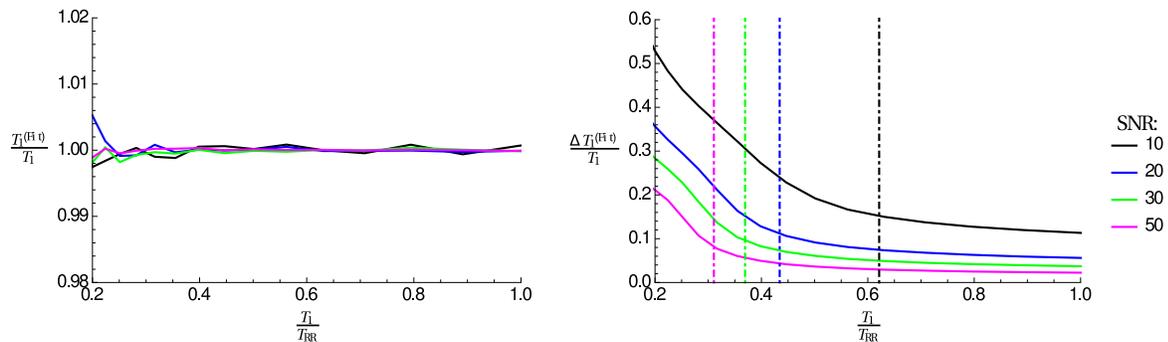


Abbildung 4.4: Darstellung des auf  $T_1$  normierten Mittelwertes  $T_1^{(\text{Fit})}$  (links) und der normierten Standardabweichung  $\Delta T_1^{(\text{Fit})}/T_1$  (rechts). Die senkrechten gestrichelten Linien markieren das  $T_{\text{RR}}/T_1$ -Verhältnis aus Gl. (4.4). Man erkennt, daß für kürzere  $T_1$ -Werte der Mittelwert  $T_1^{(\text{Fit})}$  zwar richtig bleibt, der erwartete Fehler  $\Delta T_1^{(\text{Fit})}$  um diesen aber deutlich zunimmt. Dies läßt inakzeptabel hohes Rauschen in den Parameterkarten erwarten.

kommt oder diesen übersteigt. In diesem Fall wird die für den Fit relevante Signaldifferenz sehr stark vom Rauschen beeinflusst und damit auch der bestimmte  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ -Wert. Mit  $2\sigma/S_0 < e^{-T_{\text{RR}}/T_1^{*(\text{MOLLI})}}$  erhält man eine grobe Abschätzung für das Verhältnis

$$\frac{T_1^{*(\text{MOLLI})}}{T_{\text{RR}}} \gtrsim \frac{1}{\ln [SNR/2]} \quad (4.4)$$

bei welchen die IGF-Methode noch vertrauenswürdig sein sollte. Es ist zu erwarten, daß für kleinere  $T_1^{*(\text{MOLLI})}/T_{\text{RR}}$  die Schwankung  $\Delta T_1^{*(\text{MOLLI})}$  der mittels IGF bestimmte Relaxationszeiten stark ansteigt. Dies ist auch in Abbildung 4.3 zu erkennen, wo  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  im linken Bild unter der kritischen Schwelle liegt im rechten Bild aber darüber. In Abb. 4.4 ist dieses Problem ausführlicher dargestellt. Dafür wurden für verschiedene Werte von  $x = T_1/T_{\text{RR}}$  Signalverläufe der Form  $S[j, x, SNR] = 1 - 2(e^{-1/x})^j + \mathcal{N}[0, \sigma]$  simuliert<sup>4</sup>. Dabei sind die  $\mathcal{N}[0, \sigma]$  Gauß-verteilte Zufallszahlen mit Mittelwert null und Standardabweichung  $\sigma = 1/SNR$ . Für jeden Wert von  $x$  und jeden  $SNR$ -Wert wurden 100.000 Kurven erzeugt und gefittet. Man erkennt, eine deutliche  $SNR$ -Abhängigkeit des Fehlers  $\Delta T_1^{(\text{Fit})}$ . Die im rechten Teil von Abb. 4.4 vertikal eingezeichneten Linien entsprechen dabei den in Gl. (4.4) angegebenen Verhältnis  $T_1^{*(\text{MOLLI})}/T_{\text{RR}}$ . Für kleinere Werte beginnt der Fehler  $\Delta T_1^{(\text{Fit})}$  der gefitteten  $T_1$ -Werte deutlich zu steigen. Der Mittelwert  $T_1^{(\text{Fit})}$  zeigt hingegen für alle Verhältnisse nur geringe Abweichungen. Dies bedeutet, daß bei zu kurzen  $T_1$ -Zeiten das Rauschen in Parameterkarten inakzeptabel groß werden kann, insbesondere wenn diese Karten für die Quantifizierung anderer Parameter genutzt werden, bspw. Perfusions- oder *ECV*-Karten.

<sup>4</sup>Für diese Untersuchung ist das Verhältnis von  $T_1^{*(\text{MOLLI})}/T_{\text{RR}}$  entscheidend und die absoluten Größen der Relaxationszeit oder des „Steady-State“-Signals sind von untergeordneter Bedeutung. Um dies zu verdeutlichen wurden  $S_\infty \rightarrow S_0$  und  $T_1^{*(\text{MOLLI})} \rightarrow T_1$  gesetzt.

### 4.1.3 Kombiniertes Algorithmus für kurze und lange $T_1$ -Zeit

Wie im vorherigen Abschnitt beschrieben, hängt die Güte der mittels IGF bestimmten Fitparameter sowohl vom  $SNR$  als auch vom Verhältnis  $T_1^{*(\text{MOLLI})} / T_{\text{RR}}$  ab. Dabei steigt die Unsicherheit der Fitparameter mit sinkendem  $T_1^{*(\text{MOLLI})} / T_{\text{RR}}$ . Ursache dafür ist das schlechte Abtasten der einzelnen Inversionsverläufe auf Grund des Triggerns der MOLLI-Sequenz. Die klassische Methode bietet in diesem Zusammenhang mehr Stabilität, da sie die verschiedenen Transienten zu einem einzigen zusammenfaßt. Der Grund dafür ist, daß während der einzelnen Transienten die Bilder mit leicht versetzten Inversionszeiten gemacht werden. Man kann damit davon ausgehen, daß die effektive Zeitauflösung mit der Kurvenzahl steigt. Bei drei Transienten wie bei der 5(3)3(3)3 MOLLI kann man effektiv mit einem zeitlichen Bildabstand von  $T_{\text{RR}} / 3$  rechnen, während man bei der IGF-Methode einen Bildabstand von  $T_{\text{RR}}$  hat. Damit wird auch für kleine Verhältnisse von  $T_1^{*(\text{MOLLI})} / T_{\text{RR}}$  der Zeitverlauf hinreichend dicht abgetastet werden. Infolge der kurzen  $T_1$ -Zeiten liefert gleichzeitig die Standardmethode auch bei kurzen Wartezeiten zwischen den Transienten gute Ergebnisse. Der Grund ist, daß in diesem Fall die Magnetisierung auch bei kurzen Wartezeiten hinreichend dicht an das thermische Gleichgewicht relaxiert. Es steht also jeweils ein gut funktionierender Algorithmus für kurze und für lange  $T_1$ -Zeiten zur Verfügung. Eine Kombination aus beiden Algorithmen sollte deswegen über die ganze Bandbreite möglicher  $T_1$ -Zeiten hinweg verlässliche Werte liefern. Dabei wird für kurze  $T_1$ -Zeiten die Standard-Methode und für lange  $T_1$ -Zeiten die IGF-Methode verwendet. Es stellt sich damit die Frage, wann von einem auf den anderen Algorithmus gewechselt werden muß. Wie in Abschnitt 4.1.2 angedeutet spielt dabei das  $SNR$  eine entscheidende Rolle. Wäre das Signal rauschfrei, würde die IGF-Methode für alle  $T_1$ -Werte verlässliche Ergebnisse liefern und man könnte ausschließlich diese verwenden.

Es muß also ein Kriterium für den Wechsel zwischen den verschiedenen Auswertemethoden gefunden werden. Wie in Abb. 4.3 und Abb. 4.4 angedeutet, steigt für kleine Verhältnisse von scheinbarer Relaxationszeit zu Samplingpunktabstand ( $T_1^{*(\text{MOLLI})} / T_{\text{RR}}$ ) der Fehler stark an. Es wird damit einen Punkt geben, an welchem die Streuung der mit IGF bestimmten  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ -Werte größer wird als die systematische Abweichung der Standardmethode. In dem Fall kann man argumentieren, daß in den Parameterkarten die systematische Abweichung der Standardmethode gegenüber der großen Streuung der IGF-Methode eine untergeordnete Rolle spielt und man deshalb für die kleinere Streuung die systematische Abweichung akzeptiert. Dieser Idee folgend wird in Anhang B gezeigt, daß für das  $SNR$  der durchgeführten Messungen der Umschaltzeitpunkt bei  $1,5 T_1^{*(\text{MOLLI})} \approx T_{\text{RR}}$  liegt. Für  $1,5 T_1^{*(\text{MOLLI})} \geq T_{\text{RR}}$  wird die IGF-Methode genutzt, während im entgegengesetzten Fall die Standardmethode verwendet wird.

Der sich daraus ergebende schematische Ablauf ist in Abb. 4.5 dargestellt. Als erstes wird dabei die IGF-Methode verwendet, da die Standardmethode die  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ -Werte systematisch unterschätzt. Damit wird sichergestellt, daß durch die Wahl der Fitmethode keine unnötigen systematischen Abweichungen entstehen.

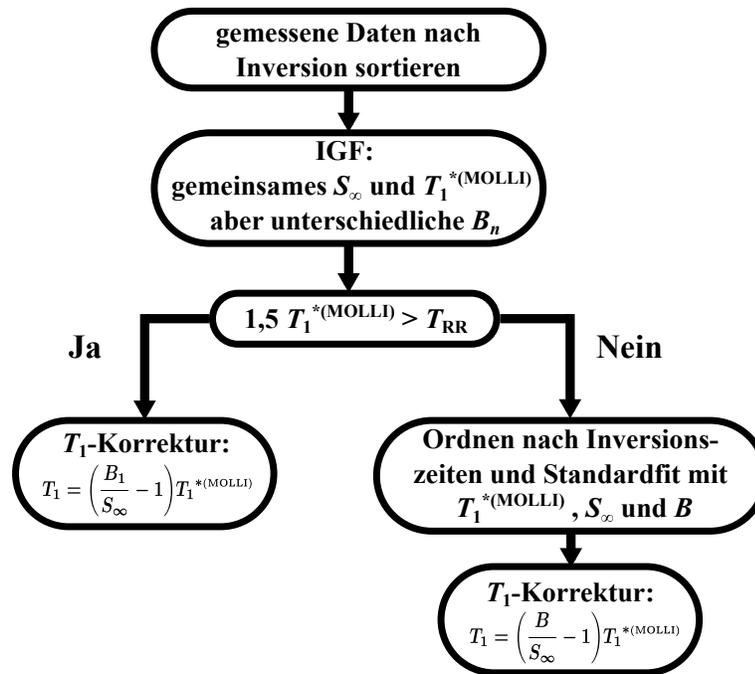


Abbildung 4.5: Schematische Darstellung des kombinierten Algorithmus für kurze und lange  $T_1$ -Zeiten

#### 4.1.4 Experimente

##### Validierung am Phantom

Die Messungen wurden an einem klinischen 1,5 Tesla Magnetresonanztomographen mit einer 32-Kanal „Cardiac-Array“-Spule (Achieva, Philips Healthcare) durchgeführt. Zum Testen der Fitmethode wurden sieben 50 ml Nunc Zentrifugenröhrchen mit 2,5%-tigem Agarosegel gefüllt (Agarose Type I A-6013, Sigma Aldrich) und mit unterschiedlichen Konzentrationen von Gadobutrol (Gadovist, Bayer Healthcare) versetzt. Das Ziel war es, den Bereich der im Experiment erwarteten  $T_1$ -Zeiten zwischen 1700 ms (Blut vor Kontrastmittelgabe) bis 300 ms (Blut und Gewebe nach Kontrastmittelgabe) abzudecken [37, 51, 155, 156]. Außerdem wurde ein  $T_2$ -Bereich um die 60 ms angestrebt [155, 156]. Zur Charakterisierung des Phantoms wurden  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeiten bestimmt.

Die Referenz  $T_1$ -Werte wurden mit Hilfe einer vom Hersteller implementierten Saturation Recovery Gradientenecho Sequenz mit verschiedenen Wartezeiten nach dem Sättigungspuls bestimmt (25, 50, 100, 125, 200, 250, 300, 500, 1000, 1250, 1500, 2000, 2500, 3000, 4000, 5000 ms). Weitere Bildgebungsparameter waren Repetitionszeit: 5020 ms, Echo-Zeit: 2,44 ms, Flipwinkel  $15^\circ$ , Field of View: 250 mm  $\times$  250 mm, Auflösung: 1,6 mm  $\times$  1,9 mm  $\times$  10 mm. Die Ergebnisse der  $T_1$ -Referenzmessungen sind in Tabelle 4.1 zu finden.

Zur Bestimmung der  $T_2$ -Werte wurde eine vom Hersteller implementierte Multi Spin Echo Sequenz mit 32 Echos verwendet. Der Echoabstand betrug 10 ms, so daß sich Echozeiten von 10 - 320 ms ergaben. Weitere Bildgebungsparameter waren Field of

Röhrchen	1	2	3	4	5	6	7
Gd-Konzentration [mmol/L]	0,84	0,33	0,2	0,12	0,07	0,03	0
$T_1^{(SR)}$ in [ms]	206	391	706	920	1213	1588	2266
$\Delta T_1^{(SR)}$ in [ms]	9	14	19	26	36	46	91
$T_2$ in [ms]	42	43	52	51	51	53	53
$\Delta T_2$ in [ms]	3	7	1	2	3	1	1

Tabelle 4.1: Referenz  $T_1$ - und  $T_2$ -Werte für das zur Validierung verwendete Phantom.

View: 370 mm  $\times$  370 mm, Repetitionszeit: 4 s, Flipwinkel (Anregung/Refokussierung): 90°/180°, Auflösung: 1,45 mm  $\times$  1,45 mm  $\times$  8 mm. Die entsprechenden  $T_2$  Referenzwerte finden sich in Abschnitt 4.1. Die gemessenen  $T_1$  und  $T_2$  Werte liegen im gewünschten Parameterbereich und das Phantom wurde für alle Validierungsmessungen verwendet.

Für die MOLLI-Messungen wurde eine vom Hersteller zur Verfügung gestellte Prototypsequenz verwendet, welche ihm Rahmen der vom Hersteller vorgesehenen Einstellmöglichkeiten abgeändert werden konnte. Als Grundtyp wurde eine MOLLI mit drei Transienten gewählt. Dabei wurden nach dem ersten Inversionspuls 5 Bilder, nach dem zweiten bzw. dritten Inversionspuls jeweils 3 Bilder aufgenommen. Damit ergibt sich im Allgemeinen für die verwendete MOLLI-Sequenz das Schema 5(n)3(n)3, wobei n hier für die Anzahl der Herzschläge steht, die zwischen dem letzten Bild und dem nächsten Inversionspuls gewartet wurde. Zum Testen der Fitmethode wurde dieses MOLLI-Schema für verschiedene Wartezeiten ( $n = 0, 1, 2, 3, 4, 10$ ) sowie verschiedene Herzfrequenzen (40, 60, 70, 80, 110 Schläge pro Minute) gemessen. Die Sequenzparameter wurden so gewählt, daß sie mit dem später im Probanden/Patienten verwendeten Parametern übereinstimmen (Field of View: 370 mm  $\times$  370 mm, Flipwinkel: 35°, Repetitionszeit: 2,4 ms, Echozeit: 1,2 ms, Auflösung: 1,9 mm  $\times$  1,9 mm  $\times$  10 mm, Beschleunigungsfaktor der parallelen Bildgebung: 2,3). Für die Inversion wurde ein vom Hersteller implementierter adiabatischer Puls mit der Amplitudenverlauf eines Sekans hyperbolicus gewählt. Alle Messungen wurden sowohl mit der Standardmethode (siehe Gl. (2.42)), der IGF-Methode (siehe Gl. (4.3)) als auch der kombinierten Methode ausgewertet. Es wurde sowohl Mittelwert als auch Standardabweichung bestimmt. Um die Abweichung der mittels MOLLI bestimmten  $T_1$ -Werte von den Referenzwerten zu untersuchen, wurde die relative Abweichung

$$Error = \frac{T_1}{T_1^{(SR)}} - 1 \quad (4.5)$$

sowie der Variationskoeffizient

$$VarK[T_1] = \frac{\Delta T_1}{T_1} \quad (4.6)$$

berechnet.

In Abbildung 4.6 sind die Abweichungen für die verschiedenen mittels MOLLI bestimmten  $T_1$ -Werte im Vergleich zu den Referenzwerten  $T_1^{(SR)}$  in Abhängigkeit von Herzfrequenz und Warteperioden dargestellt. Für kurze Relaxationszeiten ( $T_1^{(SR)} \lesssim 400$

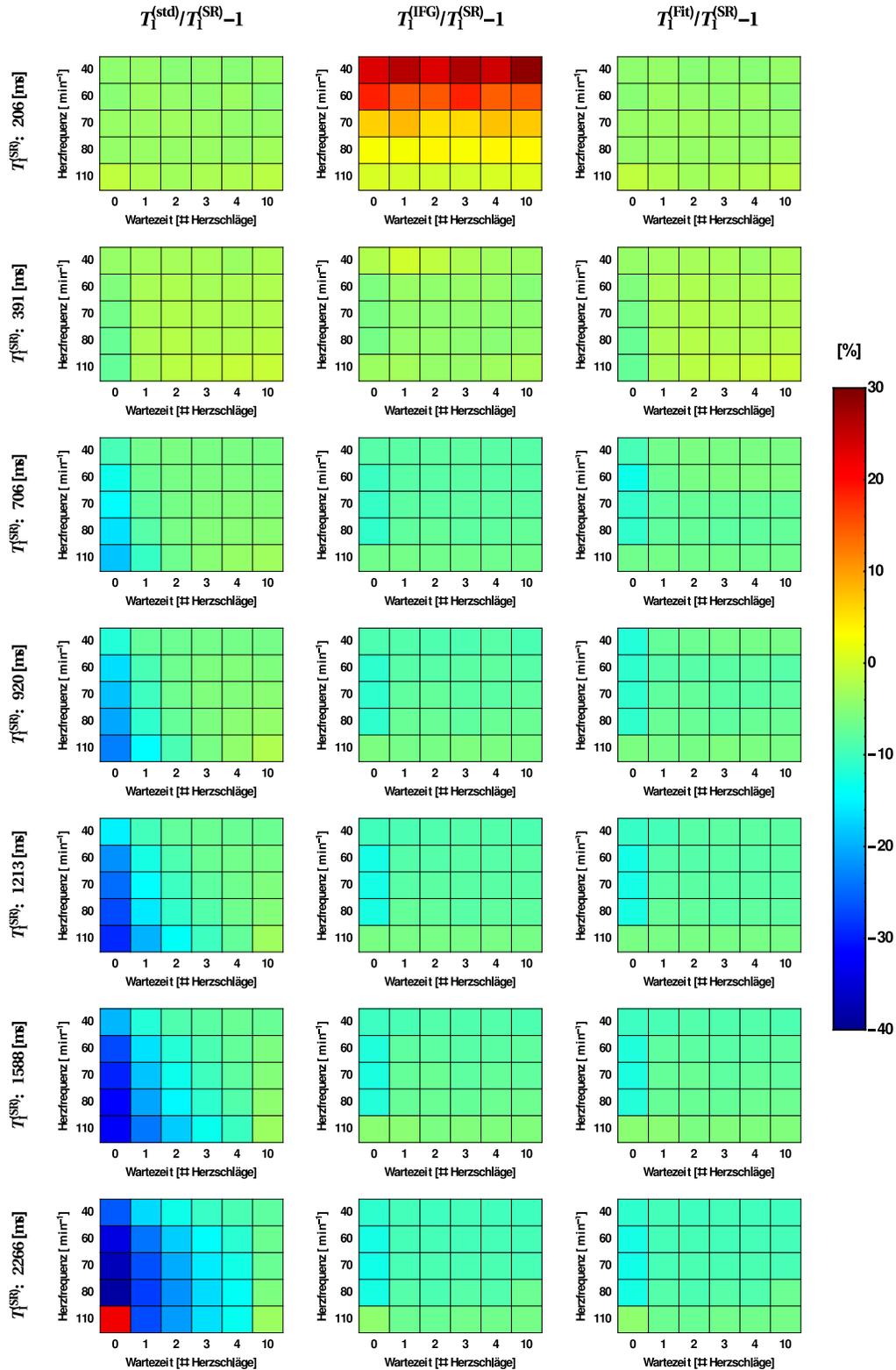


Abbildung 4.6: Relative Abweichung ( $Error$ ) nach Gl. (4.5) der mit Hilfe der 5(n)3(n)3-MOLLI-Sequenz bestimmten  $T_1^{(Fit)}$ -Werte verglichen mit den Referenzwerten  $T_1^{(SR)}$ . Die Abweichungen sind einzeln für die Standard- ( $T_1^{(std)}$  aus Gl. (2.42)) und die IGF-Methode ( $T_1^{(IGF)}$  aus Gl. (4.3)) sowie der kombinierten Methode. Die Abweichungen sind für verschiedene Wartezeiten (in Anzahl von Herzschlägen) sowie der Herzfrequenz (in Herzschlägen pro Minute) dargestellt.

ms) zeigt die Standardmethode (linke Spalte) eine geringe Abweichung der  $T_1$ -Werte. Dies ist zu erwarten, da für kurze Relaxationszeiten die Wartezeiten vor den Inversionspulsen nur eine untergeordnete Rolle spielen. Selbst nach kurzer Wartezeit ist die Magnetisierung bereits wieder im Gleichgewicht. Damit können die verschiedenen Transienten zu einem Signalverlauf kombiniert werden. Nur für eine Warteperiode von null Herzschlägen zeigt sich bei  $T_1^{(\text{SR})} = 391$  ms eine leicht erhöhte Abweichung. In diesem Fall reicht die Zeit vor den Inversionspulsen nicht aus, um vollständig auszurelaxieren. Dieser Effekt wird mit steigender Herzfrequenz stärker, da die Zeit zwischen letztem Bild und folgendem Triggerpunkt für die nächste Inversion abnimmt. Für wachsende Relaxationszeiten nimmt dieser Effekt zu, da die Magnetisierung immer langsamer ins Gleichgewicht zurückkehrt. Dies führt bei langen Relaxationszeiten zu starken Abweichung von 30 - 40% für kurze Wartezeiten. Für die in der Literatur gewählte Wartezeit von 3 Herzschlägen für Messungen ohne Kontrastmittel ergibt sich im Bereich der  $T_1$ -Zeiten von Myokard und Blut etwa eine Abweichung von 5 - 8%. Diese bleibt selbst für 10 Warteperioden erhalten und ist auf eine generelle Problematik der Standardauswertung der MOLLI zurückzuführen (siehe Kapitel 4.3) und in der Literatur beschrieben [52, 62, 157, 158].

Im Gegensatz dazu zeigt die IGF-Methode (mittlere Spalte) für lange Relaxationszeiten ( $T_1^{(\text{SR})} \gtrsim 400$  ms) ein konstantes Verhalten für die verschiedenen Kombinationen aus Warteperioden und Herzfrequenz. Nur für eine Warteperiode von null Herzschlägen ergeben sich größere Abweichungen<sup>5</sup>. Dabei ist die Abweichung besonders für kurze Wartezeiten deutlich geringer als bei der Standardmethode. Auch in diesem Fall gibt es eine konstante Abweichung von etwa 5 - 6 %, welche die gleichen Ursachen wie bei der Standardmethode für lange Warteperioden hat. Für sehr kurze Relaxationszeiten ( $T_1^{(\text{SR})} = 206$  ms) zeigt sich hingegen eine gegenüber der Standardmethode deutlich erhöhte Abweichung vom Referenzwert. Diese ist bei niedriger Herzfrequenz besonders stark ausgeprägt und demonstriert das Problem zu schlechter zeitlicher Abtastung der Transienten, welche die IGF-Methode bei kurzen Relaxationszeiten zeigt. In diesem Fall wird der Fit instabil, was auch der große Variationskoeffizient in Abbildung 4.8 zeigt.

In der rechten Spalte findet man die systematische Abweichung der kombinierten Methode. Es zeigen sich die Vorteile der Kombination beider Auswertemethoden, welche die erhöhten Abweichungen der jeweiligen Methode für bestimmte Kombinationen aus Herzfrequenz, Wartezeit sowie Relaxationszeit umgeht.

Weiterhin zeigt die IGF-Methode eine unerwartet niedrige Variation der Abweichung der  $T_1^{(\text{IGF})}$ -Werte für verschiedene Herzfrequenzen. Dies impliziert, daß die systematische Abweichung von  $T_1^{(\text{std})}$  zu  $T_1^{(\text{SR})}$  primär durch die Wartezeit verursacht wird. Die Änderung der Herzfrequenz wirkt nur indirekt über die Veränderung der Wartezeiten. Abbildung 4.7 zeigt die Abweichung für verschiedene  $T_1$ -Zeiten über die Wartezeit aufgetragen. Man sieht für jede Relaxationszeit einen gut abgrenzbaren glatten Verlauf. Im Limes langer Wartezeiten überlagern sich diese Verläufe. Der Grund liegt darin, daß die Magnetisierung für alle  $T_1$ -Zeiten vor dem nächsten Inversionspuls ausrelaxiert. Es werden in diesem Fall leichte Variationen der Abweichung mit der Herzfrequenz sichtbar, da der Einfluß der Wartezeit nicht mehr die Abweichung dominiert.

<sup>5</sup>Der Grund dafür wird im Zusammenhang mit Abbildung 4.10 genauer beleuchtet.

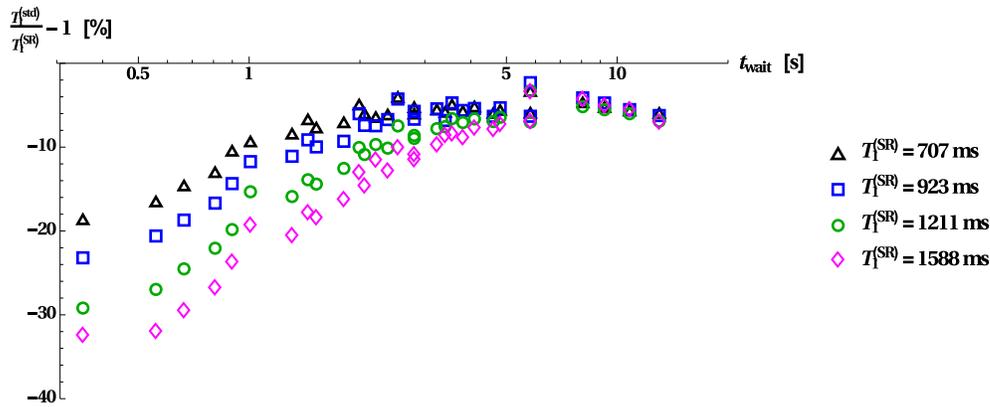


Abbildung 4.7: Darstellung der Abweichung  $T_1^{(\text{std})} / T_1^{(\text{SR})} - 1$  in Abhängigkeit von der logarithmisch aufgetragenen Wartezeit vor den Inversionspulsen. Jede abgebildete  $T_1$ -Zeit für sich zeigt einen gut abgegrenzten einzelnen glatten Verlauf. Dies legt nahe, daß die Wartezeit vor den Inversionspulsen die Abweichung in  $T_1$  dominiert, während die Herzfrequenz eine untergeordnete Rolle spielt.

In Abbildung 4.8 ist der Variationskoeffizient  $\text{Var}K[T_1]$  dargestellt. Wie erwartet zeigt die Standardmethode einen niedrigeren Variationskoeffizienten als die IGF-Methode. Die einzige Ausnahme bildet der Wert für  $T_1^{(\text{SR})} = 2266$  ms, Herzfrequenz  $40 \text{ min}^{-1}$  und einer Warteperiode von null Herzschlägen. In diesem Fall weichen die einzelnen Transienten sehr stark voneinander ab. Es ist davon auszugehen, daß für diese Parameter der Fit abhängig vom Rauschen nicht immer stabil funktioniert und damit große Schwankungen in den  $T_1^{(\text{std})}$ -Werten auftreten.

Weiterhin zeigt sowohl die Standard- als auch die IGF-Methode das erwartete Ansteigen des Variationskoeffizienten mit sinkendem  $T_1^{(\text{SR})}$ . Dabei steigt der Variationskoeffizient der IGF-Methode für die kürzesten  $T_1^{(\text{SR})}$ -Werte und den niedrigsten Herzfrequenzen besonders stark an. Dies läßt sich mit Gl. (4.4) begründen. In den Messungen ergab sich ein  $\text{SNR}$  von etwa 55 - 70. Damit liegen für die gegebenen Herzfrequenzen die kritischen  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ -Werte bei 422 ms ( $40 \text{ min}^{-1}$ ), 281 ms ( $60 \text{ min}^{-1}$ ), 241 ms ( $70 \text{ min}^{-1}$ ), 212 ms ( $80 \text{ min}^{-1}$ ), 153 ms ( $110 \text{ min}^{-1}$ ). Betrachtet man die Variationskoeffizienten in Abbildung 4.8 für  $T_1^{(\text{SR})} = 206$  ms, bestätigt sich dieses Verhalten. Nur für eine Herzfrequenz von  $110 \text{ min}^{-1}$ , liegt der zu  $T_1^{(\text{SR})} = 206$  ms gehörende  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ -Wert über der kritischen Schwelle aus Gl. (4.4). Für alle anderen Herzfrequenzen liegt  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  Wert darunter, was die deutlich erhöhten Variationskoeffizienten erklärt.

Weiterhin zeigt die kombinierte Fitmethode für einige Parameter einen im Vergleich zu Standard- und IGF-Methode leicht erhöhten Variationskoeffizienten (siehe bspw.  $T_1^{(\text{SR})} = 1213$  ms, Herzfrequenz =  $40 \text{ min}^{-1}$ , Wartezeit null Herzschläge oder bei  $T_1^{(\text{SR})} = 706$  ms, Herzfrequenz =  $70 \text{ min}^{-1}$ , Wartezeit null Herzschläge). Bei diesen Parameterkombinationen gilt  $T_1^{*(\text{MOLLI})} \approx 1,5 T_{\text{RR}}$ . Damit wird je nach Rauschen wird entweder nach Standard- oder nach IGF-Methode gefittet. Da am Umschalt punkt die systematische Abweichung der Standardmethode und statistischer Fehler der IGF-Methode etwa gleich sind, ist ein leichter Unterschied des Mittelwertes zwischen beiden

Methoden zu erwarten. Dies führt zwangsläufig zu einer erhöhten Streuung der  $T_1^{(\text{Fit})}$ -Werte und damit zu einem höheren Variationskoeffizienten.

Um das Verhalten am Umschaltpunkt genauer zu betrachten, wurde die Differenz zwischen der IGF- und der Standardmethode untersucht. Dafür wurde pixelweise die Differenz  $T_1^{(\text{IGF})} - T_1^{(\text{std})}$  berechnet und anschließend Mittelwert und Standardabweichung für diese gebildet. Die Ergebnisse finden sich in Abb. 4.9. Bei einer Warteperiode von einem Herzschlag (linke Spalte) zeigt der Mittelwert von  $T_1^{(\text{IGF})} - T_1^{(\text{std})}$  für  $T_1^{*(\text{MOLLI})} > 1,5 T_{\text{RR}}$  eine systematische Unterschätzung von  $T_1^{(\text{std})}$  gegenüber  $T_1^{(\text{IGF})}$ . Am Umschaltpunkt verschwindet die Differenz nahezu um für  $T_1^{*(\text{MOLLI})} < 1,5 T_{\text{RR}}$  (grau hinterlegter Bereich) in eine Überschätzung von  $T_1^{(\text{std})}$  gegenüber  $T_1^{(\text{IGF})}$  überzugehen. Für sehr kleine  $T_1^{(\text{SR})}$ -Zeiten kommt es dann wieder zu einer Unterschätzung. Dies ist aber mit den Fitproblemen der IGF-Methode erklärbar (siehe Abb. 4.6 und zugehöriger Abschnitt).

Hingegen zeigt sich am Umschaltpunkt für andere Wartezeiten (rechte Spalte) ein deutlich anderes Ergebnis. Wird kein zusätzlicher Herzschlag vor der nächsten Inversion erwartet, müßte man den Wartepunkt zu kleineren  $T_1^{(\text{SR})}$ -Zeiten hin verschieben (interpolierter Übergang der Unterschätzung von  $T_1^{(\text{std})}$  in eine Überschätzung). Dies ist verständlich, da eine kurze Wartezeit weniger Zeit zum Ausrelaxieren vor dem nächsten Inversionspuls bedeutet und damit erst bei kurzen  $T_1^{(\text{SR})}$ -Zeiten die Standardmethode eine hinreichend kleine systematische Abweichung zeigt. Für längere Wartezeiten hingegen, könnte man bereits bei deutlich längeren  $T_1^{(\text{SR})}$  die Standardmethode verwenden, da die Magnetisierung in diesen Fall durch längeres relaxieren bereits näher am thermische Gleichgewicht ist. So sieht man, daß für die ursprüngliche MOLLI-Sequenz mit drei Warteperioden, der Umschaltpunkt im Bereich von  $T_1^{(\text{SR})} \approx 1200$  ms liegt, was in etwa an der erwarteten Obergrenze der  $T_1$ -Zeiten im Myokard entspricht [51, 155, 156], was diese Wahl der Wartezeit motiviert.

In Abbildung 4.6 zeigen sich an einigen Stellen unerwartete starke Abweichungen der Standard- bzw. IGF- in den entsprechenden Gültigkeitsbereichen und entsprechend auch in der kombinierten Methode. Diese Abweichungen werden in Abbildung 4.10 untersucht. Dort sind die Abweichungen der einzelnen Fitparameter gegen den jeweiligen Wert für eine Warteperiode von 10 Herzschlägen aufgetragen. Dieser dient als Referenzwert, da dort der Einfluß unvollständiger Relaxation vernachlässigbar ist. Man sieht für den Großteil der Kombinationen nur minimale Abweichungen zum Referenzwert. Eine deutliche Ausnahme bilden die  $S_0$ -Werte. Hier zeigt sich eine deutliche Abweichung (Unterschätzung von etwa 3 - 5%) des  $S_0$ -Wertes gegenüber dem Referenzwert. Dieser korrespondiert zu einer höheren Unterschätzung der  $T_1^{(\text{Fit})}$ -Werte (siehe Abbildung 4.6). Diese kann somit auf eine unzureichende Güte der Inversion im ersten Transienten zurückgeführt werden. Ebenso findet sich für  $T_1^{(\text{SR})} = 391$  ms bei einer Warteperiode von null Herzschlägen eine deutliche Unterschätzung der  $T_1^*$ -Werte, welche auf eine unvollständige Relaxation vor den Inversionspulsen zurückzuführen ist. Dies impliziert das für ein sicheres vollständiges Ausrelaxieren im relevanten  $T_1$ -Bereich für die Standardmethode mindestens eine Warteperiode von einem Herzschlag notwendig ist. Weiterhin erkennt man für die Kombination von  $T_1^{(\text{SR})} = 206$  ms, Herzfrequenz =  $110 \text{ min}^{-1}$  und einer Warteperiode von null Herzschlägen sowohl für  $T_1^*$  also auch für  $S_0$  eine ähnlich große Abweichung (Unterschätzung bei  $T_1^*$  und Überschätzung bei  $S_0$ ).

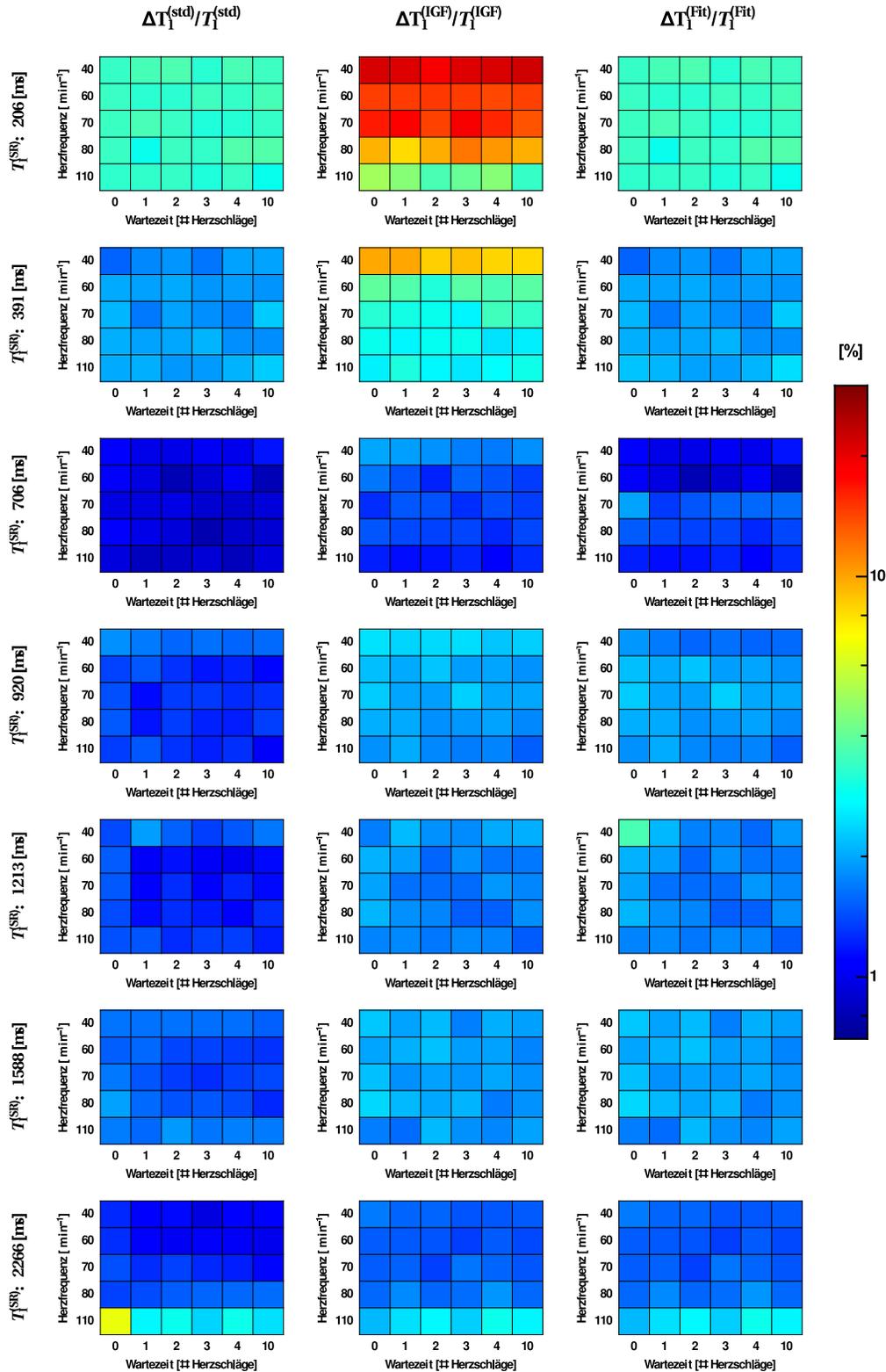


Abbildung 4.8: Logarithmisch skalierte Darstellung des Variationskoeffizient  $VarK$  der verschiedenen Fitmethoden für unterschiedliche Wartezeiten (in Anzahl von Herzschlägen) und Herzfrequenzen (in Herzschlägen pro Minute) gemessen für eine  $5(n)3(n)3$ -MOLLI-Sequenz. Die Standardmethode ist in der linken, die IGF-Methode in der mittleren und die kombinierte Methode in der rechten Spalte zu finden.

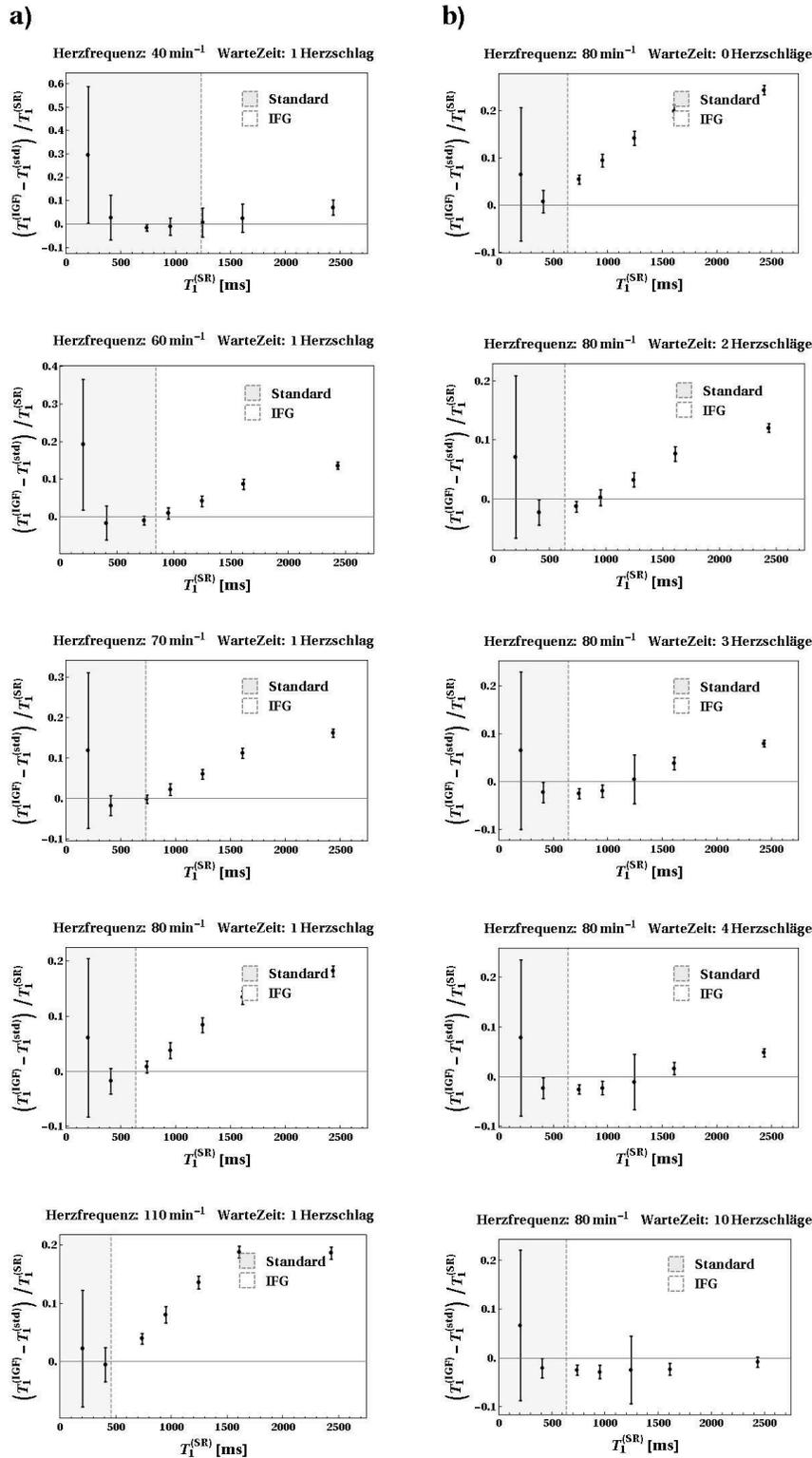


Abbildung 4.9: Darstellung der Differenz zwischen Standard- und IGF-Methode  $T_1^{(\text{IGF})} - T_1^{(\text{std})}$  für **a)** verschiedene Herzfrequenzen bei gleichbleibender Warteperiode von einem Herzschlag und **b)** verschiedenen Warteperioden bei gleichbleibender Herzfrequenz von  $80 \text{ min}^{-1}$  für die 5(n)3(n)3-MOLLI-Sequenz. Der in grau hinterlegte Bereich ist mittels Standardmethode gefittet.

Diese heben sich bei der Berechnung von  $T_1^{(\text{Fit})}$  nach Gl. (2.42) wieder auf, so daß dort keine Abweichungen zu finden sind (siehe Abbildung 4.6).

### Validierung am Probanden

An einem gesunden 34-jährigen männlichen Probanden wurde die 5(n)3(n)3 MOLLI für die Wartezeiten  $n=0,1,2,3,4$  getestet. Es wurde das gleiche Gerät sowie die gleichen Sequenzparameter wie in den Phantomexperimenten verwendet. Der Herzschlag wurde über ein MR-kompatibles Pulsoximeter abgegriffen und zur Triggerung der Sequenz genutzt. Die Dauer eines Herzschlages über die Messungen hinweg lag bei durchschnittlich 889 ms. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.11 dargestellt. Die kombinierte Fitmethode liefert über alle Wartezeiten hinweg vergleichbare  $T_1^{(\text{Fit})}$ -Werte. Die Standardmethode hingegen zeigt eine deutliche Unterschätzung bei kurzen Wartezeiten, wie sie bei unvollständiger Relaxation erwartet wird (siehe auch B.1). Erst ab einer Wartezeit von 2-3 Herzschlägen zeigen beide Auswertemethoden vergleichbare  $T_1$ -Werte im Herzmuskel. Die mit der kombinierten Methode bestimmten  $T_1^{(\text{Fit})}$ -Werte zeigen auch bei einer Wartezeit von null Herzschlägen keine besondere Abweichung. Dies bestätigt die Vermutung, daß es sich bei den erhöhten Abweichungen im Phantomexperiment tatsächlich um Probleme mit der Inversion handelt. Dies bedeutet, daß sobald die IGF-Methode genutzt wird (Myokard und Blut vor Kontrastmittelgabe), keine zusätzliche Wartezeit vor den folgenden Inversionen notwendig ist. Auch für Blut gilt, daß das mit der kombinierten Methode bestimmte  $T_1^{(\text{Fit})}$  für alle Wartezeiten vergleichbar ist. Auch hier zeigen die  $T_1^{(\text{std})}$ -Werte für kurze Wartezeiten eine deutlich Unterschätzung. Aufgrund der längeren  $T_1$  in Blut besteht auch bei längeren Wartezeiten eine leichte Unterschätzung.

### Folgerungen aus den Validierungsexperimenten

Die Phantomexperimente zeigen, daß die kombinierte Fitmethode die Vorteile von Standard- und IGF-Methode verbindet. Dies wird am Umschaltpunkt mit einer erhöhten Standardabweichung sowie einem leichten Sprung in  $T_1^{(\text{Fit})}$  erkaufte. Auf Karten übertragen zeigt sich dies in einem leicht erhöhten Rauschlevel für diesen  $T_1$ -Bereich. Zusätzlich zeigen die Phantomexperimente, daß gerade bei langen  $T_1$ -Zeiten, die mittels IGF-Methode bestimmten  $T_1^{(\text{IGF})}$ -Werte den eigentlichen Wert deutlich unterschätzen. Dieses Problem tritt auch bei der Standardmethode für lange Wartezeiten auf. Es ist grundsätzlicher Natur und in der Art der Korrektur der  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ -Zeiten auf die  $T_1$ -Zeiten bedingt. In Abschnitt 4.3.4 wird dies noch einmal aufgegriffen.

Weiterhin zeigt sich, daß auch bei kurzen  $T_1$ -Zeiten (etwa 300-400 ms nach Kontrastmittelgabe) für die Verwendung der Standardmethode eine Wartezeit von einem Herzschlag eingehalten werden sollte. Dadurch wird auch für schnellen Herzschlag (kurzes  $T_{\text{RR}}$ ) eine ausreichende Rückkehr der Magnetisierung ins Gleichgewicht vor der nächsten Inversion garantiert, was eine stabile  $T_1$ -Bestimmung ermöglicht. Für lange  $T_1$ -Zeiten ist dies aufgrund der verwendeten IGF-Methode nicht notwendig. In diesem Fall könnte auch ohne zusätzliche Wartezeiten zwischen den Inversionen gemessen werden.

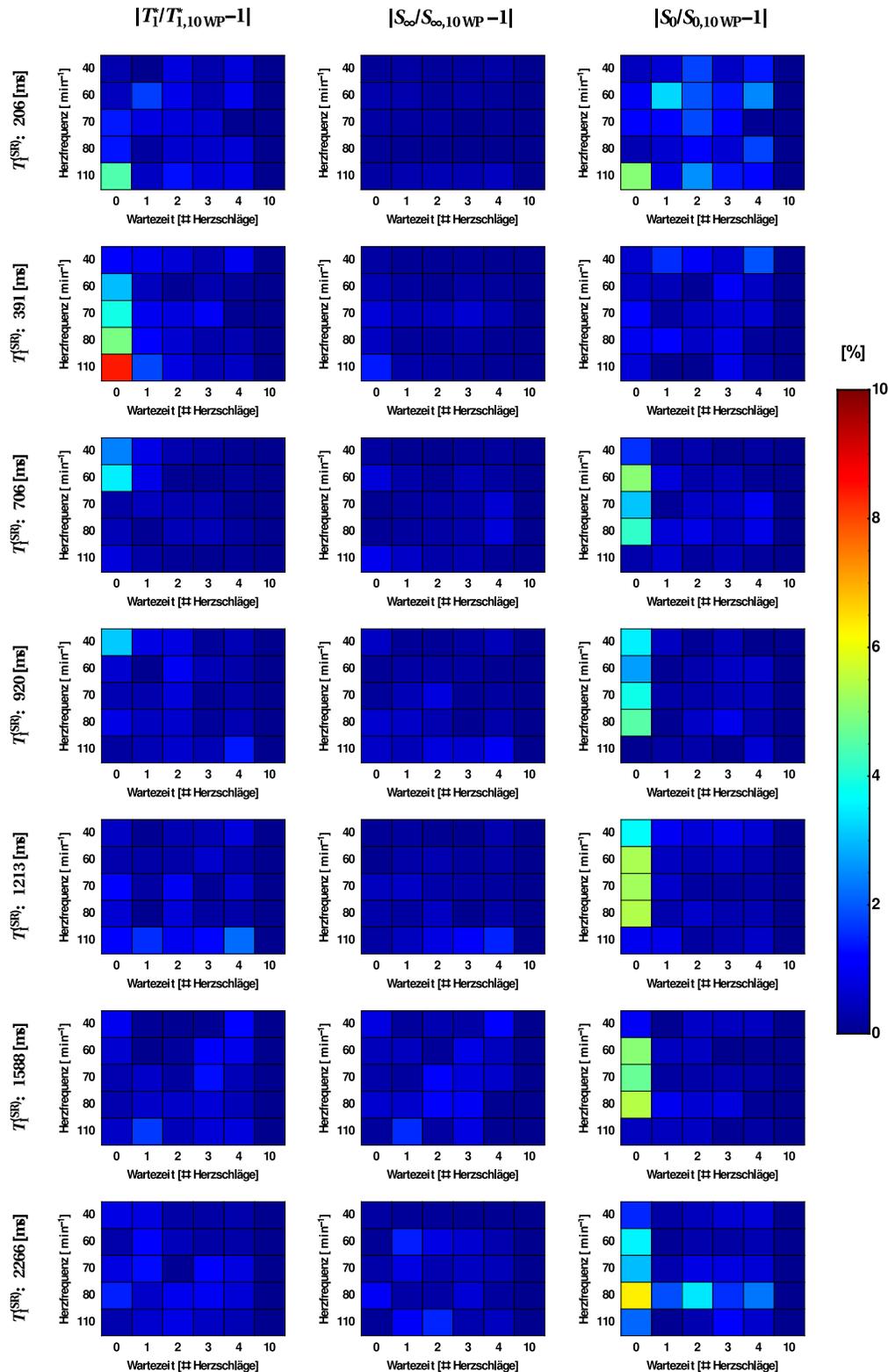


Abbildung 4.10: Darstellung des Betrages der Abweichung der einzelnen Fitparameter bezogen auf den jeweiligen Referenzwert bei 10 Herzschlägen Wartezeit für die kombinierte Fitmethode. Die Abweichung wird in Abhängigkeit von Herzfrequenz und Wartezeit für eine 5(n)3(n)3-MOLLI-Sequenz dargestellt. Man erkennt, daß für alle Fälle  $S_\infty$  ohne deutliche Abweichungen bestimmt wird. Hingegen zeigen sich bei  $T_1^*$  und  $S_0$  Abweichungen, welche sich auch in  $T_1^{(\text{Fit})}$  in Abbildung 4.6 wiederfinden.

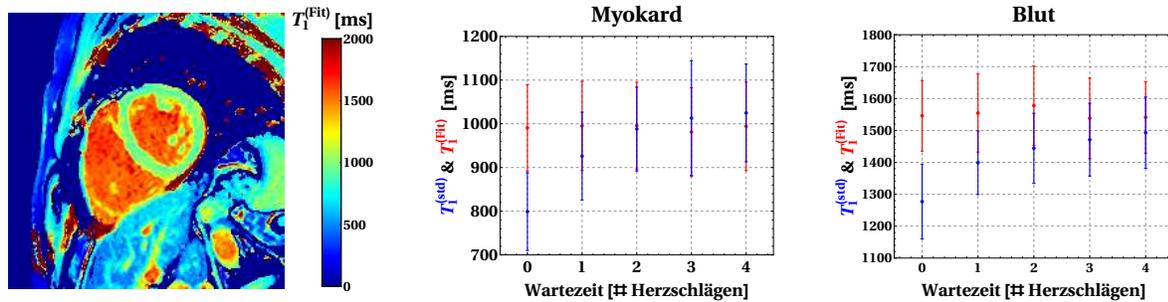


Abbildung 4.11: Resultate der Validierung am Probanden. Links ist eine beispielhafte  $T_1$ -Karte des Herzens im Kurzachsenschnitt zu sehen. In der Mitte und rechts sind die longitudinalen Relaxationszeiten (rot:  $T_1^{(\text{Fit})}$ , blau:  $T_1^{(\text{std})}$ ) von Myokard und Blut für verschiedene Wartezeiten dargestellt.

Eine Anforderung an eine für den klinischen Alltag bestimmte Sequenz war, daß diese sowohl vor als auch nach Gabe von  $T_1$ -verkürzendem Kontrastmittel genutzt werden kann. Dies wurde gewünscht um den Arbeitsablauf soweit wie möglich zu vereinfachen. Dies führte zu einer MOLLI-Variante mit einer Warteperiode von einem Herzschlag und 3 Transienten. Um auch eine hinreichend gute Abdeckung des Relaxationsverlaufes im Blut zu bekommen, werden für den längsten Transienten 5 Herzschläge gewählt. Auf Grund der Implementation des Herstellers mußten die verbleibenden Transienten die gleiche Länge besitzen. Dabei waren 3 Herzschläge von der Meßzeit her noch vertretbar. Da bei den Patienten Probleme mit der Atmung erwartet wurden, wurde im Gegensatz zur Originalversion zuerst der längste Transient gemessen. Damit wurden auch lange Inversionszeiten gewährleistet, falls der Patient den Atem nicht lang genug anhalten kann und damit die letzten Daten aufgrund von Atembewegung verworfen werden müßten. Dies führte schließlich zur Verwendung des 5(1)3(1)3-Schemas. Dies verkürzt gegenüber der ursprünglich vorgestellten Variante 3(3)3(3)5 [51] die Meßdauer um vier Herzschläge ( $\approx 23\%$ ).

### Patiententests

Die aufgeführten Messungen wurden in Übereinstimmung mit europäischen und lokalen Richtlinien durchgeführt. Alle Teilnehmer gaben ihre schriftliche Zustimmung und es lag ein positives Votum der Ethikkommission der Universitätsklinik Würzburg vor (75/13).

An einer Gruppe von 5 Personen wurden MOLLI-Sequenzen 5(n)3(n)3 mit  $n = 1, 3$  getestet. Dabei stellt die Vergleichssequenz ( $n=3$ ) die Variation der Originalsequenz dar, die den langen Transienten zuerst mißt. Dabei wurden die Bildgebungsparameter aus den Validierungsexperimenten übernommen. Die Patienten waren zwischen 24 und 65 Jahren alt. Bei allen Patienten wurden beide MOLLI-Varianten vor und nach Gabe von Gadovist (Gadobutrol, Bayer Healthcare, Deutschland), einem  $T_1$ -verkürzenden Kontrastmittel, gemessen. Die Ergebnisse sind in den Abbildungen 4.12 und 4.14 dargestellt.

In der oberen Reihe von Abbildung 4.12 sind die mittleren  $T_1^{(\text{Fit})}$  und  $T_1^{(\text{std})}$ -Werte für

Myokard und Blut dargestellt. Im Myokard stimmen die  $T_1^{(\text{Fit})}$ -Werte für beide Wartezeiten gut überein. Auch im Blut zeigen sich in diesem Fall bis auf Patient 3 und Patient 5 nur geringe Abweichungen. Im Gegensatz dazu zeigen die mit der Standardmethode ausgewerteten Daten in beiden Fällen größere Abweichungen der  $T_1^{(\text{std})}$ -Werte zwischen einem und 3 Herzschlägen Wartezeit. Zusätzlich stimmen im Myokard die  $T_1^{(\text{std})}$ -Werte für 3 Herzschläge Wartezeit gut mit den Werten der kombinierten Fitmethode überein. Wie erwartet, wird  $T_1^{(\text{std})}$  für einen Herzschlag Wartezeit im Myokard unterschätzt. Für Blut hingegen, unterschätzen die  $T_1^{(\text{std})}$ -Werte sowohl für die kurze als auch die lange Wartezeit den  $T_1$ -Wert. Dabei ist die Unterschätzung für kurze Wartezeiten größer.

In der unteren Reihe von Abbildung 4.12 sind für  $T_1^{(\text{Fit})}$  und  $T_1^{(\text{std})}$  deren Differenzen zwischen den verschiedenen Wartezeiten über die mittlere Dauer des Herzschlages  $\overline{T_{\text{RR}}}$  aufgetragen. Man sieht, daß unabhängig von der Wartezeit für alle Patienten im Myokard die relative  $T_1^{(\text{Fit})}$ -Differenz  $\lesssim 1\%$  beträgt. Die relative  $T_1^{(\text{std})}$ -Differenz liegt hingegen deutlich höher ( $> 5\%$ ). Zusätzlich beobachtet man einen Trend zu wachsenden Differenzen für kurze  $\overline{T_{\text{RR}}}$ . Dieser Trend ist auch im Blut zu sehen, sowohl für  $T_1^{(\text{std})}$  als auch  $T_1^{(\text{Fit})}$ . Dabei zeigt sich, daß für  $\overline{T_{\text{RR}}} > 800$  ms auch im Blut die relative Differenz zwischen den verschiedenen Wartezeiten  $\Delta T_1^{(\text{Fit})} / \overline{T_1^{(\text{Fit})}} \lesssim 1\%$  ist. Erst bei kürzeren  $\overline{T_{\text{RR}}}$  zeigt sich ein Trend zu höheren Abweichungen mit wachsender Herzfrequenz. Dabei liegen die Abweichungen bei den beobachteten Herzfrequenzen im Bereich von  $\lesssim 3\%$ . Die Abweichungen der Standardmethode zeigen ein ähnliches Verhalten wie im Myokard, wobei die relative Abweichung für beide zwischen 3 und 12% mit leicht geringerer Abweichung im Blut liegt. Dieses Verhalten ist für die Standardmethode im Einklang mit den Phantomexperimenten (siehe Abbildung 4.7).

Der Grund für den Trend der kombinierten Methode ( $T_1^{(\text{Fit})}$ ) zu wachsenden Abweichungen für kürzeren  $T_{\text{RR}}$  ist in Abbildung 4.13 skizziert. Dabei ist der Signalverlauf über 4 Herzschläge (entspricht der Zeitspanne zwischen ersten und fünften Bild) abgebildet. Die durchgezogene rote Linie entspricht in etwa dem längsten und die gestrichelte blaue Linie dem kürzesten  $\overline{T_{\text{RR}}}$  der Patientenmessungen. Man sieht, daß das Signal im Myokard für beide Herzfrequenzen fast vollständig das „Steady-State“-Signal erreicht. Somit wird der Verlauf über den gesamten dynamischen Bereich abgetastet. Für Blut hingegen, zeigt sich, daß für lange  $T_{\text{RR}}$  die Abweichung vom Gleichgewichtssignal<sup>6</sup> relativ gering  $\approx 10\%$  ( $\approx 5\%$  des Dynamikbereichs) ist, während für das kürzeste  $T_{\text{RR}}$  etwa  $\approx 40\%$  ( $\approx 20\%$  des Dynamikbereichs) Abweichung vorliegt und damit die Abtastung des Relaxationsverlaufs noch unvollständig ist. Dadurch kann es aufgrund des Meßrauschens zu Fehlern in der Bestimmung von  $T_1^{(\text{Fit})}$  kommen. Außerdem bedeutet dies, daß bei zu kurzen Wartezeiten, die Zeit zwischen zwei Inversionspulsen kürzer als fünfmal die longitudinale Relaxationszeit von Blut sein kann und somit keine vollständige Relaxation des Blutes stattfindet. Dieser Effekt nimmt ebenfalls für wachsende  $T_{\text{RR}}$  ab und kann den Trend hin zu kleineren Abweichungen zwischen den Wartezeiten für die Standardmethode in Blut erklären.

<sup>6</sup>Da das Blut bei jedem Herzschlag zu großen Teilen in den Herzkammern ausgetauscht wird, ist der Einfluß der Bildgebung stark unterdrückt und die Relaxation kann weitgehend ungestört erfolgen. Dies liegt daran, daß das Blut welches neu in die Herzkammer einfließt, keine RF-Pulse der Bildgebung erfahren hat. Damit relaxiert das Blut im Gegensatz zum Myokard gegen den Gleichgewichtswert und es gilt für Blut  $T_1^{*(\text{MOLLI})} \approx T_1$ .

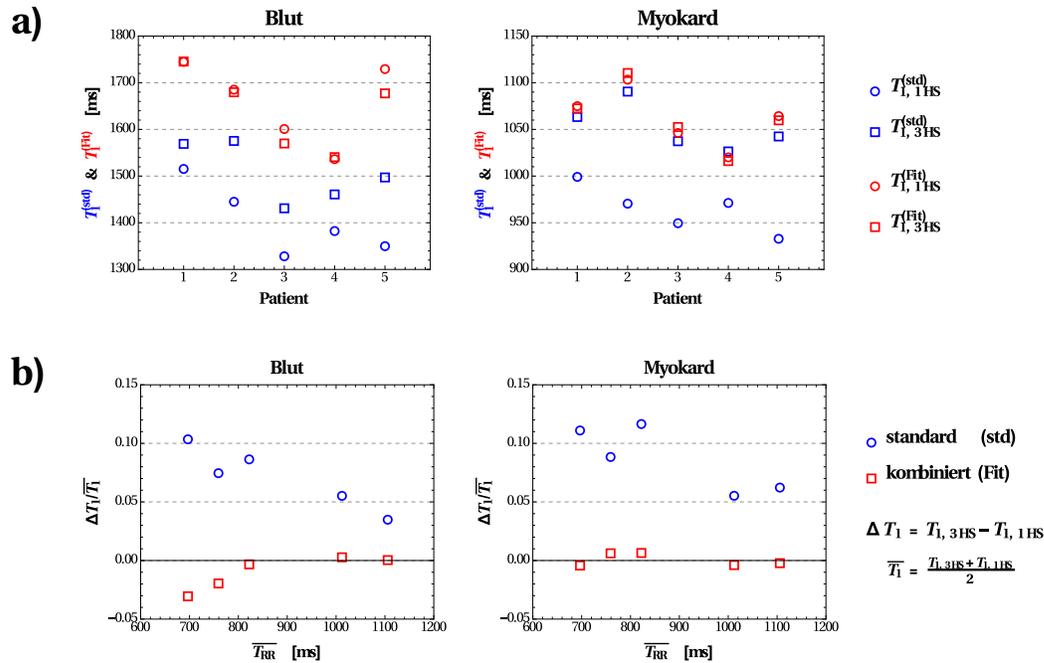


Abbildung 4.12: Ergebnisse der Patiententest vor der Verabreichung des Kontrastmittels. **Links** sind dabei die mittleren Werte im Blut und **rechts** die mittleren Werte im Myokard abgebildet. **a)** Darstellung der mittleren  $T_1^{(Fit)}$  und  $T_1^{(std)}$ -Werte für die beiden Wartezeiten von einem und drei Herzschlägen. Die Werte sind für die einzelnen Patienten aufgeschlüsselt. **b)** zeigt die relativen Differenzen der Relaxationszeiten für die unterschiedlichen Wartezeiten sowohl für die Standard- als auch die kombinierte Methode. Die Werte sind hier über die mittlere Dauer eines Herzschlages  $\bar{T}_{RR}$  aufgetragen.

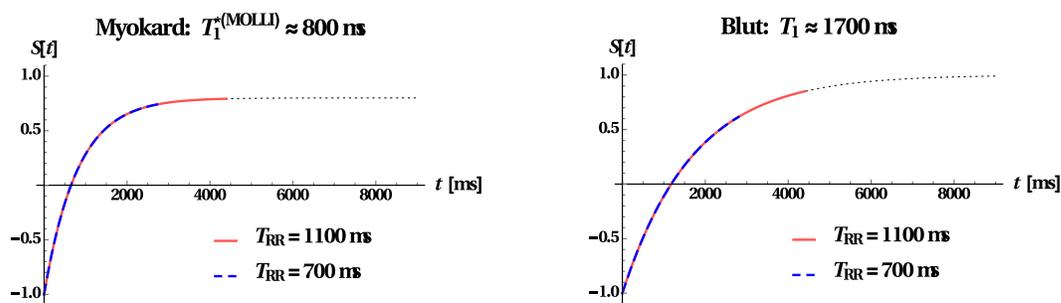


Abbildung 4.13: Graphische Darstellung des Einflusses von kurzen  $\bar{T}_{RR}$  auf  $T_1^{(Fit)}$  des Blutes. Im Myokard (**links**) erreicht das Signal für alle  $T_{RR}$  fast den „Steady-State“-Wert und der Signalverlauf wird fast vollständig abgetastet. Für Blut (**rechts**) hingegen zeigt sich am Ende der Aufnahme eine starke Abweichung des Signals vom Gleichgewichtswert. Damit ist der Signalverlauf nur unvollständig abgetastet, was zu Fehlern bei der  $T_1$ -Bestimmung führt.

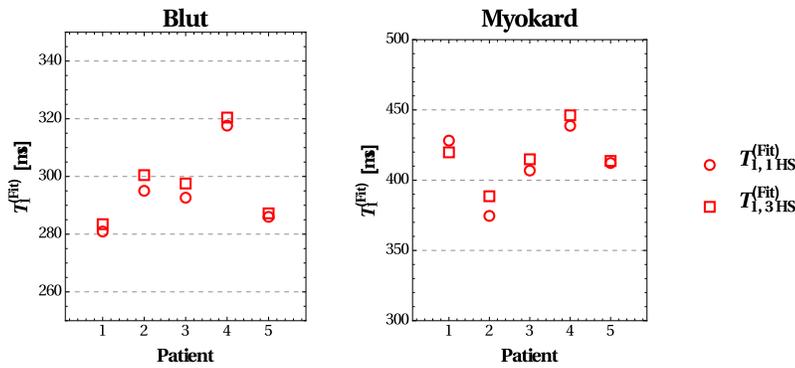


Abbildung 4.14: Graphische Darstellung der Ergebnisse, der  $T_1$ -Messung nach Kontrastmittelgabe. **Links** sind dabei die mittleren Werte im Blut und **rechts** die mittleren Werte im Myokard abgebildet.

In Abbildung 4.14 sind die Ergebnisse nach Kontrastmittelgabe dargestellt. In diesem Fall ist im Mittel selbst für die längsten Relaxationszeiten ( $T_1^{(\text{Fit})} \lesssim 450$  ms) und die schnellsten Herzfrequenzen ( $T_{\text{RR}} \gtrsim 700$  ms) das  $1,5 T_1^{(\text{Fit})} < T_{\text{RR}}$ . Damit kommt im kombinierten Fit vorwiegend die Standardmethode zum Einsatz ( $T_1^{(\text{Fit})} \approx T_1^{(\text{std})}$ ). Weiterhin zeigen sich, sowohl für das Blut als auch für das Myokard nur kleine Abweichungen zwischen einem und drei Herzschlägen Wartezeit, so daß in diesem Fall eine Verkürzung der Wartezeit möglich wäre.

Zusammenfassend, bestätigen die Ergebnisse der Patientenvalidierung die Erkenntnisse aus den Phantom- und Probandenexperimenten und demonstrieren die Anwendbarkeit der kombinierten Fitmethode zur Verkürzung der Meßzeit.

#### 4.1.5 Abschließende Bemerkungen

Der in diesem Abschnitt vorgestellte Algorithmus stellt eine Kombination einer Fitroutine für lange (IGF) und einer Fitroutine für kurze  $T_1$ -Zeiten (Standard) dar. Diese werden abhängig vom  $SNR$  bei entsprechenden Verhältnissen von inverser Herzfrequenz ( $T_{\text{RR}}$ ) zu scheinbaren Relaxationszeit  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  gewechselt um die jeweiligen Vorteile bestmöglich auszuspielen zu können. Dabei muß bemerkt werden, daß der Wahl des Umschaltkriteriums ein gewisser Grad an Freiheit beigemessen werden kann. In dieser Arbeit wurde die Gleichheit von systematischer Abweichung der Standardmethode und rauschinduziertem statistischen Fehler der IGF-Methode gewählt. So kann diese vorausgesetzte Gleichheit beispielsweise mit einem beliebigen Faktor skaliert werden. Man könnte alternativ fordern, daß der statistische Fehler doppelt so groß sein muß wie die systematische Abweichung, um Sprünge in den Erwartungswerten von  $T_1^{(\text{Fit})}$  über ROIs zu reduzieren. Die genaue Wahl eines solchen Skalierungsfaktors muß im Einzelfall an die notwendigen Anforderungen angepaßt werden. Auch gänzlich andere Kriterien für den Wechsel der Fitmethode wären denkbar, wurden hier aber nicht untersucht.

Eine solche adaptive Fitroutine für MOLLI-Daten wurde bereits vorher in der Literatur beschrieben. So gibt es Ähnlichkeiten mit der ShMOLLI Sequenz nach dem

Schema 5(1)1(1)1 [52]. Bei deren Auswertung werden im ersten Durchlauf nur die Daten des ersten Transienten gefittet. Unterschreitet die so bestimmte Relaxationszeit die Schwelle von  $T_1 < T_{RR}$ , werden die ersten beiden Transienten zu einem Zeitverlauf kombiniert und gefittet. Gilt dann für die ermittelte Relaxationszeit  $T_1 < 0,4 T_{RR}$ , werden in einem letzten Durchlauf alle Transienten kombiniert um eine möglichst dichte Abtastung am Anfang des Zeitverlaufs zu erhalten. Dieses entspricht im Grund dem Verwenden der Standardmethode bei kurzen Zeitverläufen wo die verschiedenen Transienten zu einem Zeitverlauf zusammengefaßt werden. Für lange Zeiten hingegen gibt es kein analoges Vorgehen wie bei der IGF-Methode, so daß nur der erste Transient, für den eine möglichst vollständige Inversion garantiert werden kann, genutzt wird. Aus diesem Grund reicht es aus, jeweils nur ein Bild in den nachfolgenden Transienten aufzunehmen, da diese die wichtigsten Punkte für kurze  $T_1$ -Zeiten darstellen, siehe Abbildung B.2. Somit kann man den hier vorgestellten Algorithmus als Erweiterung der ShMOLLI auffassen, bei dem auch für lange Relaxationszeiten alle Transienten mit mehr als einem Bild zur Bestimmung von  $T_1$  herangezogen werden.

Ein wesentlicher Unterschied zur ShMOLLI besteht in der Verwendung von lediglich einem Umschaltzeitpunkt. Für die Wahl der verschiedenen Umschaltzeitpunkte wurde in Referenz [52] keine Motivation oder Begründung geliefert, so daß über deren Wahl nur spekuliert werden kann. In der hier vorgestellten kombinierten Methode, erlaubt die IGF das Nutzen aller Transienten mit mehr als ein Bild. Damit lohnt es sich mehr als ein Bild pro Transient aufzunehmen, wodurch die longitudinale Magnetisierung am dessen Ende deutlich näher am „Steady-State“-Wert liegt. Dies garantiert, daß bei kurzen Relaxationszeiten eine Warteperiode zum Ausrelaxieren der Magnetisierung ins Gleichgewicht reicht. Bei der sh-MOLLI hingegen wird nur ein Bild aufgenommen. Dies könnte bei zu langen Relaxationszeiten ( $0,4 T_{RR} < T_1 < T_{RR}$ ) dazu führen, daß vor dem dritten Inversionspuls die Magnetisierung noch nicht das Gleichgewicht erreicht hat und das hinzunehmen des letzten Bildes den Wert für  $T_1$  eher verfälscht als verbessert. Um dies sicher behaupten zu können sind aber tiefergehende Untersuchungen des Magnetisierungsverlaufs bei der ShMOLLI notwendig, was nicht Bestandteil dieser Arbeit war.

Ein Hauptziel war eine Auswertemethode die es erlaubt,  $T_1$ -Zeiten unabhängig von der Wartezeit zwischen den Inversionen zu bestimmen. Da die Aufnahme in einem Atemanhalter durchgeführt wird, sollte dies erlauben, die Aufnahmezeit zu reduzieren um die Untersuchung auch bei Patienten durchführen zu können. Dies kann auch durch angepaßte Protokolle erreicht werden. So wurde die Schemen 5(3)3 vor und 4(1)3(1)2 nach Kontrastmittelgabe vorgeschlagen [157]. Beide Schemen sind kürzer als das in dieser Arbeit verwendete. Dabei ist zu bemerken, daß das hier verwendete 5(1)3(1)3-Schema vor Kontrastmittelgabe auch auf 5(0)3(0)3 gekürzt werden könnte, was der gleichen Meßzeit entsprechen würde. Weiterhin könnte das 5(3)3-Schema mit der hier vorgestellten Fitmethode auf 5(0)3 verkürzt werden, wodurch zusätzlich Meßzeit gespart würde. Bezüglich des nach Kontrastmittelgabe verwendeten Protokolls würde hingegen keine Änderung vorgenommen, da in diesem Fall die Standardmethode zum Einsatz kommt und das Schema bereits für dessen Verwendung optimiert ist.

Wie bereits erwähnt, wurde zur Vereinfachung des klinischen Ablaufs auf die Aufteilung in zwei optimierte Schemen, eines für native Messungen und eines für Messungen

nach Kontrastmittelgabe, verzichtet. Dadurch muß die Sequenz einerseits für native  $T_1$ -Zeiten mindestens einen Transienten lang genug abtasten, aber auch mindestens 3 Inversionen mit jeweils einem Herzschlag Wartezeit besitzen, um  $T_1$ -Zeiten nach Kontrastmittelgabe zu quantifizieren. Dies führte auf das verwendete 5(1)3(1)3 Schema.

Die Notwendigkeit  $T_1$ -Zeiten vor und nach Kontrastmittelgabe bestimmen zu können, ergab sich aus dem Ziel, daß  $ECV$  zu bestimmen [37, 58]. Die Methode der  $ECV$ -Bestimmung ist analog zur Methode der  $RBV$ -Bestimmung (siehe Kap. 2.3.4). Der Hauptunterschied liegt im verwendeten Kontrastmittel. Während bei der  $RBV$ -Bestimmung das Kontrastmittel in den Gefäßen verbleiben muß, tritt das Kontrastmittel für die  $ECV$ -Bestimmung aus den Gefäßen in den Raum zwischen den Zellen ein. Dadurch bestimmt nun dieses Volumen die Änderung in der  $T_1$ -Zeit und nicht mehr das Volumen der Gefäße. Somit ergibt sich analog zur Bestimmung des  $RBV$  2.59

$$ECV = (1 - HCT) \frac{1/T_{1,G,KM} - 1/T_{1,G}}{1/T_{1,B,KM} - 1/T_{1,B}}. \quad (4.7)$$

Dabei ist  $HCT$  der Hämatokrit-Wert welcher den Volumenanteil der festen Blutbestandteile angibt. Die Größen  $T_{1,G}$  und  $T_{1,G,KM}$  beschreiben die longitudinalen Relaxationszeiten des Gewebes vor und nach Kontrastmittelgabe, für welches das  $ECV$  bestimmt werden soll und  $T_{1,B}$  und  $T_{1,B,KM}$  geben diese für Blut vor und nach Kontrastmittelgabe an. In Abbildung 4.15 sind beispielhaft für einen der Patienten die  $T_1$ -Karten vor und nach Kontrastmittelgabe sowie die daraus bestimmten  $ECV$ -Karten zu sehen. Man erkennt die deutliche Abweichung zwischen Standard und kombinierter Methode vor Kontrastmittelgabe. Vor allem im Blut zeigen sich auch bei 3 Herzschlägen noch deutliche Unterschiede zwischen beiden Methoden.

Es zeigt sich, daß alle Methoden sehr ähnliche  $ECV$ -Karten liefern welche alle im erwarteten Bereich liegen [37]. Dies bestätigt sich für alle Patienten (siehe Abbildung 4.16). Eine Fehleranalyse von Gl. (4.7) liefert eine mögliche Erklärung. Man kann davon ausgehen, daß die systematische Abweichung der Standardmethode am Stärksten bei den  $T_1$ -Werten vor Kontrastmittelgabe liegt. Damit ergibt sich näherungsweise

$$\frac{\Delta ECV}{ECV} \approx \frac{\Delta T_{1,G}}{T_{1,G}^2 (1/T_{1,G,KM} - 1/T_{1,G})} - \frac{\Delta T_{1,B}}{T_{1,B}^2 (1/T_{1,B,KM} - 1/T_{1,B})}. \quad (4.8)$$

Da die Standardmethode die  $T_1$ -Zeiten aufgrund zu kurzer Wartezeiten unterschätzt und es sich bei  $\Delta T_{1,G}$  und  $\Delta T_{1,B}$  um systematische Abweichungen handelt, kompensieren sich hier die Fehler. Das heißt, beide Differenzen werden ähnlich unterschätzt (siehe auch die relativen Abweichungen von  $T_1^{(std)}$  in Blut verglichen zum Myokard in Abbildung 4.12b). Somit weichen auch die  $ECV$ -Werte für die Standardmethode und einem Herzschlag Wartezeit kaum von den anderen  $ECV$ -Werten ab.

Wie bereits erwähnt, ist die in diesem Abschnitt beschriebene Fitmethode darauf ausgelegt, die durch kurze Wartezeiten induzierten Fehler zu minimieren. Die Korrekturgleichungen (4.3) bzw. (2.42) wurden ursprünglich für Transienten mit kontinuierlicher Gradientenechoaufnahme abgeleitet und stellen nur eine Näherung niedrigster Ordnung dar (siehe auch Kapitel 4.3). Damit verbundene Fehler können durch die vorgestellte Fitmethode nicht korrigiert werden.

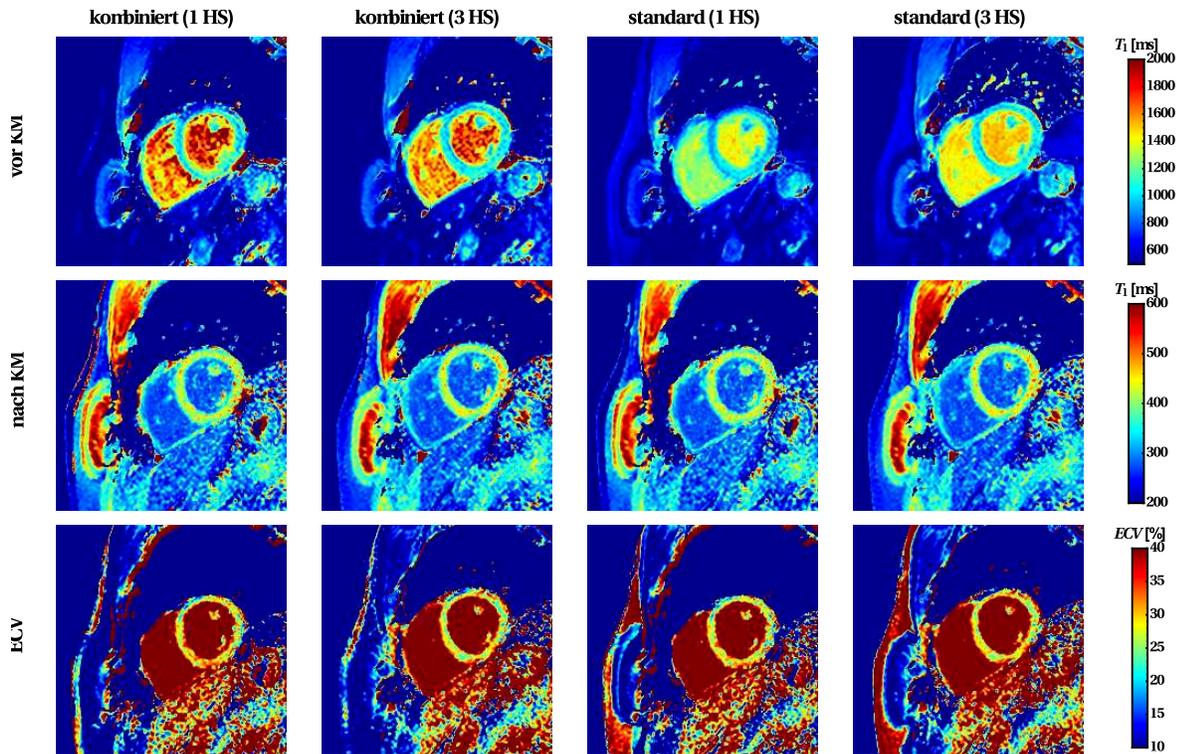


Abbildung 4.15: Beispielkarten für die Patientenvalidierung. In der oberen Zeile befinden sich die  $T_1$ -Karten vor Kontrastmittelgabe, in der mittleren Zeile die  $T_1$ -Karten nach Kontrastmittelgabe und in der unteren Zeile die daraus berechneten  $ECV$ -Karten. Wie erwartet liefern nach Kontrastmittelgabe beide Methoden für die beide getesteten Wartezeiten sehr ähnliche Karten. Nur vor Kontrastmittelgabe findet man größere Abweichungen in den Karten welche mit der Standardmethode ausgewertet sind. Dabei zeigen sich im Blut für beide Wartezeiten deutliche Unterschiede, während im Myokard nur für einen Herzschlag Wartezeit große Unterschiede zu finden sind (siehe auch Abbildung 4.12).

In Abschnitt 4.3 wird gezeigt, daß das im Fit-Modell vorausgesetzte exponentielle Verhalten der Transienten, einen regelmäßigen Abstand der Bildgebungsblöcke voraussetzt. Dies bedeutet, daß Unregelmäßigkeiten im Triggersignal von der vorgestellten Methode nicht kompensiert werden. Dabei ist es egal, ob dies durch ein unzuverlässiges Triggersignal oder durch Unregelmäßigkeiten im Herzschlag verursacht wird. Während sich leichte zufällige Unregelmäßigkeiten in einem erhöhtem Rauschen darstellen, können fehlende Trigger oder Störungen im Herzrhythmus welche zu größeren Änderungen im Herzrhythmus und damit zu deutlichen Abweichungen der bestimmten Relaxationszeiten führen [159]. In diesem Fall werden Simulationen des Signalverlaufes der Sequenz mit zusätzlichen Informationen wie Flipwinkel, Inversionsgüte,  $T_2$ -Relaxationszeit, usw. genutzt um die unbekannte  $T_1$ -Zeit zu bestimmen [159, 160, 161]. Diese zusätzlichen Informationen müssen entweder geschätzt oder mittels Zusatzmessungen bestimmt werden, was den klinischen Einsatz einschränken kann. Alternativ

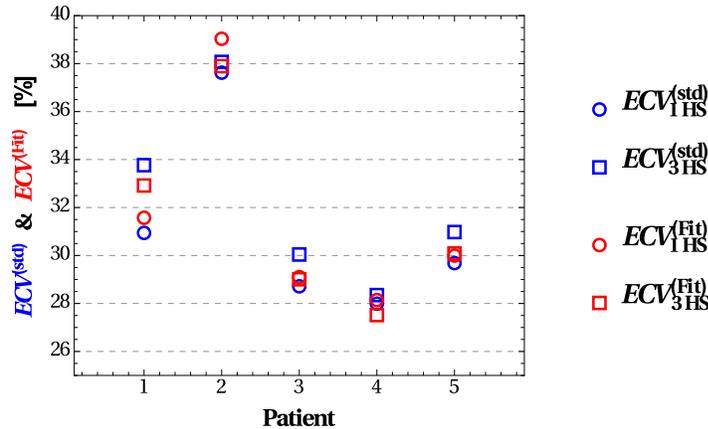


Abbildung 4.16: Mittlere  $ECV$ -Werte der Patienten von Standard- (blau) und kombinierter (rot) Auswertemethode für einen und 3 Herzschläge Wartezeit.

finden auch Sequenzen Anwendung die weniger gegen Variationen des Herzschlages anfällig sind wie beispielsweise die SASHA- [53] oder die AIR-Sequenz [54].

## 4.2 Methode zur $T_1$ -Quantifizierung unabhängig von der Güte des Inversionspulses

Eine bereits eingangs erwähnte Schwierigkeit der  $T_1$ -Quantifizierung mittels Look-Locker Sequenzen ist, daß nur das effektive  $T_1^*$  gemessen werden kann. Um auf das ungestörte  $T_1$  zu kommen, wird üblicherweise auf die von Deichmann eingeführte Entwicklung der Gleichgewichtsmagnetisierung zurückgegriffen welche zu den Näherungen Gl. (2.39) [43] bzw. Gl. (2.41) [117, 127] führt. Bei beiden ist die genaue Bestimmung der Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  notwendig. Diese wird normalerweise aus dem 3-Parameterfit des Zeitverlaufs gewonnen. Dieses Vorgehen kann zu Problemen führen, da es in der Herzbildgebung schwierig ist Inversionspulse mit hinreichender Qualität zu erzeugen [162]. Um  $M_0$  trotzdem mit ausreichender Genauigkeit bestimmen zu können, wird der Inversionsgrad des Inversionspulses in Phantomexperimenten oder mittels Simulationen ermittelt [161, 162]. In diesem Abschnitt soll eine einfache Anpassung der MOLLI-Sequenz genutzt werden um  $M_0$  unabhängig von der Qualität des Inversionspulses zu bestimmen.

### 4.2.1 MOLLI Sequenz ohne Inversionspuls im ersten Bildgebungszug

Um  $M_0$  unabhängig von der Qualität des Inversionspulses zu bestimmen, wird eine von Breuer *et al.* vorgestellte Idee angepaßt [163]. In dieser Arbeit wurde für die  $T_1$ -Quantifizierung mittels Inversion Recovery bSSFP-Sequenz ein Vorexperiment vorgeschlagen, welches den Verlauf in den „Steady-State“ ohne Inversionspuls vermißt um

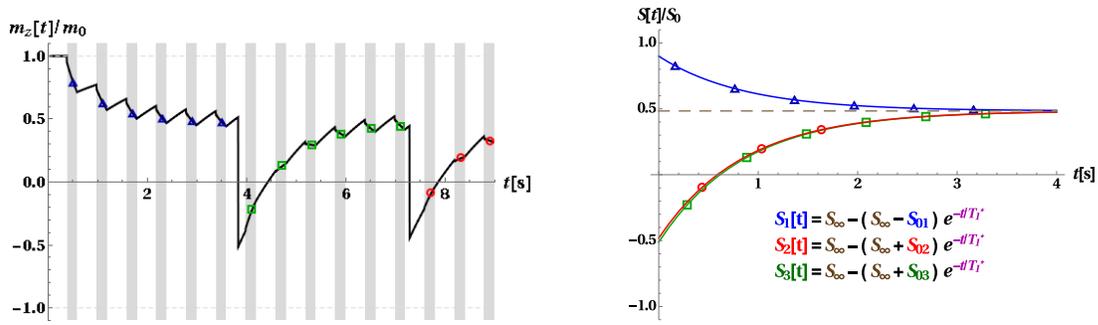


Abbildung 4.17: **links:** Darstellung der  $z$ -Magnetisierung einer 6(0)6(0)3 MOLLI Sequenz ohne Inversionspuls im ersten „Inversionszug“. Die dargestellten Marker stellen die Bildgebungszeitpunkte in der jeweiligen Inversion dar. **rechts:** Darstellung eines IGF-Fits für alle Transienten um  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  und  $M_\infty$  zu bestimmen. Wie bereits im Abschnitt über diesen Fit beschrieben wird nur der erste Transient für die Bestimmung von  $M_0$  verwendet.

daraus  $M_0$  zu bestimmen.

Analog dazu wird auch in der MOLLI-Sequenz der erste Inversionspuls weggelassen. Der sich ergebende Verlauf der  $z$ -Magnetisierung ist für eine MOLLI mit drei aufgenommenen Transienten in Abb. 4.17 dargestellt.

Da der erste Transient in den „Steady-State“ ohne Inversionspuls aufgenommen wird, (blaue Dreiecke in Abb. 4.17) kann der Verlauf mittels

$$S_1[t] = S_\infty + (S_0 - S_\infty)e^{-t/T_1^{*(\text{MOLLI})}} \quad (4.9)$$

beschrieben werden. Dabei ist  $S_0$  das Signal bei Anregung der Gleichgewichtsmagnetisierung. Die anderen beiden Transienten ergeben sich zu

$$S_i[t] = S_\infty + (S_i[0] - S_\infty)e^{-t/T_1^{*(\text{MOLLI})}}. \quad (4.10)$$

Wie schon im Abschnitt über die IGF beschrieben, teilen sich alle Transienten den gleichen „Steady-State“  $S_\infty$  und das gleiche effektive  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ . Nur die Anfangswerte  $S_i[0]$  der jeweiligen Zeitverläufe unterscheiden sich. Man sieht, daß nur vor dem ersten Transienten die Amplitude der  $z$ -Magnetisierung den Gleichgewichtswert annimmt. Für alle anderen Startwerte hängt die Amplitude von der Wartezeit und der Qualität des Inversionspulses ab. Damit lassen sich mit Hilfe des IGF-Ansatzes die unbekanntenen Größen  $S_i[0]$ ,  $S_\infty$  sowie  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  bestimmen und unter Ausnutzung der Näherung Gl. (2.42)  $T_1$  berechnen.

Der Nachteil bei diesem Vorgehen ist, daß für Look-Locker-Sequenzen die Amplitude des Transienten ohne Inversionspräparation, verglichen mit dem Transienten mit Inversionspräparation, deutlich kleiner ist. Damit ist die Aufnahme des kompletten ersten Transienten ineffizient (siehe auch Abb. 4.17).

Um dieses Problem zu verringern, ist es möglich Anstelle eines kompletten ersten Transienten nur ein einziges Bild aufzunehmen (siehe Abb. 4.18). Dieses Bild kann dann genutzt werden, um  $S_0$  zu bestimmen. Bei kurzen Wartezeiten hat der zweite

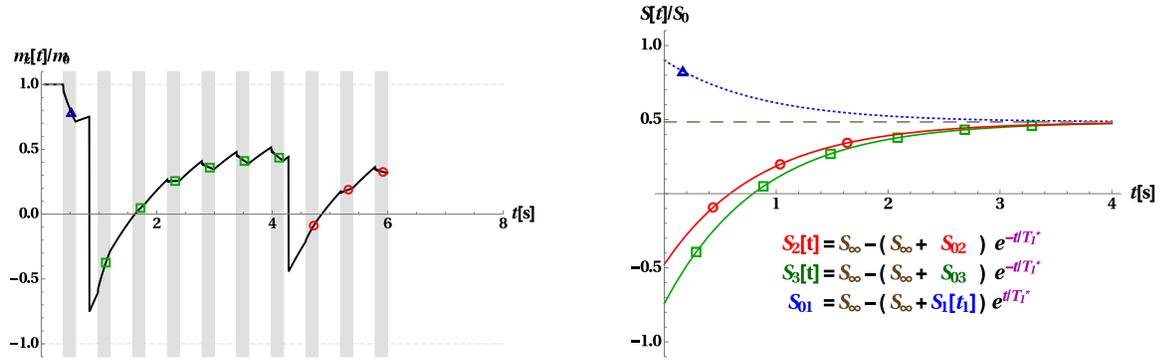


Abbildung 4.18: **links:** Darstellung des Verlaufs der  $z$ -Magnetisierung einer 1(0)6(0)3 MOLLI Sequenz mit fehlender Inversionspräparation vor dem ersten Bild. Nur ein einzelnes Bild während des ersten Transienten wird aufgenommen (blaues Dreieck). **rechts:** Darstellung eines IGF-Fits des zweiten und dritten Transienten zur Bestimmung von  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  und  $S_\infty$ . Für die Korrektur Gl. (2.42) werden entweder direkt die Signalwerte aus dem ersten Bild genommen, oder die Werte für  $S_0$  werden mit Hilfe von  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  und  $S_\infty$  aus dem zweiten und dritten Transienten extrapoliert.

Transient eine größere Amplitude, was die Genauigkeit der Bestimmung von  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  positiv beeinflusst.

Um aus dem ersten Bild den besten Schätzwert für  $S_0 \approx S_{01}$  zu erhalten, extrapoliert man mit Gl. (4.9) und den aus dem zweiten und dritten Transienten bekannten Werten für  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  und  $S_\infty$  auf den Zeitpunkt  $t = 0$

$$S_0 \approx S_{01} = S_\infty + (S_1[t_1] - S_\infty) e^{t_1/T_1^{*(\text{MOLLI})}}. \quad (4.11)$$

Dabei ist  $t_1$  der Zeitpunkt der Aufnahme des ersten Bildes. Setzt man dies in Gl. (2.42) ein und entwickelt den Ausdruck für kleine Inversionszeiten  $t_1 \ll T_1^{*(\text{MOLLI})}$  so erhält man

$$T_1^{(\text{Fit, no inv})} = \left( 1 + \left( \frac{S_1[t_1]}{S_\infty} - 1 \right) e^{t_1/T_1^{*(\text{MOLLI})}} \right) T_1^{*(\text{MOLLI})} \quad (4.12)$$

$$\approx \left( 1 + \left( \frac{S_1[t_1]}{S_\infty} - 1 \right) \left( 1 + \frac{t_1}{T_1^{*(\text{MOLLI})}} \right) \right) T_1^{*(\text{MOLLI})} \quad (4.13)$$

$$\approx \frac{S_1[t_1]}{S_\infty} T_1^{*(\text{MOLLI})} - t_1 \left( 1 - \frac{S_1[t_1]}{S_\infty} \right). \quad (4.14)$$

Bei Vernachlässigung der  $t_1$ -Terme, bspw. für sehr kurze Inversionszeiten, erhält man den bekannten Ausdruck für die Korrektur wobei  $S_0$  durch die Amplitude des ersten Bildes ersetzt wird

$$T_1^{(S_1, \text{no inv})} \approx \frac{S_1[t_1]}{S_\infty} T_1^{*(\text{MOLLI})}. \quad (4.15)$$

Röhrchen	1	2	3	4	5	6	7
$T_1^{(\text{SR})}$ in [ms]	221	435	764	1029	1363	1787	2764
$\Delta T_1^{(\text{SR})}$ in [ms]	7	13	19	32	42	66	108

Tabelle 4.2: Tabelle der Referenzwerte für das Phantom ( $T_1^{(\text{SR})}$ ), welche mit einer Saturation Recovery Gradientenecho Sequenz bei 3 Tesla erhalten wurden.

### 4.2.2 Experimentelle Ergebnisse

Die im vorherigen Abschnitt beschriebene Variation der MOLLI Sequenz war nicht in die vom Hersteller zur Verfügung gestellte Sequenz implementiert. Aus diesem Grund konnte keine direkte Überprüfung stattfinden. Um dennoch experimentelle Ergebnisse zu erhalten, wurden zusätzlich zu den MOLLI-Aufnahmen noch bSSFP-Bilder ohne vorherige Inversionspräparation mit möglichst ähnlichen Bildgebungsparametern gemessen<sup>7</sup>. Die Messungen wurden mit dem gleichen Phantom wie in Abschnitt 4.1.4 beschrieben vorgenommen. Da zwischenzeitlich eine Aufrüstung des Gerätes auf ein Hauptfeld von 3 Tesla erfolgte, wurden diese Messungen bei diesem Feld durchgeführt. Zur Bestimmung der Referenzwerte  $T_1^{(\text{SR})}$  wurde die vom Hersteller implementierte Saturation Recovery Gradientenecho Sequenz verwendet. Die benutzten Sequenzparameter entsprechen dabei den in Kapitel 4.1.4 angegebenen. Die gemessenen  $T_1^{(\text{SR})}$ -Werte sind in Tabelle 4.2 angegeben. Dabei wurden unterschiedliche MOLLI Sequenzen getestet. Bis auf den Flipwinkel wurden alle Sequenzparameter wie in Kapitel 4.1.4 übernommen. Der Flipwinkel wurde dabei von  $35^\circ$  auf  $20^\circ$  verringert. In allen Fällen wurde die kombinierte Fitmethode verwendet um die Abhängigkeit von der Wartezeit zu eliminieren. Aus diesem Grund wurde auf das Testen bei verschiedenen Herzfrequenzen verzichtet. Die Herzfrequenz wurde in der Physiologiesimulation auf 70 Schläge pro Minute fixiert.

In Abbildung 4.19 bezieht sich die Abweichung der mit Hilfe der MOLLI Sequenzen bestimmten  $T_1^{(\text{Fit})}$ -Werte auf die Referenzwerte  $T_1^{(\text{SR})}$ . Es zeigt sich eine relativ konstante Unterschätzung der  $T_1^{(\text{Fit})}$ -Werte von etwa 15% für alle getesteten MOLLI Varianten. Nur in der MOLLI Variante 6(1)3 ist eine deutlich stärkere Abweichung zu verzeichnen.

Eine Untersuchung der gefitteten Parameter zeigt, daß sich diese stärkeren Abweichungen in den  $T_1^{(\text{Fit})}$ -Werten ausschließlich in den gefitteten Werten für  $S_1[0]$  widerspiegelt (siehe Abb. 4.19 rechts).

Weder in  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  noch in  $S_\infty$  sind deutliche Abweichungen bei gleichen  $T_1^{(\text{SR})}$  Zeiten zu sehen (siehe Abbildung 4.20 links). Einzig die erwartete Reduktion in den  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  mit wachsendem  $T_1^{(\text{SR})}$  ist zu beobachten, da in diesem Fall der Einfluß der bSSFP-Bildaufnahme größer ist (siehe Gl. (4.44) und Gl. (4.45)). Da für alle Messungen die gleichen Sequenzparameter für die Bildaufnahme genutzt wurden ist wie erwartet keine Abhängigkeit von der verwendeten MOLLI Variante zu beobachten. Dies gilt

<sup>7</sup>Da die Einstellungsmenüs nicht exakt gleich waren und einige Sequenzdetails, beispielsweise der Typ des RF-Pulses oder die genaue Art des Startpräparation des bSSFP-Moduls, nicht angegeben wurden, kann nicht garantiert werden, daß die erzeugten Bilder exakt den erwarteten Kontrast der bSSFP Bilder der MOLLI-Sequenz haben. Alle einstellbaren Parameter wurden jedoch gleich gewählt.

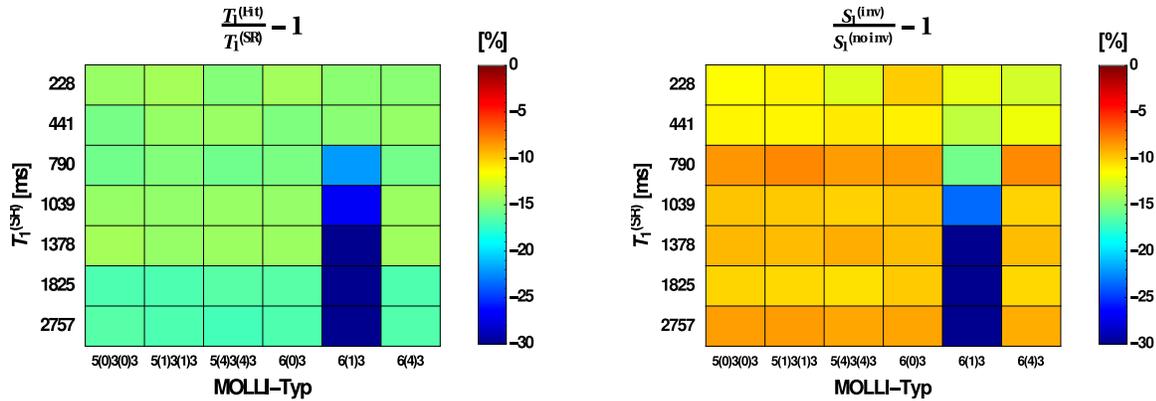


Abbildung 4.19: **links:** Abweichung der aus den MOLLI Messungen bestimmten  $T_1^{(Fit)}$ -Werte verglichen zu den Referenzwerten. Generell kann eine Unterschätzung der  $T_1^{(Fit)}$ -Werte von etwa 15% beobachtet werden. Nur für die Variante 6(1)3 ist eine deutliche Abweichung für längere  $T_1^{(Fit)}$ -Zeiten zu beobachten. **rechts:** Abweichung der gefitteten Signalwerte  $S_1[0]$  verglichen zu den aus der unpräparierten Messung ermittelten Werten. Auch hier zeigt sich eine generelle Abweichung von etwa 10%. Ausschließlich für die Variante 6(1)3 zeigt sich eine erhöhte Abweichung ähnlich zu den Abweichungen in den  $T_1^{(Fit)}$ -Werten.

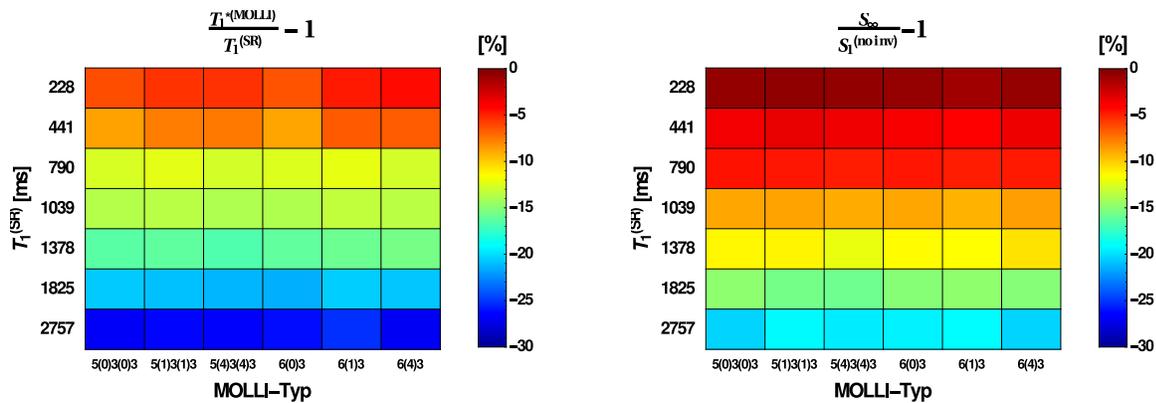


Abbildung 4.20: **links:** Verhältnis der  $T_1^{(MOLLI)}$  zu den Referenz- $T_1^{(SR)}$ -Werten. Für gleiche  $T_1^{(SR)}$ -Werte zeigen alle Sequenzen die gleiche Abweichung, welche mit wachsenden  $T_1^{(SR)}$ -Zeiten zunimmt. **rechts:** Verhältnis der experimentellen  $S_\infty$  Werte zu den aus den unpräparierten Messungen ermittelten  $S_0$  Werten. Es zeigt sich die erwartete Abnahme des Verhältnisses mit wachsender  $T_1^{(SR)}$ -Zeit ist gut zu beobachten.

ebenso für die Variante 6(1)3. Im Gegensatz zu dem gefitteten Wert für  $S_1[0]$  kann keine besondere Abweichung beobachtet werden.

Abbildung 4.21 zeigt die aus den MOLLI Messungen mit Hilfe der Bilder ohne Inversion bestimmten  $T_1^{(Fit, no inv)}$ - und  $T_1^{(S_1, no inv)}$ -Werte. Es zeigt sich eine deutliche Reduktion der Abweichung zu den Referenzwerten von 15% zu etwa 5-7%. Weiterhin ist die erhöhte Abweichung für die 6(1)3 Variante nicht mehr beobachtbar. Weiterhin

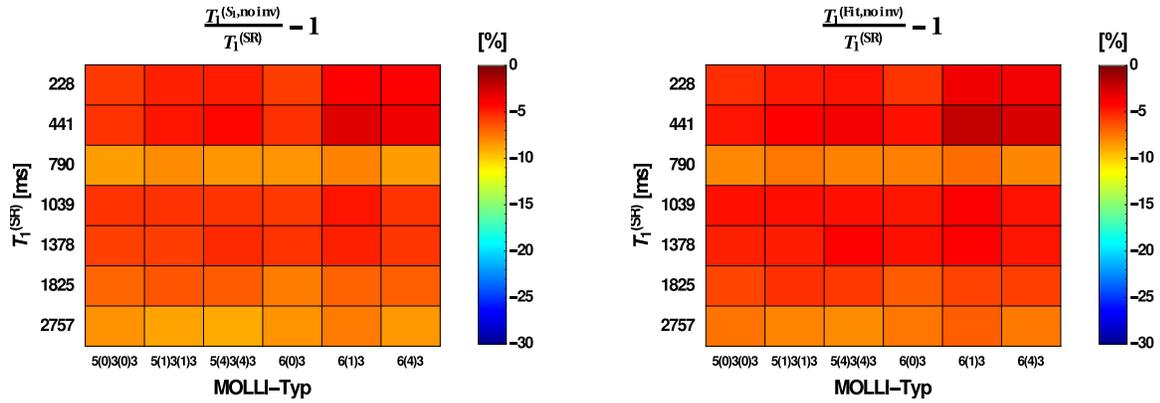


Abbildung 4.21: Abweichung der mittels MOLLI und dem uninvertierten bSSFP Bild mittels Gl. (4.15) (**links**) bzw. Gl. (4.14) (**rechts**) bestimmten  $T_1$  Werte von den Referenzwerten. Es zeigt sich eine deutlich reduzierte Abweichung gegenüber den mittels gefitteten  $S_1[0]$  Werten ermittelten  $T_1$  Zeiten. Ebenso die vorher vorhandene Abweichung der MOLLI 6(1)3 Werte ist nicht mehr vorhanden. Es ist zu erkennen, daß für den genutzten Flipwinkel ( $20^\circ$ ) und die genutzte Echozeit ( $\approx 99$ ms) kaum Unterschiede zwischen beiden Werten ( $\leq 1\%$ ) auftreten.

zeigen sich für das untersuchte Phantom kaum Unterschiede zwischen der nullten Näherung  $T_1^{(S_1, no inv)}$  in Gl. (4.15) und der einfachsten Korrektur für die endliche Echozeiten  $T_1^{(Fit, no inv)}$  in Gl. (4.14). Die korrigierten Ergebnisse unterscheiden sich um weniger als ein Prozent, so daß die einfache Näherung (4.15) bei nicht zu langen Echozeiten (hier  $\approx 99$  ms) genutzt werden kann.

### 4.2.3 Abschließende Bemerkungen

Es muß klargestellt werden, daß die Gründe für die deutlich erhöhte Abweichung der 6(1)3-Variante nicht bekannt sind. Es zeigten sich immer wieder deutliche Abweichungen bei verschiedenen Messungen, welche auf schlechte Inversion der Magnetisierung vor dem ersten Transienten zurückzuführen waren. Diese waren selbst bei Wiederholung der Messungen (auch bei sofortiger Wiederholung des gleichen Meßprotokolls) nicht reproduzierbar. Dieses Problem konnte auch mit Hilfe von Philips nicht ausgeräumt werden.

Der Ansatz mittels eines Bildes ohne Inversionspräparation einen robusten Wert für  $S_0$  zu erhalten ist nicht ohne Probleme. In diesem Fall wird nach Gl. (4.14) und Gl. (4.15) der Fehler in der Bildamplitude vollständig in den Fehler von  $T_1^{(Fit)}$  übertragen. Um dieses Problem zu verringern ist es möglich mehr als ein Bild im ersten Transienten aufzunehmen. Damit wird ein richtiger Fit für den ersten Transienten möglich und damit eine stabilere Bestimmung von  $S_0$ . Im Gegenzug bedeutet dies aber auch, daß die Amplitude des zweiten Transienten verringert und damit die Bestimmung von  $T_1^{*(MOLLI)}$  und  $S_\infty$  ungenauer wird. Da allerdings am Gerät einzelne Inversionen nicht abgeschaltet werden konnten konnte dies nicht untersucht werden.

Weiterhin muß klargestellt werden, daß auch ohne Inversionspuls der mit Hilfe von

Gl. (4.11) gewonnene Wert nicht den wahren Wert von  $S_0$  darstellt, wie man in Abb. 4.17 rechts sehen kann. Die Ursache dafür ist, daß während eines Bildgebungsblocks die wahre verkürzte Relaxationszeit durch

$$\frac{1}{T_1^{*(\text{bSSFP})}} = \frac{\cos[\alpha/2]^2}{T_1} + \frac{\sin[\alpha/2]^2}{T_2}. \quad (4.16)$$

gegeben ist. Die scheinbare Relaxationszeit zwischen zwei Bildern ist aber durch die freien Relaxationsintervalle länger<sup>8</sup>. Damit ist der Fitwert bei  $t = 0$  geringer als der erwartete Wert und die Normierung von  $S_\infty$  mit Hilfe von  $S_0$  nicht exakt. Allerdings ist auch der Wert für  $S_\infty$  komplizierter als für Sequenzen mit kontinuierlicher Bildgebung, so daß dieses Problem ohne vollständige Theorie der Signalentwicklung nicht bewertet werden kann.

Abschließend ist noch zu erwähnen, daß die gesamte Untersuchung auf der Annahme beruht, daß  $T_1^{(\text{Fit})}$  aus der scheinbaren Relaxationszeit  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  mittels Gl. (2.42) bestimmt werden kann. Diese Annahme wurde damit begründet, daß der Bildgebungsblock von seiner Wirkung auf die Magnetisierung näherungsweise der eines einzelnen Pulses gleicht und damit gleich der Wirkung der Bildgebungspulse bei einem klassischen „Inversion-Recovery-Look-Locker“-Experiment ist [164]. Um die Gültigkeit dieser Annahme zu bewerten ist eine genaue Beschreibung des Signal-Zeit-Verlaufs für die MOLLI-Sequenz notwendig. Dies soll im folgenden Abschnitt genauer untersucht werden.

### 4.3 Theoretische Untersuchung getriggelter Look-Locker-Sequenzen

Die in den bisherigen Abschnitten dieses Kapitels vorgestellten Ansätze ermöglichen eine robustere Auswertung der Daten von getriggerten Look-Locker-Sequenzen. Dabei ging es den Einfluß einer unzureichenden Rückkehr ins Gleichgewicht bzw. unvollständiger Inversion der Magnetisierung zu reduzieren. Für die Korrektur der scheinbaren Relaxationszeit wurde immer auf das Analogon der von Deichmann [43] eingeführten Näherung aus Gl. (2.42) zurückgegriffen. Wie bereits erwähnt, läßt sich diese Korrektur zwar motivieren, aber es fehlt eine rigorose Behandlung des Signal-Zeitverlaufes aus welcher diese Näherung mathematisch abgeleitet werden könnte. Im folgenden Kapitel soll diese analytische Behandlung der getriggerten Look-Locker-Sequenzen sowohl für bSSFP als auch GRE/FLASH Bildgebung erfolgen.

#### 4.3.1 Longitudinale Relaxation während getriggelter Look-Locker Sequenzen

In diesem Abschnitt sollen allgemeine Gleichung für den Signal-Zeit-Verlauf von getriggerten Look-Locker-Sequenzen besprochen werden. Dabei reicht ein einziger Transient

---

<sup>8</sup>Eine genaue Beschreibung des theoretischen Verlaufs des Signals einer MOLLI-Sequenz ist im Abschnitt 4.3 gegeben.

aus um den Signal-Zeitverlauf der Sequenz zu charakterisieren. Im weiteren Verlauf soll der Herzschlag periodisch sein, sprich die Herzfrequenz wird über den Transienten hinweg als konstant angenommen. Um Schreiarbeit zu sparen, soll im Folgenden die Magnetisierung auf Ihre Gleichgewichtsamplitude normiert werden, also  $\mathbf{m}/m_0 \rightarrow \mathbf{m}$  gelten. Die Richtung des Hauptfeldes wird in  $z$ -Richtung gelegt, womit dann  $\mathbf{m}_0 = \mathbf{e}_z$  gilt.

Wie bereits in Abschnitt 2.2.5 beschrieben, besteht eine komplette Periode der Sequenz aus einem Bildgebungsblock mit anschließender freier Relaxation. Für beide Teile kann die Zeitentwicklung der Magnetisierung mittels einer affinen Abbildung beschrieben werden (siehe Gl. (2.18)), deren Verknüpfung wiederum eine affine Abbildung ist. Somit läßt sich die Zeitentwicklung rekursiv mit

$$\mathbf{m}_n = \mathbf{U} \mathbf{m}_{n-1} + \mathbf{v} \quad (4.17)$$

beschreiben. Dabei ist  $\mathbf{U}$  eine konstante Matrix und  $\mathbf{v}$  ein konstanter Vektor. Entsprechend ist die Zeitentwicklung der Magnetisierung auf der Zeitskala der Periodizität durch eine Differenzgleichung mit konstanter Koeffizientenmatrix und konstanter Inhomogenität gegeben. Für lange Zeiten entwickelt sich die Magnetisierung hin zu einem „Steady-State“. Dieser ist dadurch charakterisiert, daß  $\mathbf{m}_n = \mathbf{m}_{n-1}$  gilt und man findet mit Gl. (4.17)

$$\mathbf{m}_\infty = (\mathbf{1} - \mathbf{U})^{-1} \mathbf{v}, \quad (4.18)$$

mit  $\mathbf{1}$  als Einheitsmatrix. Mit Gleichung (4.18) kann die Lösung der Differenzgleichung (4.17) als

$$\mathbf{m}_n = \mathbf{U}^n (\mathbf{m}[0] - \mathbf{m}_\infty) + \mathbf{m}_\infty \quad (4.19)$$

angegeben werden. Dabei ist  $\mathbf{m}[0]$  die Anfangsmagnetisierung zum Zeitpunkt  $t = 0$ . Für konkrete Rechnungen kann es hilfreich sein, die Eigenwerte und Eigenvektoren von  $\mathbf{U}$  zu finden. Dabei ist zu erwarten, daß im allgemeinen Fall multiexponentielles Verhalten für das Meßsignal beobachtet wird.

Um den Zeitverlauf von getriggerten Lock-Locker-Sequenzen wie der MOLLI zu charakterisieren, werden zunächst die Koeffizientenmatrix  $\mathbf{U}$  und der Vektor  $\mathbf{v}$  bestimmt. Wie im rechten Teil von Abbildung 4.22 zu sehen ist, besteht eine volle Periode aus zwei Blöcken, dem Bildgebungsblock der Länge  $t_{\text{read}}$  (grau hinterlegter Teil mit grün eingefärbter Verlauf von  $M_z[t]$ ) und dem Block der freien Zeitentwicklung  $t_{\text{free}} = T_{\text{RR}} - t_{\text{read}}$  (weiß hinterlegter Teil mit schwarz eingefärbtem Verlauf von  $M_z[t]$ ), mit  $T_{\text{RR}}$  als der Länge eines Herzzyklus. Im Bildgebungsblock wird die Zeitentwicklung durch Gl. (4.19) beschrieben. Startet man also mit  $\mathbf{m}_{n-1}$ , der Magnetisierung vor dem  $n$ -ten Bildgebungsblock, so ist die Magnetisierung nach diesem Bildgebungsblock durch

$$\mathbf{m}_{n-1/2} = \mathbf{U}^{(\text{read})} (\mathbf{m}_{n-1} - \mathbf{m}_\infty^{(\text{read})}) + \mathbf{m}_\infty^{(\text{read})}, \quad (4.20)$$

gegeben<sup>9</sup>. Hier beschreiben  $\mathbf{U}^{(\text{read})}$  und  $\mathbf{m}_\infty^{(\text{read})}$  jeweils die Abbildungsmatrix und den „Steady-State“-Vektor innerhalb des Bildgebungsblocks, also die Größen für kontinuierliche Bildgebung. Die explizite Form dieser hängt von der gewählten Bildgebungssequenz ab. Für die beiden hier untersuchten Fälle wurden diese bereits im Abschnitt

<sup>9</sup>Der Index  $n - 1/2$  soll darauf hinweisen, daß es sich um die Magnetisierung direkt nach dem  $n$ -ten Bildgebungsblock handelt und die komplette  $n$ -te Periode noch nicht durchlaufen ist, sondern erst die „Halbe“.

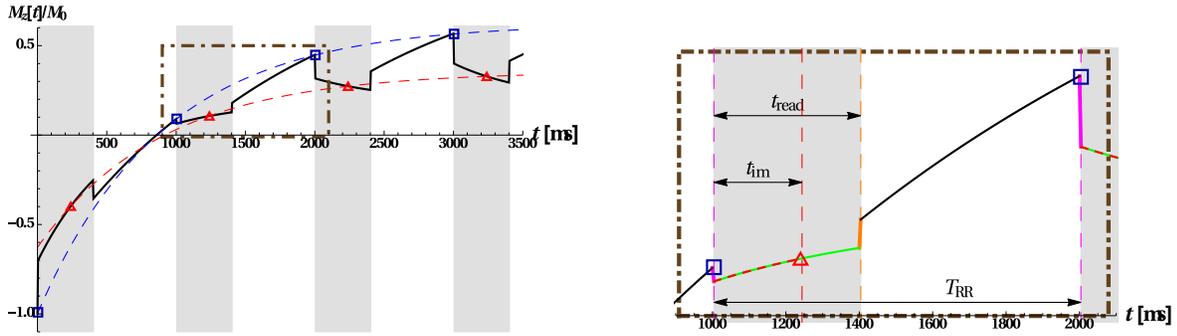


Abbildung 4.22: Darstellung des Verlaufs der  $z$ -Magnetisierung während eines getriggerten Look-Locker Experiments. Links ist eine Übersicht des gesamten Zeitverlaufes zu sehen. Die grau hinterlegten Bereiche entsprechen den Bildgebungsblöcken, während die weißen Abschnitte freie Relaxation kennzeichnen. Die blauen Vierecke markieren hierbei das Ende des freien Relaxationsblockes. Dies entspricht dem Zeitpunkt zu dem  $\mathbf{m}_n$  in Gleichung (4.24) bestimmt wird. Die roten Dreiecke zeigen den Bildzeitpunkt (der Zeitpunkt innerhalb des Bildgebungsblocks, der mit dem Bild identifiziert wird). Man erkennt das in diesem Fall, zum Zeitpunkt  $t = 0$  die Magnetisierung nicht dem gefitteten Wert aus den Bildzeitpunkten entspricht (gestrichelte rote Linie). Die gefitteten Kurven haben beide die gleiche Relaxationsrate aber unterschiedliche Werte für „Steady-State“- und Amplitudenwert. Der braun eingerahmte Ausschnitt ist im rechten Teil vergrößert. Er zeigt die verschiedenen Teile einer kompletten Periode. Dabei gehören die schwarze Kurven zur freien Relaxation und die grünen Teile zum Verlauf während der Bildgebung. Dazwischen sind in magenta die Präparation von freier Relaxation nach Bildgebung und orange die Präparation von Bildgebung nach freier Relaxation markiert.

2.2.5 beschrieben und werden später benutzt um explizite Ausdrücke zu finden. Der zweite Teil der Periode ist freie Relaxation und wird durch die Relaxationsmatrix

$$\mathbf{U}^{(\text{free})} = \begin{pmatrix} e^{-t_{\text{free}}/T_2} & 0 & 0 \\ 0 & e^{-t_{\text{free}}/T_2} & 0 \\ 0 & 0 & e^{-t_{\text{free}}/T_1} \end{pmatrix} \quad (4.21)$$

beschrieben. Da in diesem Fall die „Steady-State“-Magnetisierung gleich der Gleichgewichtsmagnetisierung ist, findet man für  $\mathbf{m}_{\infty}^{(\text{free})} = \mathbf{e}_z$  und es ergibt sich für den zweiten Block

$$\mathbf{m}_n = \mathbf{U}^{(\text{free})}(\mathbf{m}_{n-1/2} - \mathbf{e}_z) + \mathbf{e}_z. \quad (4.22)$$

Einsetzen von Gl. (4.20) in Gl. (4.22) liefert somit

$$\mathbf{m}_n = \mathbf{U}^{(\text{comp})}(\mathbf{m}_{n-1} - \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{comp})}) + \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{comp})}, \quad (4.23)$$

für die gesamte Periode und entsprechend analog zu Gl. (4.19)

$$\mathbf{m}_n = (\mathbf{U}^{(\text{comp})})^n (\mathbf{m}[0] - \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{comp})}) + \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{comp})}, \quad (4.24)$$

wobei der auf der Zeitskala von  $T_{\text{RR}}$  effektiv wirkende kombinierte Entwicklungsoperator durch

$$\mathbf{U}^{(\text{comp})} = \mathbf{U}^{(\text{free})} \mathbf{U}^{(\text{read})} \quad (4.25)$$

gegeben ist. Der „Steady-State“-Werte für eine getriggerte Look-Locker Sequenz ergibt sich dann mit Hilfe von Gl. (4.18) zu

$$\begin{aligned} \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{comp})} &= \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{read})} + (\mathbf{1} - \mathbf{U}^{(\text{comp})})^{-1} (\mathbf{1} - \mathbf{U}^{(\text{free})}) (\mathbf{e}_z - \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{read})}) \\ &= (\mathbf{1} - \mathbf{U}^{(\text{comp})})^{-1} (\mathbf{U}^{(\text{free})} (\mathbf{1} - \mathbf{U}^{(\text{read})}) \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{read})} + (\mathbf{1} - \mathbf{U}^{(\text{free})}) \mathbf{e}_z). \end{aligned} \quad (4.26)$$

Abschließend zu den generellen Betrachtungen getriggelter Look-Locker Sequenzen soll noch erwähnt werden, daß falls  $\mathbf{U}^{(\text{free})}$  und  $\mathbf{U}^{(\text{read})}$  kommutieren, die Relaxationsraten über die gesamte Periode als zeitliches Mittel der Relaxationsraten des Bildgebungsblocks und der freien Relaxation gegeben sind. Dies wird ersichtlich, wenn man den Entwicklungsmatrizen  $\mathbf{U}^{(i)}$  ( $i = \text{read}, \text{free}, \text{Gesamtzyklus}$ ) die Matrizen  $\mathbf{R}$  zuordnen kann, wobei  $\mathbf{U}^{(i)} = \exp[-\mathbf{R}^{(i)} t_i]$  gilt. Mit  $t_{\text{read}} + t_{\text{free}} = T_{\text{RR}}$  findet man schließlich

$$\mathbf{R}^{(\text{comp})} = \frac{t_{\text{read}}}{T_{\text{RR}}} \mathbf{R}^{(\text{read})} + \frac{t_{\text{free}}}{T_{\text{RR}}} \mathbf{R}^{(\text{free})}. \quad (4.27)$$

Um dies zu ermöglichen kann es notwendig sein, vor und nach dem Bildgebungsblock die Magnetisierung geeignet zu präparieren. Um möglichst fehlerfreie Bilder zu erhalten, wird beispielsweise bei der bSSFP-Bildgebung die Magnetisierung für den „Steady-State“ präpariert (in Gleichung (2.34) gegebener Eigenvektor  $\mathbf{e}_3$  des Evolutionsoperators  $\hat{\mathbf{A}}$  aus Gleichung (2.32)). Dies entspricht im rechten Teil der Abbildung 4.22 dem magentafarbenen Abschnitt. Eine ähnliche Präparation der Magnetisierung am Ende des Bildgebungsblocks zurück in den relevanten Eigenvektor  $\mathbf{e}_z$  der freien Evolution  $\mathbf{U}^{(\text{free})}$  wird dort durch den orangenen Teilabschnitt symbolisiert. Dabei hat die Wahl der Präparation Einfluß auf  $\mathbf{R}^{(\text{comp})}$ .

Wie in Abbildung 4.22 zu sehen, liegt der zugeordnete Bildzeitpunkt üblicherweise nicht am Rand des Bildgebungsblocks, sondern oft mittig. In diesem Fall muß die zusätzliche Evolution bis zum Bildzeitpunkt mit berücksichtigt werden. Im Allgemeinen wiederholt sich in einer Look-Locker-Sequenz immer wieder der gleiche grundlegende Sequenzblock zur Bildgebung. Dieser Grundblock kann ebenfalls durch eine affine Abbildung mit dem Entwicklungsoperator  $\mathbf{U}^{(\text{seq})}$  beschrieben werden, so daß gilt

$$\mathbf{U}^{(\text{read})} = (\mathbf{U}^{(\text{seq})})^{n_{\text{read}}} \quad (4.28)$$

$$\mathbf{U}^{(\text{im})} = (\mathbf{U}^{(\text{seq})})^{n_{\text{im}}} \quad (4.29)$$

mit  $t_{\text{read}} = n_{\text{read}} T_{\text{R}}$  und  $t_{\text{im}} = n_{\text{im}} T_{\text{R}}$ , wobei  $T_{\text{R}}$  die Länge des grundlegenden Blocks der Bildgebungssequenz ist (siehe Abschnitte 2.2.3 und 2.2.4). Weiterhin findet man

$$\mathbf{m}_{\infty}^{(\text{read})} = \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{im})} = \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{seq})}. \quad (4.30)$$

Man findet also für die Magnetisierung zum Bildgebungszeitpunkt

$$\mathbf{m}_{n, \text{im}} = \mathbf{U}^{(\text{im})} (\mathbf{U}^{(\text{comp})})^n (\mathbf{m}[0] - \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{comp})}) + \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{comp})} - \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{im})} + \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{im})} \quad (4.31)$$

$$= (\mathbf{U}^{(\text{comp})})^n (\mathbf{m}[t_{\text{im}}] - \mathbf{m}_{\infty, \text{im}}^{(\text{comp})}) + \mathbf{m}_{\infty, \text{im}}^{(\text{comp})} \quad (4.32)$$

mit

$$\mathbf{m}_{\infty, \text{im}}^{(\text{comp})} = \mathbf{U}^{(\text{im})} (\mathbf{m}_{\infty}^{(\text{comp})} - \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{im})}) + \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{im})} \quad (4.33)$$

$$\mathbf{m}[t_{\text{im}}] = \mathbf{U}^{(\text{im})} (\mathbf{m}[0] - \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{im})}) + \mathbf{m}_{\infty}^{(\text{im})} . \quad (4.34)$$

Im Falle von kommutierenden  $\mathbf{U}^{(\text{read})}$  und  $\mathbf{U}^{(\text{free})}$  (inklusive der entsprechenden Präparation der Magnetisierung) hängt die Relaxationsrate über die gesamte Periode also auch nicht vom Bildzeitpunkt innerhalb des Bildgebungsblocks ab. Wird dieser innerhalb des Blocks verschoben ändern sich nur die Werte für das „Steady-State“-Signal und die Amplitude des Transienten.

Zusätzlich erkennt man, daß für Bildzeitpunkte, welche nicht am Anfang des Bildgebungsblocks liegen, der gefittete Wert für  $\mathbf{m}[0]$  nicht dem erwarteten Wert durch die Präparation entspricht. Dies ist im linken Teil von Abbildung 4.22 durch die gestrichelte rote Kurve angedeutet. Der Grund liegt darin, daß die Evolution der Magnetisierung über die gesamte Periode gemittelt wird, welche den Verlauf im Bildgebungsblock nicht richtig darstellt. Der aus dem Fit bestimmte Startwert der Magnetisierung  $\mathbf{m}_{\infty, \text{im}}^{(\text{comp})}$  ist hingegen durch

$$\mathbf{m}_{\text{im}}^{(\text{comp})}[0] = \left( (\mathbf{U}^{(\text{comp})})^{t_{\text{im}} / T_{\text{RR}}} \right)^{-1} (\mathbf{m}[t_{\text{im}}] - \mathbf{m}_{\infty, \text{im}}^{(\text{comp})}) + \mathbf{m}_{\infty, \text{im}}^{(\text{comp})} \quad (4.35)$$

gegeben.

Die Ergebnisse dieses Abschnitts werden nun auf die beiden konkreten Anwendungsfälle der bSSFP und GRE/FLASH Bildgebung angewandt.

### 4.3.2 Getriggerte Look-Locker Sequenz mit bSSFP Bildgebung (MOLLI)

In diesem Abschnitt soll der Signal-Zeit-Verlauf für einen Transienten einer MOLLI Sequenz beschrieben werden. Die Zeitentwicklung ergibt sich in diesem Fall aus (siehe Gl. (2.32) und (2.37))

$$\mathbf{U}^{(\text{read})} = \hat{\mathbf{P}}_{\text{post}} \hat{\mathbf{A}}^m \hat{\mathbf{P}}_{\text{pre}} , \quad (4.36)$$

wobei  $\hat{\mathbf{P}}_{\text{post}}$  beschreibt wie die Magnetisierung am Ende eines Bildgebungsblocks präpariert wird. Wird keine weitere Präparation gewählt, wird daraus die Einheitsmatrix  $\hat{\mathbf{P}}_{\text{post}} \rightarrow \mathbf{1}$ . Wird die Magnetisierung jedoch am Ende des Bildgebungsblocks wieder in die  $z$ -Richtung gedreht, wird aus  $\hat{\mathbf{P}}_{\text{post}}$  die entsprechende Rotationsmatrix. Dieses soll im Folgenden mit „flip back“ bezeichnet werden.

Damit setzt sich der Entwicklungsoperator für die komplette Periode bestehend aus Bildgebungsblock und freier Relaxation wie folgt zusammen (siehe auch Gln. (4.25) und (4.36)):

$$\mathbf{U}^{(\text{comp})} = \mathbf{U}^{(\text{free})} \mathbf{U}^{(\text{read})} = \mathbf{U}^{(\text{free})} \hat{\mathbf{P}}_{\text{post}} \hat{\mathbf{A}}^m \hat{\mathbf{P}}_{\text{pre}} . \quad (4.37)$$

Hier ist zu beachten, daß die Magnetisierung am Anfang eines jeden Bildgebungsblocks erneut in Richtung von  $\mathbf{e}_3$  präpariert werden muß. Bei kontinuierlicher Bildgebung, wo

es keine freie Relaxation zwischen den Bildgebungsblöcken gibt, ist dies nur vor dem ersten Bild nötig.

Die freie Relaxation, welche auf den bSSFP Bildgebungsblock folgt, ist bei üblichen Herzfrequenzen deutlich länger als die transversale Relaxationszeit im Herzen  $T_{\text{RR}} - t_{\text{read}} \gg T_2$ . Dies vereinfacht die Relaxationsmatrix in Gl. (4.21) deutlich und man findet für diesen Fall

$$\mathbf{U}^{(\text{free})} \approx e^{-(T_{\text{RR}} - t_{\text{read}})/T_1} \hat{\mathbf{\Pi}}_z, \quad (4.38)$$

wo man mit dem Einheitsvektor in  $z$ -Richtung  $\mathbf{e}_z$ <sup>10</sup>

$$\hat{\mathbf{\Pi}}_z = \mathbf{e}_z \mathbf{e}_z^{\text{T}} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (4.39)$$

schreiben kann. Dabei ist  $\hat{\mathbf{\Pi}}_z$  der Projektionsoperator auf die  $z$ -Achse. Dies bedeutet, daß alle Transversalkomponenten der Magnetisierung während der freien Relaxation hinreichend stark abgeklungen sind und im nächsten Bildgebungsblock keinen relevanten Einfluß mehr haben. Damit zeigt sich aber auch, daß die Magnetisierung vor jedem Bildgebungsblock parallel zu  $\mathbf{e}_z$  ist und nur noch longitudinale Magnetisierung eine Rolle spielt (Gl. (4.38)). Damit reicht es vollständig aus, den Teil von  $\hat{\mathbf{P}}_{\text{pre}}$  aus Gl. (2.37) zu betrachten, welcher die  $z$ -Komponente der Magnetisierung manipuliert. Zusammen mit dem für die Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeit relevanten Eigenvektor  $\mathbf{e}_3$  aus Gl. (2.34) ergibt sich

$$\hat{\mathbf{P}}_{\text{pre}} = \mathbf{e}_3 \mathbf{e}_z^{\text{T}}. \quad (4.40)$$

Nun kann man Ausnutzen das  $\hat{\mathbf{P}}_{\text{pre}}$  die Magnetisierung in Richtung des relevanten Eigenvektors  $\mathbf{e}_3$  der bSSFP Evolutionsmatrix  $\hat{\mathbf{A}}$  (siehe Gl. (2.32) und Gl. (2.34)) präpariert. Damit vereinfacht sich die Evolutionsmatrix des gesamten Zyklus Gl. (4.37) zu

$$\mathbf{U}^{(\text{comp})} = \hat{\mathbf{\Pi}}_z \xi \lambda_3^m e^{-\frac{T_{\text{RR}} - t_{\text{read}}}{T_1}}, \quad (4.41)$$

mit

$$\xi = \mathbf{e}_z^{\text{T}} \hat{\mathbf{P}}_{\text{post}} \mathbf{e}_3. \quad (4.42)$$

Der genaue Wert von  $\xi$  hängt davon ab, ob nach Ende eines einzelnen Bildgebungsblocks, die Magnetisierung mittels „flip back“ zurück in  $\mathbf{e}_z$ -Richtung gedreht wird. Wenn dies nicht geschieht und die Magnetisierung nach Ende des Bildgebungsblocks nicht weiter manipuliert wird ist  $\hat{\mathbf{P}}_{\text{post}} = \mathbf{1}$ . Wird hingegen die Magnetisierung, mittels „flip back“ von  $\mathbf{e}_3 \rightarrow \mathbf{e}_z$  zurückgedreht, findet man für  $\hat{\mathbf{P}}_{\text{post}} = \mathbf{e}_z \mathbf{e}_3^{\text{T}} = \hat{\mathbf{P}}_{\text{pre}}^{\text{T}}$  und damit für  $\hat{\mathbf{P}}_{\text{post}} \mathbf{e}_3 = \mathbf{e}_z$ . Damit ergibt sich  $\xi$  zu

$$\xi = \begin{cases} \cos[\alpha/2] & \text{ohne flip back} \\ 1 & \text{mit flip back.} \end{cases} \quad (4.43)$$

<sup>10</sup>Dabei ist  $\mathbf{e}_z^{\text{T}}$  der transponierte Vektor.

Damit kann die scheinbare Relaxation der  $z$ -Komponente  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  auf der Zeitskala der gesamten Periode  $T_{\text{RR}}$ , mittels  $\mathbf{U}^{(\text{comp})} = e^{-T_{\text{RR}}/T_1^{*(\text{MOLLI})}} \hat{\mathbf{I}}_z$  beschrieben werden. Mit dem Einsetzen des Eigenwertes  $\lambda_3$  aus Gl. (2.34) in Gl. (4.41) findet man

$$\frac{1}{T_1^{*(\text{MOLLI})}} = \frac{T_{\text{RR}} - t_{\text{read}}}{T_{\text{RR}}} \frac{1}{T_1} + \frac{t_{\text{read}}}{T_{\text{RR}}} \frac{1}{T_1^{*(\text{bSSFP})}} - \frac{\ln[\xi]}{T_{\text{RR}}}. \quad (4.44)$$

Dabei wurde der Zusammenhang  $t_{\text{read}} = m T_R$  genutzt. Wie vorhergesagt ist die scheinbare Relaxationsrate das zeitliche Mittel der Relaxationsraten des Bildgebungsblocks und der freien Relaxation. Der letzte Summand hängt davon ab, ob am Ende des Bildgebungsblocks ein „flip back“ auf die  $z$ -Achse durchgeführt wurde oder nicht. Bei durchgeführten „flip back“ verschwindet dieser Term. Ohne „flip back“ kommt dieser Term als zusätzlicher Anteil zur scheinbaren Relaxationsrate hinzu. Dieser entsteht dadurch, daß nur die Projektion der Magnetisierung auf die  $z$ -Achse für den weiteren Zeitverlauf wichtig ist ( $T_{\text{RR}} \gg T_2$ ).

Den Wert für die scheinbare Relaxationsrate kann mit Gl. (2.35) als

$$\frac{1}{T_1^{*(\text{MOLLI})}} = \frac{1}{T_1} + \frac{t_{\text{read}}}{T_{\text{RR}}} \sin^2 \left[ \frac{\alpha}{2} \right] \left( \frac{1}{T_2} - \frac{1}{T_1} \right) - \frac{\ln[\xi]}{T_{\text{RR}}} \quad (4.45)$$

geschrieben werden. Dabei ist der Korrekturterm  $\ln[\xi]/T_{\text{RR}}$  entweder relativ klein oder verschwindet ganz, wenn Magnetisierung mittels „flip back“ zurückgedreht wird. Da für Menschen  $T_{\text{RR}}$  typischerweise in der Größenordnung von  $T_1$  liegt und für die bSSFP Bildgebung bei 1.5 T in etwa Flipwinkel von  $\alpha \approx 35^\circ$  genutzt werden, ist der Unterschied zwischen Anwendung des „flip back“ oder dem Verzicht auf selbigen  $\approx 5\%$ .

In Abbildung 4.23 werden die hier gefundenen Ergebnisse mit numerischen Simulationen der MOLLI Sequenz verglichen. Man sieht, daß Theorie und Simulation sehr gut übereinstimmen. Die Abweichung liegt beinahe im gesamten untersuchten Bereich deutlich unter einem Promille. Nur im linken Teil der Abbildung, welcher die Ergebnisse ohne „flip back“ abbildet sind für kurze  $T_{\text{RR}}$ -Zeiten deutliche Abweichungen im Bereich von etwa einem Promille zu finden. Da die Simulationen für ein konstantes  $T_2 = 50$  ms durchgeführt wurden, kann diese mit verbliebener transversaler Restmagnetisierung vor dem nächsten Bildgebungsblock begründet werden. Diese wirkt sich besonders deutlich bei kurzen  $T_{\text{RR}}$  auf das simulierte  $T_{1,\text{sim}}^{*(\text{MOLLI})}$  aus und führt dort zu erhöhten Abweichungen. Der verbleibende Fehler welcher für alle Zeiten auftritt liegt darin begründet das es sich bei den Gleichungen für die Beschreibung der bSSFP als Bildgebungsblock um Näherungen handelt<sup>11</sup>.

Die „Steady-State“ Magnetisierung kann mit Gl. (4.26) gefunden werden. Dabei ist festzuhalten, daß in der gewählten Zerlegung des gesamten Zyklus (erst der Bildgebungsblock, danach die freie Relaxation) die Magnetisierung am Anfang eines jeden Zyklus vollständig entlang zur  $z$ -Achse ist. Darum reicht es aus, allein diese Komponen-

<sup>11</sup>Alle Gleichungen in Abschnitt 2.2.4 bezüglich der Eigenvektoren und Eigenwerte sowie der „Steady-State“ Magnetisierung sind Näherungen für  $T_R \ll T_2, T_1$ . Siehe dazu auch die Arbeiten von Scheffler *et al.* [116] und Schmitt *et al.* [117, 165].

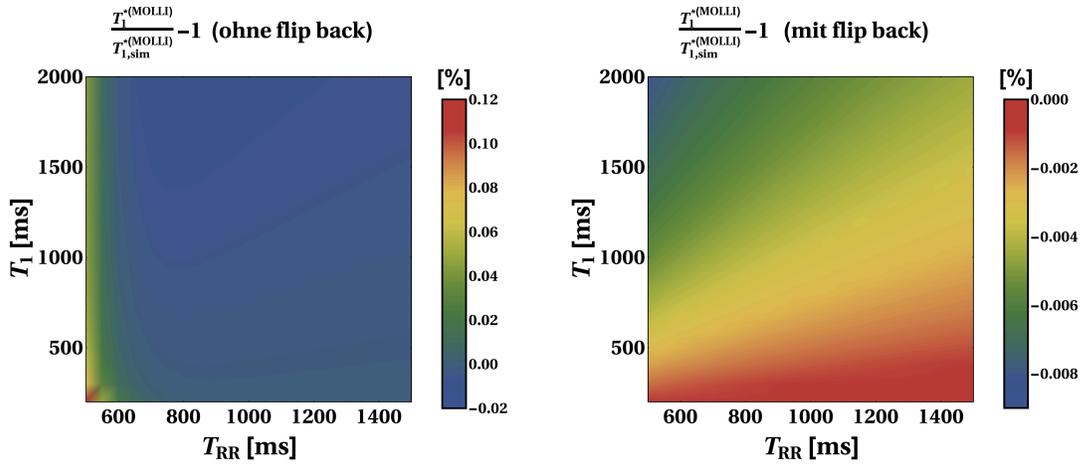


Abbildung 4.23: Relativer Fehler der theoretisch berechneten  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ -Werte aus Gl. (4.44) (**links:**  $\xi = \cos[\alpha/2]$ , **rechts:**  $\xi = 1$ ) verglichen mit aus numerischen Simulationen erhaltenen Werten  $T_{1,\text{sim}}^{*(\text{MOLLI})}$ , aufgetragen über den physiologisch relevanten Bereich der  $T_1$ -Zeiten und Herzfrequenzen (dargestellt über zugehöriges  $T_{\text{RR}}$ ). (Simulationsparameter:  $T_{\text{R}} = 2,4$  ms,  $\alpha = 35^\circ$ ,  $t_{\text{read}} = 86$  Pulse  $\times 2,4$  ms = 206,4 ms,  $t_{\text{im}} = 43$  Pulse  $\times 2,4$  ms = 103,2 ms und  $T_2 = 50$  ms).

te zu untersuchen. Man findet also für den „Steady-State“ Wert der  $z$ -Magnetisierung

$$m_\infty^{(\text{MOLLI})} = \frac{1 - e^{-\frac{T_{\text{RR}} - t_{\text{read}}}{T_1}} \left( 1 - \xi m_\infty^{(\text{bSSFP})} \left( 1 - e^{-\frac{t_{\text{read}}}{T_1^{(\text{bSSFP})}}} \right) \right)}{1 - e^{-\frac{T_{\text{RR}}}{T_1^{*(\text{MOLLI})}}}}. \quad (4.46)$$

Unter der Annahme das  $t_{\text{read}} / T_1^{(\text{bSSFP})}$  hinreichend klein ist, kann der Ausdruck in linearer Ordnung in  $t_{\text{read}}$  entwickelt werden. Mit dem Einsetzen von  $m_\infty^{(\text{bSSFP})}$  aus Gl. (2.36) ergibt sich mit Gl. (2.35)

$$m_\infty^{(\text{MOLLI})} \approx \frac{1 - e^{-(T_{\text{RR}} - t_{\text{read}} \kappa \sin^2[\alpha/2])/T_1}}{1 - e^{-T_{\text{RR}}/T_1^{*(\text{MOLLI})}}}. \quad (4.47)$$

Der Parameter  $\kappa$  gibt dabei an, wie die Magnetisierung am Ende des Bildgebungsblocks manipuliert wurde. Ohne „flip back“ der Magnetisierung ist  $\kappa = 1$ . Für den Fall, daß die Magnetisierung mittels „flip back“ auf die  $z$ -Achse zurück gedreht wurde ergibt sich  $\kappa = 1/2$ .

Geht man einen Schritt weiter und nimmt nur die nullte Ordnung in  $t_{\text{read}}$  erhält man

$$m_\infty^{(\text{MOLLI})} \approx \frac{1 - e^{-T_{\text{RR}}/T_1}}{1 - e^{-T_{\text{RR}}/T_1^{*(\text{MOLLI})}}}. \quad (4.48)$$

was die gleiche Form wie die „Steady-State“-Magnetisierung einer klassischen Look-Locker Sequenz hat. Somit läßt sich das Verwenden von Gl. (2.42) motivieren um  $T_1$  aus  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  zu berechnen.

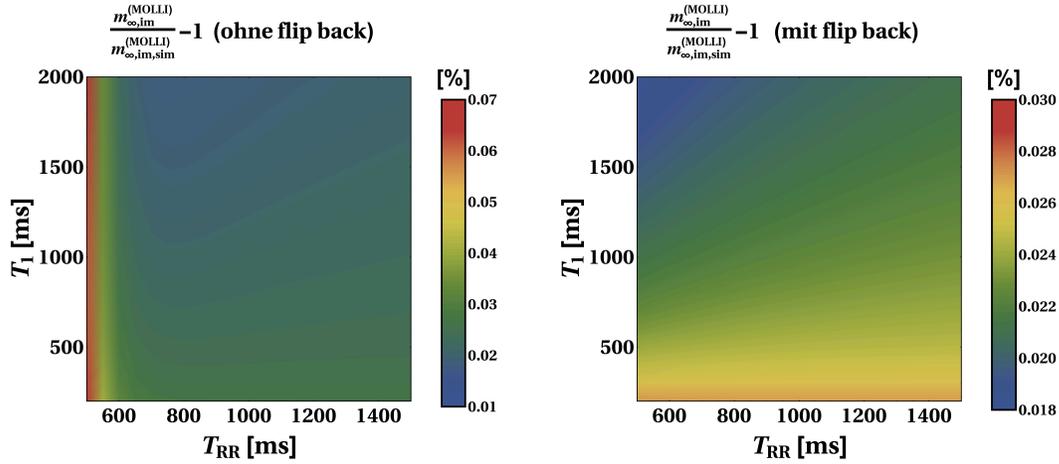


Abbildung 4.24: Relativer Fehler der theoretisch berechneten  $\mathbf{m}_{\infty,im}^{(MOLLI)}$ -Werte aus Gl. (4.49) (**links:**  $\xi = \cos[\alpha/2]$ , **rechts:**  $\xi = 1$ ) verglichen mit aus numerischen Simulationen erhaltenen Werten  $\mathbf{m}_{\infty,im,sim}^{(MOLLI)}$ , aufgetragen über den physiologisch relevanten Bereich der  $T_1$ -Zeiten und Herzfrequenzen (über zugehöriges  $T_{RR}$ ). (Simulationsparameter:  $T_R = 2,4$  ms,  $\alpha = 35^\circ$ ,  $t_{read} = 86$  Pulse  $\times 2,4$  ms = 206,4 ms,  $t_{im} = 43$  Pulse  $\times 2,4$  ms = 103,2 ms und  $T_2 = 50$  ms).

Mit Gl. (4.33) erhält man damit auch die „Steady-State“-Magnetisierung zum Bildzeitpunkt ( $\mathbf{m}_{\infty,im}^{(MOLLI)} = m_{\infty,im}^{(MOLLI)} \mathbf{e}_3$ )

$$\mathbf{m}_{\infty,im}^{(MOLLI)} = \mathbf{m}_{\infty}^{(bSSFP)} + (m_{\infty}^{(MOLLI)} \mathbf{e}_3 - \mathbf{m}_{\infty}^{(bSSFP)}) e^{-t_{im} / T_1^{*(bSSFP)}} \quad (4.49)$$

$$\approx \mathbf{e}_3 \left( \cos \left[ \frac{\alpha}{2} \right] \frac{t_{im}}{T_1} + m_{\infty}^{(MOLLI)} e^{-t_{im} / T_1^{*(bSSFP)}} \right). \quad (4.50)$$

In der letzten Zeile wurde dabei von Gl. (2.36) gebraucht gemacht. Es ist wichtig festzuhalten, daß  $T_1^{*(bSSFP)}$  direkt mit Hilfe von Gleichung (4.44) eliminiert werden kann.

Das Ergebnis aus Gl. (4.49) wird in Abbildung 4.24 mit den Werten aus numerischen Simulationen verglichen. Man erkennt auch hier eine gute Übereinstimmung beider mit einer Abweichung von unter einem Promille im gesamten untersuchten Bereich. Wie schon beim Vergleich der  $T_1^{*(MOLLI)}$ -Werte mit den Simulationen zeigt sich auch hier eine deutlich erhöhte Abweichung für kurze  $T_{RR}$ -Zeiten wenn die Magnetisierung am Ende des Bildgebungsblocks nicht zurück in die  $z$ -Richtung präpariert wird. Die im sonstigen Bereich auftretende Abweichung ist auch wieder in der Tatsache begründet, daß für das Bildgebungsmodul nur genäherte Gleichungen verwendet wurden.

Wie aus Gl. (4.31) und Gl. (4.41) hervorgeht, befinden sich die Signale zum Bildzeitpunkt auf einer exponentiell verlaufenden Kurve (vgl. Gl. (4.19)). Zur vollständigen Signalbeschreibung muß noch die Amplitude des Transienten  $B$  bestimmt werden. Wie Gl. (4.35) zeigt, reicht es die Intensität der MOLLI-Sequenz zum Zeitpunkt des ersten Bildes zu kennen und ausgehend vom „Steady-State“-Wert auf den Zeitpunkt  $t = 0$  zu extrapolieren. Dabei muß beachtet werden, daß der tatsächliche Zeitpunkt des ersten

Bildes in den jeweiligen Transienten um  $t_{\text{delay}}$  verschoben ist und somit der Bildzeitpunkt durch  $t = t_{\text{delay}} + t_{\text{im}}$  gegeben ist<sup>12</sup>. Man findet  $(\mathbf{B}^{(\text{MOLLI})}) = B^{(\text{MOLLI})} \mathbf{e}_3$

$$B^{(\text{MOLLI})} = e^{\frac{t_{\text{im}} + t_{\text{delay}}}{T_1^{*(\text{MOLLI})}}} \left( m_{\infty, \text{im}}^{(\text{MOLLI})} - m[t_{\text{im}} + t_{\text{delay}}] \right) \quad (4.51)$$

mit

$$m_{\infty, \text{im}}^{(\text{MOLLI})} = m_{\infty}^{(\text{bSSFP})} + \left( m_{\infty}^{(\text{MOLLI})} - m_{\infty}^{(\text{bSSFP})} \right) e^{-\frac{t_{\text{im}}}{T_1^{*(\text{bSSFP})}}} \quad (4.52)$$

$$m[t_{\text{im}} + t_{\text{delay}}] = m_{\infty}^{(\text{bSSFP})} - \left( m_{\infty}^{(\text{bSSFP})} - 1 + 2e^{-\frac{t_{\text{delay}}}{T_1}} \right) e^{-\frac{t_{\text{im}}}{T_1^{*(\text{bSSFP})}}} . \quad (4.53)$$

Einsetzen von Gl. (4.52) und Gl. (4.53) in Gl. (4.51) liefert

$$B^{(\text{MOLLI})} = e^{\frac{t_{\text{im}} + t_{\text{delay}}}{T_1^{*(\text{MOLLI})}} - \frac{t_{\text{im}}}{T_1^{*(\text{bSSFP})}}} \left( m_{\infty}^{(\text{MOLLI})} - 1 + 2e^{-\frac{t_{\text{delay}}}{T_1}} \right) . \quad (4.54)$$

Die Entwicklung dieses Ausdrucks in linearer Ordnung in  $t_{\text{delay}}$  und  $t_{\text{im}}$  (ohne den Term in  $t_{\text{im}} / T_1^{*(\text{MOLLI})}$ ) liefert bei Vernachlässigung der Kreuzterme zweiter Ordnung

$$B^{(\text{MOLLI})} \approx e^{-\frac{t_{\text{im}}}{T_1^{*(\text{bSSFP})}}} \left( m_{\infty}^{(\text{MOLLI})} + 1 + \frac{t_{\text{im}} - t_{\text{delay}}}{T_1} + \frac{t_{\text{im}} + t_{\text{delay}}}{T_1^{*(\text{MOLLI})}} \right) . \quad (4.55)$$

Wie im allgemeinen Teil angedeutet, gilt nicht  $B = m_{\infty} + 1$ , welches man von kontinuierlicher Bildgebung her erwartet. Abhängig von den eingestellten Zeiten  $t_{\text{delay}}$  und  $t_{\text{im}}$  zeigt sich, daß die Amplitude größer bzw. kleiner als der erwartete Wert sein kann. Dabei gilt, daß mit wachsendem  $t_{\text{delay}}$  die Amplitude von einem zu kleinen hin zu einem zu großen Wert zunimmt. Ebenso gilt, daß sich das für kontinuierliche Bildgebung erwartete Verhältnis für  $B^{(\text{MOLLI})}$  ebenso für  $t_{\text{im}} \rightarrow 0$  und  $t_{\text{delay}} \rightarrow 0$  einstellt.

### 4.3.3 Getriggerte Look-Locker Sequenz mit GRE/FLASH Bildgebung

Dieser Teil folgt dem gleichen Ablauf wie der vorangegangene. Der Hauptunterschied besteht darin, daß der bSSFP Bildgebungsblock durch einen GRE/FLASH Bildgebungsblock ersetzt wird. Die daraus folgenden Konsequenzen wurden bereits in den Grundlagen in den Abschnitten 2.2.3 und 2.2.5 besprochen.

Da bei der GRE/FLASH-Bildgebung die transversale Magnetisierung quasi „zerstört“ wird, spielt sie für die weitere Zeitentwicklung keine Rolle. Weiterhin zeigt sich, daß der zeitliche Verlauf der transversalen Magnetisierung bis auf einen Faktor vollständig durch die longitudinale Magnetisierung vor den Anregungspulsen beschrieben werden kann. Damit vereinfacht sich die Beschreibung erheblich, da nur noch eine Vektorkomponente beschrieben werden muß. In diesem Fall kann auch die Wirkung der Pulse

<sup>12</sup>Dabei ist  $t_{\text{delay}}$  die für jeden Transienten verschiedene Zeitverzögerung zwischen Inversionspuls und dem Start der Bildgebung wie bereits im Kapitel 2.2.5 beschrieben wurde.

durch eine einfache Projektion beschrieben werden und es ergeben sich skalare Gleichungen.

Somit wird in diesem Fall der allgemeine Entwicklungsoperator der freien Relaxation  $\mathbf{U}^{(\text{free})}$  aus Gl. (4.38) in ein Skalar über:

$$\mathbf{U}^{(\text{free})} = e^{-(T_{\text{RR}} - t_{\text{read}})/T_1} . \quad (4.56)$$

Nutzt man  $t_{\text{read}} = m T_{\text{R}}$ , ergibt sich mit Hilfe von Gl. (4.23) für eine Periode des gesamten Zyklus (Bildgebungsblock und freie Relaxation)

$$\begin{aligned} \mathbf{U}^{(\text{comp})} &= \mathbf{U}^{(\text{free})} A^m \\ &= e^{-(T_{\text{RR}} - t_{\text{read}})/T_1} e^{-t_{\text{read}}/T_1^{*(\text{LL})}} \\ &= e^{-T_{\text{RR}}/T_1^{*(\text{ncLL})}} , \end{aligned} \quad (4.57)$$

welcher ebenfalls ein Skalar ist. Dabei wurde die scheinbare Relaxationsrate für getriggerte GRE/FLASH Bildgebungsblöcke genutzt:

$$\frac{1}{T_1^{*(\text{ncLL})}} = \frac{T_{\text{RR}} - t_{\text{read}}}{T_{\text{RR}}} \frac{1}{T_1} + \frac{t_{\text{read}}}{T_{\text{RR}}} \frac{1}{T_1^{*(\text{LL})}} \quad (4.58)$$

$$= \frac{1}{T_1} - m \frac{\ln[\cos[\alpha]]}{T_{\text{RR}}} . \quad (4.59)$$

Auch in diesem Fall zeigt sich, daß es sich um das zeitgewichtete Mittel der Relaxationsrate während freier Relaxation und während des Bildgebungsblocks handelt. Aus Gl. (4.59) läßt sich ablesen, daß man den kombinierten Einfluß der RF-Pulse auf die scheinbare Relaxationsrate auch im Sinne eines einzigen Pulses auffassen kann, der nur einmal pro  $T_{\text{RR}}$  gegeben wird und um den Winkel  $\arccos[\cos[\alpha]^m]$  dreht. Dies entspricht genau dem effektiv erreichten Flipwinkel nach  $m$  RF-Pulsen, wenn man die Relaxation dazwischen vernachlässigt. Dies begründet auch die Sichtweise, den Bildgebungsblock mittels eines einzigen effektiven Pulses zu beschreiben.

Der Vergleich zwischen dem Ergebnis aus Gl. (4.58) und numerischer Simulation der Sequenz ist auf der linken Seite von Abbildung 4.25 zu finden. Da in der Simulation exaktes „Spoiling“ angenommen wurde und es sich in Abschnitt 2.2.3 unter den gegebenen Voraussetzungen um exakte Gleichungen handelt ist die Abweichung ausschließlich durch numerische Ungenauigkeiten gegeben.

Der „Steady-State“-Wert der Longitudinalmagnetisierung direkt vor dem ersten Anregungspuls des Bildgebungsblocks ergibt sich mit Gl. (4.26) zu

$$m_{\infty}^{(\text{ncLL})} = \frac{1 - e^{-\frac{T_{\text{RR}} - t_{\text{read}}}{T_1}} \left( 1 - m_{\infty}^{(\text{LL})} \left( 1 - e^{-\frac{t_{\text{read}}}{T_1^{*(\text{LL})}}} \right) \right)}{1 - e^{-\frac{T_{\text{RR}}}{T_1^{*(\text{ncLL})}}} . \quad (4.60)$$

Im Gegensatz zur Relaxationsrate kann der Magnetisierungsverlauf nicht einfach im Sinne von effektiven Pulsen interpretiert werden. Erst wenn man bei hinreichend kleinen Flipwinkeln die Länge des Bildgebungsblocks gegen null gehenläßt ( $t_{\text{read}} \rightarrow 0$ ) findet

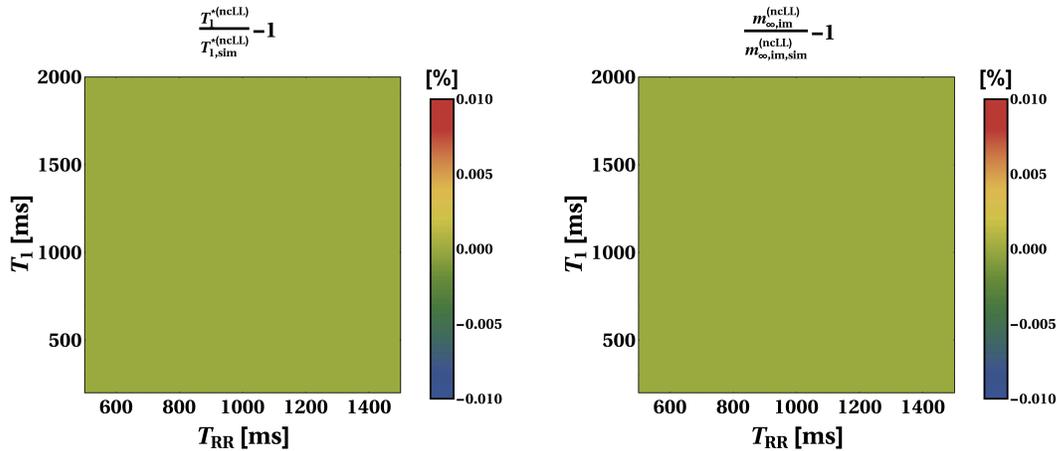


Abbildung 4.25: Relativer Fehler des theoretisch berechneten  $T_1^{*(ncLL)}$  (links) und  $m_{\infty,im}^{(ncLL)}$  (rechts) für getriggerte Look-Locker-Sequenzen mit GRE/FLASH Bildgebung verglichen mit den Werten aus numerischen Simulationen, aufgetragen über den physiologisch relevanten Bereich von  $T_1$  und Herzfrequenz (über zugehöriges  $T_{RR}$ ). Da die Simulation die theoretischen Voraussetzungen einhält, ist nur eine Abweichung in der Größe numerischer Ungenauigkeiten gegeben (Simulationsparameter:  $T_R = 2,4$  ms,  $\alpha = 5^\circ$ ,  $t_{read} = 86 \text{ pulses} \times 2,4 \text{ ms} = 206,4$  ms,  $t_{im} = 43 \text{ pulses} \times 2,4 \text{ ms} = 103,2$  ms und  $T_2 = 50$  ms).

man

$$m_{\infty}^{(ncLL)} \approx \frac{1 - e^{-\frac{T_{RR}}{T_1}}}{1 - e^{-\frac{T_{RR}}{T_1^{*(ncLL)}}}}, \quad (4.61)$$

was sich wieder mit Hilfe eines einzelnen effektiven Pulses beschreiben ließe.

Wie bei der Beschreibung der MOLLI Sequenz muß hier bedacht werden, daß der dem Bildgebungsblock zugeordnete Bildgebungszeitpunkt nicht am Anfang, sondern erst nach der Zeitspanne  $t_{im}$  innerhalb des Bildgebungsblocks liegt. Bis dahin entwickelt sich die Magnetisierung von  $m_{\infty}^{(ncLL)}$  ausgehend wie im kontinuierlichen Fall. Um auf die für die Bildgebung relevante transversale Magnetisierung zu kommen muß noch die Wirkung der Pulse und die transversale Relaxation bis zum Bildzeitpunkt berücksichtigt werden, sprich

$$m_{\infty,im}^{(ncLL)} = \left( m_{\infty}^{(LL)} + (m_{\infty}^{(ncLL)} - m_{\infty}^{(LL)}) e^{-\frac{t_{im}}{T_1^{*(LL)}}} \right) \sin[\alpha] e^{-\frac{T_E}{T_2}} \quad (4.62)$$

$$\approx \left( \frac{t_{im}}{T_1} + m_{\infty}^{(ncLL)} e^{-\frac{t_{im}}{T_1^{*(LL)}}} \right) \sin[\alpha] e^{-\frac{T_E}{T_2}}, \quad (4.63)$$

wobei  $T_1^{*(LL)}$  aus Gl. (2.28) bestimmt werden kann.

Der Vergleich zwischen theoretisch bestimmten  $m_{\infty,im}^{(ncLL)}$  aus Gleichung (4.62) und dem aus numerischen Simulationen bestimmten  $m_{\infty,im,sim}^{(ncLL)}$  findet sich auf der rechten

Seite von Abbildung 4.25. Auch hier sind bis auf numerische Fehler keine weiteren Abweichungen zu finden, da die Theorie im Rahmen des Modells die Simulation exakt beschreibt.

Die Amplitude für den Transienten ergibt sich wieder aus der Extrapolation des ersten Bildpunktes mit Hilfe der scheinbaren Relaxationszeit in Gl. (4.58) und der „Steady-State“ Magnetisierung aus Gl. (4.62)

$$B^{(\text{ncLL})} = e^{\frac{t_{\text{im}} + t_{\text{delay}}}{T_1^{*(\text{ncLL})}}} \left( m_{\infty, \text{im}}^{(\text{LL})} - m[t_{\text{im}} + t_{\text{delay}}] \right) \quad (4.64)$$

mit

$$m[t_{\text{im}} + t_{\text{delay}}] = \left( m_{\infty}^{(\text{LL})} - \left( m_{\infty}^{(\text{LL})} - 1 + 2e^{-\frac{t_{\text{delay}}}{T_1}} \right) e^{-\frac{t_{\text{im}}}{T_1^{*(\text{LL})}}} \right) \sin[\alpha] e^{-\frac{T_E}{T_2}}. \quad (4.65)$$

Auch hier ist  $t_{\text{delay}}$  die Zeitverzögerung zwischen Inversionspuls und dem Start der Bildgebung. Mit Gl. (4.62) und Gl. (4.65) ergibt sich aus Gl. (4.64)

$$B^{(\text{ncLL})} = e^{\frac{t_{\text{im}} + t_{\text{delay}}}{T_1^{*(\text{ncLL})}} - \frac{t_{\text{im}}}{T_1^{*(\text{LL})}}} \left( m_{\infty}^{(\text{ncLL})} - 1 + 2e^{-\frac{t_{\text{delay}}}{T_1}} \right) \sin[\alpha] e^{-\frac{T_E}{T_2}}. \quad (4.66)$$

Entwickelt man diesen Ausdruck in linearer Ordnung in  $t_{\text{delay}}$  und  $t_{\text{im}}$  (unter Vernachlässigung des Terms in  $t_{\text{im}} / T_1^{*(\text{ncLL})}$ ) erhält man ohne die Kreuzterme

$$B^{(\text{ncLL})} \approx e^{-\frac{t_{\text{im}}}{T_1^{*(\text{LL})}}} \left( m_{\infty}^{(\text{ncLL})} + 1 + \frac{t_{\text{im}} - t_{\text{delay}}}{T_1} + \frac{t_{\text{im}} + t_{\text{delay}}}{T_1^{*(\text{ncLL})}} \right) \sin[\alpha] e^{-\frac{T_E}{T_2}}. \quad (4.67)$$

Wie schon bei der MOLLI Sequenz gilt, daß dies nicht das für die kontinuierliche Bildgebung erwartete Ergebnis  $B = m_{\infty} + 1$  ist. Auch hier lassen sich die gleichen Schlußfolgerungen wie für die MOLLI Sequenz ziehen, z. B., daß sich das für kontinuierliche Bildgebung erwartete Verhältnis für  $B^{(\text{ncLL})}$  erst für  $t_{\text{im}} \rightarrow 0$  und  $t_{\text{delay}} \rightarrow 0$  einstellt.

#### 4.3.4 Bestimmung von $T_1$ aus den Fitparametern

Ein großer Vorteil kontinuierlicher Look-Locker Sequenzen ist die einfache Korrektur der gemessenen scheinbaren longitudinalen Relaxationszeiten zu den wahren  $T_1$ -Werten mit Hilfe der anderen bestimmten Fitparameter. Diese können bei kontinuierlichen Look-Locker-Sequenzen aus der Betrachtung der „Steady-State“-Magnetisierung gewonnen werden [43, 117, 127]. Dabei wird normalerweise für die getriggerte Varianten die von Deichmann im kontinuierlichen Fall mit GRE/FLASH Bildgebung vorgestellt Korrektur genutzt. Angepaßt auf das oft verwendete Fitmodell  $m[t] = m_{\infty} - B e^{-t/T_1^*}$ , findet man  $m_0/m_{\infty} = (B/m_{\infty} - 1)$ . Diese Methode kann auch auf die Ergebnisse der vorherigen Abschnitte angewendet werden<sup>13</sup>. So liefert eine lineare Näherung der

<sup>13</sup>An dieser Stelle sei nochmal auf die in diesem Kapitel verwendete Normierung  $m_0 = 1$  und damit  $m_{\infty}/m_0 \rightarrow m_{\infty}$  hingewiesen. Außerdem gilt für die kontinuierliche Variante bei perfekter Inversion und ohne Wartezeit vor dem ersten Auslesepuls  $B = 1 + m_{\infty}$ .

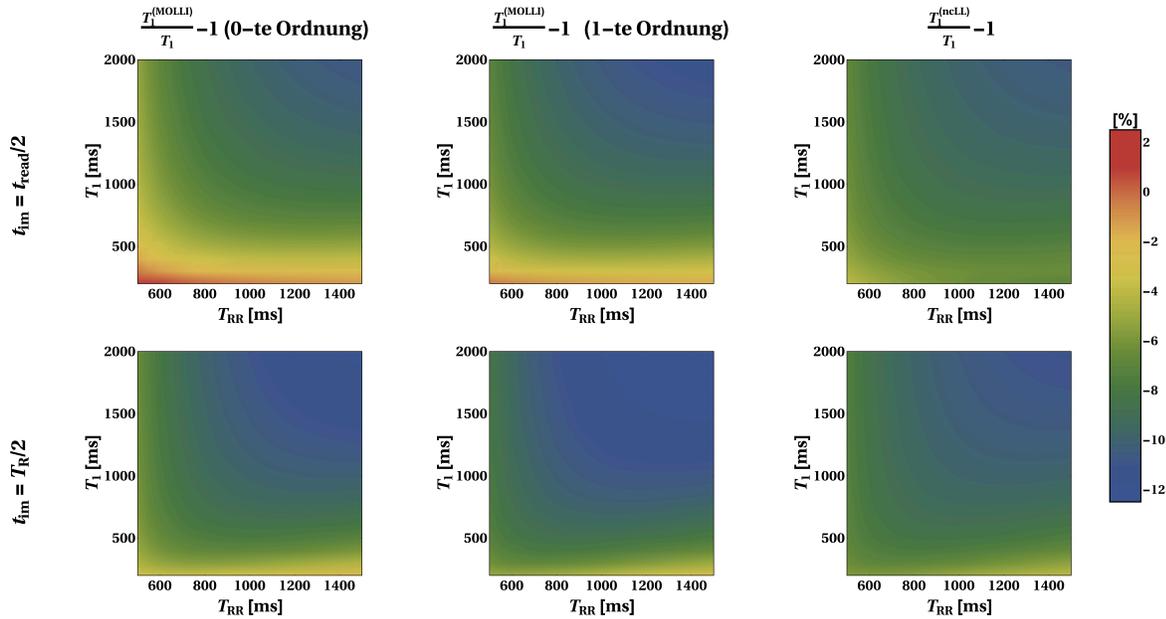


Abbildung 4.26: Relativer Fehler der mit Hilfe der Korrekturgleichungen aus den numerischen Simulationen bestimmten  $T_1^{(\text{MOLLI}/\text{ncLL})}$ -Zeiten verglichen zu den vorgegebenen  $T_1$ -Werten (**links:** nach Gl. (4.69), **mitte:** nach Gl. (4.68), beide MOLLI-Simulationen mit „flip back“, **rechts:** nach Gl. (4.70)). Die Werte sind über den physiologisch relevanten Bereich der  $T_1$ -Zeiten und Herzfrequenzen (über zugehöriges  $T_{\text{RR}}$ ) aufgetragen. Die Ergebnisse sind für den Bildzeitpunkt in der Mitte (obere Zeile) und am Anfang des Bildgebungsblocks (untere Zeile) dargestellt (Simulationsparameter:  $T_{\text{R}} = 2,4$  ms,  $\alpha = 35^\circ$  (MOLLI) und  $\alpha = 5^\circ$  (GRE/FLASH),  $t_{\text{read}} = 86 \text{ Pulse} \times 2,4 \text{ ms} = 206,4$  ms und  $T_2 = 50$  ms).

Exponentialfunktionen in Gleichung (4.47)

$$T_1^{(\text{MOLLI})} = \left(1 - \frac{t_{\text{read}} \kappa \sin^2[\alpha/2]}{T_{\text{RR}}}\right) \frac{T_1^{*(\text{MOLLI})}}{m_{\infty}^{(\text{MOLLI})}} \quad (4.68)$$

und unter Vernachlässigung des  $t_{\text{read}}/T_{\text{RR}}$ -Terms ergibt sich die bekannte Korrektur

$$T_1^{(\text{MOLLI})} = \frac{T_1^{*(\text{MOLLI})}}{m_{\infty}^{(\text{MOLLI})}} \quad (4.69)$$

Damit kann Gleichung (4.68) als Entwicklung 1-ter Ordnung und Gleichung (4.69) als Entwicklung 0-ter Ordnung in  $t_{\text{read}}$  aufgefaßt werden. Analoges Vorgehen für GRE/FLASH Bildgebung liefert aus Gl. (4.61)

$$T_1^{(\text{ncLL})} = \frac{T_1^{*(\text{LL})}}{m_{\infty, \text{im}}^{(\text{ncLL})}} \quad (4.70)$$

In Abbildung 4.26 sind die Simulationsergebnisse der Korrekturen (4.68) und (4.69) für eine MOLLI-Sequenz mit „flip back“ sowie der Korrektur (4.70) dargestellt. Die

Ergebnisse für eine MOLLI-Sequenz ohne „flip back“ sind sehr ähnlich, weswegen der Übersichtlichkeit halber, auf deren Abbildungen verzichtet wird. Man sieht die aus den Experimenten bekannte, deutliche Unterschätzung der  $T_1^{(\text{MOLLI})}$ -Werte, welcher sich auch für  $T_1^{(\text{ncLL})}$  bestätigt. Der Fehler nimmt dabei mit wachsendem  $T_1$  und wachsendem  $T_{\text{RR}}$  zu. Dies ist zu erwarten, da mit wachsendem  $T_1$  der Einfluß des Bildgebungsmoduls auf die freie Relaxation größer wird und mit wachsendem  $T_{\text{RR}}$  sich getriggerte Look-Locker-Sequenzen immer deutlicher von ihrem kontinuierlichen Gegenstück unterscheiden. Dabei zeigen sowohl Gl. (4.68) als auch Gl. (4.69) ähnliche Abweichungen, mit einem leicht geringeren Fehler für die Ergebnisse aus Gl. (4.68). Man kann daraus schließen, daß für typische Bildgebungsparameter die Länge des Bildgebungsblocks bereits einen Wert erreicht hat, bei dem der Fehler durch die lineare Ordnung größer ist als deren komplette Vernachlässigung.

Weiterhin erkennt man, daß insgesamt die Abweichung im untersuchten Bereich für den Bildzeitpunkt  $t_{\text{im}} = t_{\text{read}}/2$  kleiner ist als für  $t_{\text{im}} = T_{\text{R}}$ . Dabei zeigt  $T_1^{(\text{MOLLI})}$  für  $t_{\text{im}} = t_{\text{read}}/2$  bei kurzen  $T_1$ -Zeiten sogar eine leichte Überschätzung des realen  $T_1$ -Wertes, was für  $T_1^{(\text{ncLL})}$  im dargestellten Bereich nicht gilt.

Als Ursachen für die verbleibende Abweichung kommen mehrere Ursachen in Frage. Eine mögliche Fehlerquelle ist die Annahme  $B = m_{\infty}^{(\text{MOLLI/ncLL})} + 1$  in den Korrekturgleichungen (4.68), (4.69) und (4.70). Wie aus Gl. (4.67) und Gl. (4.55) hervor geht, gilt diese Annahme nur für vernachlässigbare  $t_{\text{im}}$ . Um einen Eindruck der dadurch erzeugten Abweichung zu erhalten, wurden für Abbildung 4.27 die Normierung der gefitteten  $m_{\infty}$ -Werte nicht mit der Amplitude  $B$  sondern direkt mit dem in der Simulation verwendeten Wert von  $m_0$  durchgeführt. Dies führt für  $t_{\text{im}} = t_{\text{read}}/2$  in großen Teilen zu deutlichen Verbesserungen. Nur für kurze  $T_1$ -Werte und niedrige Herzfrequenzen (lange  $T_{\text{RR}}$ ) kommt es zu einer leichten Vergrößerung der Abweichung. Die Abweichungen für  $t_{\text{im}} = T_{\text{R}}/2$  hingegen verändern sich nur sehr gering. Diese Ergebnisse lassen sich dadurch erklären, daß im Falle von  $t_{\text{im}} = t_{\text{read}}/2$  der gefittete Wert für die Amplitude stark von  $m_{\infty} + 1$  abweicht, für  $t_{\text{im}} = T_{\text{R}}/2$  hingegen nicht (siehe Gln. (4.55) und (4.67) sowie Abb. 4.22 linke Seite).

Um die verbleibenden starken Abweichungen für  $t_{\text{im}} = T_{\text{R}}/2$  zu verstehen, sind in Abb. 4.28 die Abweichungen über die Länge von  $t_{\text{read}}$  aufgetragen. Man erkennt, daß für kürzer werdende  $t_{\text{read}}$  die Abweichung in allen Fällen immer kleiner wird. Dies liegt daran, daß nach Gl. (4.46) die Abweichung von Gl. (4.47) bzw. (4.48) immer kleiner wird. Gleiches gilt für die Abweichung von Gl. (4.60) zu Gl. (4.61). Insgesamt findet man, daß für  $t_{\text{im}} = T_{\text{R}}/2$  der Fehler der korrigierten  $T_1$ -Werte durch die Normierung von  $m_{\infty}$  mit Hilfe der gefitteten Amplitude vernachlässigbar ist. Die Abweichung wird hingegen von der Länge des Bildgebungsblocks dominiert. Dies wird auch durch den Vergleich von Gl. (4.68) und Gl. (4.69) (siehe Abbildung 4.26) bestätigt. Dort ist der Bildgebungsblock bereits so lang, daß nullte und erste Ordnung ähnliche Resultate liefern, man also Näherungen höherer Ordnung bräuchte. Interessanterweise zeigt sich, daß die Fehler der korrigierten  $T_1$ -Werte für  $t_{\text{im}} = t_{\text{read}}/2$  eine deutlich geringere Abweichung auch bei längeren Bildgebungsblöcken zeigen. Dort wird der Fehler von der falschen  $m_{\infty}$ -Normierung dominiert. Dieser Aspekt soll noch genauer untersucht werden.

Betrachtet man Gl. (4.50) und Gl. (4.63) erkennt man, daß beide eine sehr ähnliche Struktur haben. Dies gilt besonders unter Berücksichtigung der nullten Näherung für

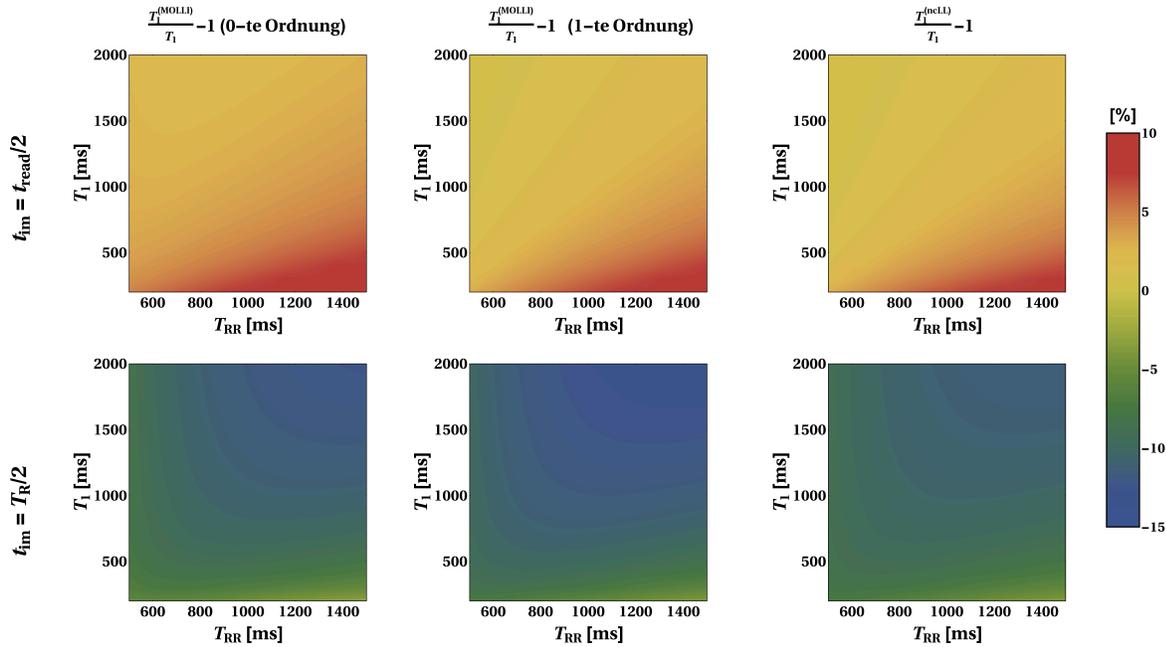


Abbildung 4.27: Relativer Fehler der mit Hilfe der Korrekturgleichungen aus den numerischen Simulationen bestimmten  $T_1^{(\text{MOLLI}/\text{ncLL})}$ -Zeiten verglichen zu den vorgegebenen  $T_1$ -Werten (**links:** nach Gl. (4.69), **mitte:** nach Gl. (4.68), **rechts:** nach Gl. (4.70)). Im Gegensatz zu Abbildung 4.26 wurde nicht mittels der gefitteten Amplitude sondern mit Hilfe des vorgegebenen Wertes von  $m_0$  der gefittete Wert von  $m_\infty$  normiert. Beide MOLLI-Simulationen sind mit „flip back“ und die Werte sind über den physiologisch relevanten Bereich der  $T_1$ -Zeiten und Herzfrequenzen (über zugehöriges  $T_{\text{RR}}$ ) aufgetragen. Die Ergebnisse sind für den Bildzeitpunkt in der Mitte (obere Zeile) und am Anfang des Bildgebungsblock (untere Zeile) dargestellt (Simulationsparameter:  $T_{\text{R}} = 2,4$  ms,  $\alpha = 35^\circ$  (MOLLI) und  $\alpha = 5^\circ$  (GRE/FLASH),  $t_{\text{read}} = 86$  Pulse  $\times 2,4$  ms = 206,4 ms und  $T_2 = 50$  ms).

$m_\infty$  aus Gl. (4.48) (MOLLI) und Gl (4.61) (GRE/FLASH). Bedenkt man, daß typischerweise Flipwinkel mit  $\alpha \lesssim 35^\circ$  eingesetzt werden, findet man  $\cos[\alpha/2] = \xi \approx 1$  und kann beide Fälle gleichermaßen behandeln. Ausgehend von Gl. (4.50) bzw. Gl. (4.63) findet man mit  $t_{\text{im}} = t_{\text{read}}/2$

$$m_{\infty,\text{im}} \approx \frac{t_{\text{read}}}{2T_1} + e^{-\frac{t_{\text{read}}}{2T_1^{*(c)}}} \frac{1 - e^{-\frac{T_{\text{RR}}}{T_1}}}{1 - e^{-\frac{T_{\text{RR}}}{T_1^*}}}. \quad (4.71)$$

Dabei bezeichnet das hochgestellte  $c$  die entsprechende Größe bei kontinuierlicher Bildgebung. Nutzt man nun Gl. (4.44) (mit  $\xi \approx 1$ ) bzw. Gl (4.58) findet man

$$e^{-\frac{t_{\text{read}}}{2T_1^{*(c)}}} \approx e^{-\frac{T_{\text{RR}}}{2T_1^*}} e^{\frac{T_{\text{RR}}}{2T_1}} e^{-\frac{t_{\text{read}}}{2T_1}}. \quad (4.72)$$

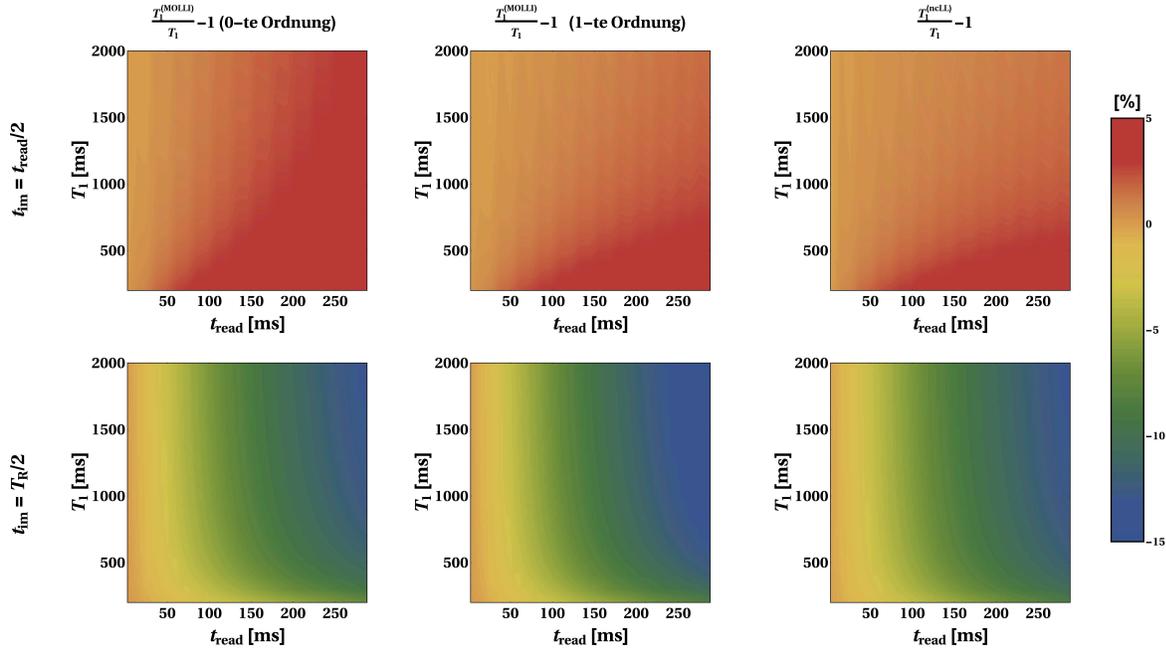


Abbildung 4.28: Relativer Fehler der mit Hilfe der Korrekturgleichungen aus den numerischen Simulationen bestimmten  $T_1^{\text{(MOLLI/ncLL)}}$ -Zeiten verglichen zu den vorgegebenen  $T_1$ -Werten (**links:** nach Gl. (4.69), **mitte:** nach Gl. (4.68), **rechts:** nach Gl. (4.70)). Wie in Abbildung 4.27 wurde der gefittete Wert von  $m_\infty$  nicht mit der gefitteten Amplitude, sondern mit Hilfe des vorgegebenen Wertes von  $m_0$  normiert. Beide MOLLI-Simulationen sind mit „flip back“ und die Werte sind über den physiologisch relevanten  $T_1$ -Bereich für eine typische Herzfrequenz. Die Ergebnisse sind für den Bildzeitpunkt in der Mitte (obere Zeile) und am Anfang des Bildgebungsblocks (untere Zeile) dargestellt (Simulationsparameter:  $T_R = 2,4$  ms,  $\alpha = 35^\circ$  (MOLLI) und  $\alpha = 5^\circ$  (GRE/FLASH),  $T_{RR} = 800$  ms und  $T_2 = 50$  ms).

Entwickelt man den Term in  $t_{\text{read}}/2$  bis in erste Ordnung findet man

$$m_{\infty, \text{im}} \approx \frac{t_{\text{read}}}{2T_1} \left( 1 - \frac{\sinh \left[ \frac{T_{RR}}{2T_1} \right]}{\sinh \left[ \frac{T_{RR}}{2T_1^*} \right]} \right) + \frac{\sinh \left[ \frac{T_{RR}}{2T_1} \right]}{\sinh \left[ \frac{T_{RR}}{2T_1^*} \right]}. \quad (4.73)$$

Es zeigt sich, daß nun die Bedingung für die Entwicklung des sinh in linearer Ordnung nicht mehr die Bedingung  $T_{RR}/T_1^* \ll 1$ , sondern die schwächere Bedingung  $T_{RR}/2T_1^* \ll 1$  zu erfüllen ist. Damit erhält man

$$m_{\infty, \text{im}} \approx \frac{T_1^*}{T_1} + \frac{t_{\text{read}}}{2T_1} \left( 1 - \frac{T_1^*}{T_1} \right) \approx \frac{T_1^*}{T_1}. \quad (4.74)$$

Dies entspricht der bekannten und allgemein verwendeten Korrektur aus Gl. (2.39) bzw. Gl. (2.42) und zeigt somit, daß für  $t_{\text{im}} = t_{\text{read}}/2$  die Voraussetzung für diese besser erfüllt sind, als man im ersten Moment vermuten würde. Dies kann als Erklärung für den Erfolg dieser einfachen Näherung dienen.

### 4.3.5 Abschließende Bemerkungen

In diesem Abschnitt wurde die zeitliche Entwicklung von getriggerten Look-Locker-Sequenzen untersucht. Dabei konnten analytische Zusammenhänge zwischen Sequenz-Parametern  $(\alpha, T_R)$ , physiologischen  $(T_{RR})$  sowie Gewebseigenschaften  $(T_1, T_2, m_0)$  und den gemessenen Parametern  $(T_1^*, m_{\infty,im}, B)$  hergestellt werden. Diese wurden genutzt um die allgemein verwendete Korrektur von den scheinbaren Relaxationszeiten auf die wahren, welche von Deichmann für kontinuierliche Bildgebung eingeführt wurde [43], zu motivieren. Ebenso konnte die erstaunliche Genauigkeit dieser Näherung für den Bildzeitpunkt in der Mitte des Bildgebungsblocks zumindest teilweise erklärt werden.

Dabei wurde angenommen, daß über den Verlauf eines Transienten die Herzrate konstant bleibt. Diese Näherung kann bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen zu Fehlern führen [159]. Sind die entsprechenden Teile des Transienten vor bzw. nach der Störung hinreichend lang, kann man jeden Teil für sich behandeln und das Problem damit umgehen. Dabei können die Ergebnisse aus Abschnitt 4.1 verwendet werden. Geringe zufällige Schwankungen der Herzrate führen hingegen zu einem erhöhten Rauschen in den Parameterkarten, da diese nur zu leichten, zufällig schwankenden Abweichungen zum erwarteten Signal am Bildzeitpunkt führen.

Ein anderer Einfluß, der aufgrund der schnellen Folge breitbandiger Bildgebungspulse mit relativ großen Flipwinkeln besonders für die MOLLI relevant ist, ist der Magnetisierungstransfer. Dieser zeigt in diesem Fall einen deutlichen Einfluß auf die mittels bSSFP-Bildgebung quantifizierte Größen [62, 166, 167, 168, 169, 170]. Dabei konnten Gloor *et al.* [168] in einem einfachen 2-Kompartimentmodell zeigen, daß auch in diesem Fall, die Magnetisierung einer Gleichung der Form (4.17) gehorcht. Damit können die Effekte des Magnetisierungstransfers mit der in Abschnitt 4.3.1 beschriebenen Theorie behandelt werden. Da die explizite Form von  $T_1^*$  in Gl. (4.44) bzw. Gl. (4.58) nur für die Elimination  $T_1^{*(c)}$  aus den Gleichungen für  $m_{\infty,im}$  und  $B$  benötigt wird, ist nur der Einfluß auf  $m_{\infty}^{(c)}$  interessant um die benötigte Korrektur der scheinbaren Relaxationszeit  $T_1^*$  auf  $T_1$  zu erhalten. Dafür ist es notwendig einen analogen Zusammenhang wie in Gl. (2.36) zu finden. Dies wurde aber im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

Weitere Aspekte die in diesem Modell nicht explizit betrachtet wurden sind die endliche Länge sowie das Schichtprofil der verwendeten Bildgebungspulse. Effekte endlicher Länge auf das „Steady-State“-Signal wurden von Bieri *et al.* [171] sowie Crooijmans *et al.* [172] beschrieben. Dabei konnte gezeigt werden, daß der Effekt endlicher Pulslängen in sehr guter Näherung über ein effektives  $\tilde{T}_2$  beschrieben werden kann:

$$\frac{1}{\tilde{T}_2} = \left(1 - \zeta \frac{T_{RFE}}{T_R}\right) \frac{1}{T_2}. \quad (4.75)$$

Dabei ist  $T_{RFE}$  die effektiv wirkende Länge des Bildgebungspulses welche vom zeitlichen Verlauf des Pulses abhängt und  $\zeta$  beschreibt effektiv die Zeit während des Pulses, in der die Magnetisierung entlang des Hauptfeldes zeigt. Da auf die Bestimmung von  $T_2$  mittels der MOLLI-Sequenz in dieser Arbeit nicht eingegangen wird, sind diese Effekte von untergeordneter Bedeutung und wurden in dieser Arbeit nicht weiter untersucht.

Einflüsse des Bildgebungspulses auf das Schichtprofil der Magnetisierung wurden bereits von Cooper *et al.* [173] und Ehses *et al.* [170] untersucht. Während des Transienten verursachen sie eine Abweichung vom exponentiellen Zeitverlauf, welche nicht

ohne weiteres zu korrigieren ist. Bisherige Untersuchungen beschränken sich dabei auf numerische Simulationen und das Erzeugen von Korrekturtabellen für den effektiv wirkenden Flipwinkel. Genaue Untersuchungen zu diesem Thema wurden nicht im Verlauf dieser Arbeit durchgeführt. Allgemein ist aber zu erwarten, daß die Auswirkungen bei getriggerten Look-Locker-Sequenzen kleiner sind. Dies liegt daran, daß die Bildgebung immer wieder von Phasen freier Relaxation unterbrochen wird, was die Auswirkungen des Pulses auf das Schichtprofil der Magnetisierung verringert.

Ein weiterer Aspekt der besonders bei höheren Feldstärken für die MOLLI-Sequenz eine Rolle spielt, sind lokale Inhomogenitäten des Magnetfeldes. Der Einfluß dieser auf die bSSFP-Bildgebung wurde ausführlich von Schmitt *et al.* [165] untersucht. Auch in diesem Fall gilt, daß die Zeitevolution der Magnetisierung durch die Form von Gl. (4.17) beschrieben werden kann. Entsprechend ändert sich an den grundlegenden Ergebnissen nichts. Nur die konkrete Form von  $T_1^{*(\text{bSSFP})}$  und  $m_\infty^{(\text{bSSFP})}$  müssen angepaßt werden. Auch hier wird wieder die Existenz eines analogen Zusammenhangs wie Gl. (2.36) entscheidend für die Bestimmung von Korrekturgleichungen sein. Zusätzlich muß in diesem Fall besondere Aufmerksamkeit auf die Präparation der Magnetisierung zu Beginn des Bildgebungsblocks gelegt werden. Diese ist notwendig, damit die Magnetisierung entlang des Eigenvektors für den zu untersuchenden Eigenwertes liegt. Nur damit werden die beschriebenen einfachen Formen der scheinbaren Relaxationszeit und des „Steady-State“-Wertes erhalten. Dafür sind bereits mehrere Methoden aus der Literatur bekannt [115, 118, 119, 120, 121].

Abschließend soll noch auf einen interessanten Punkt eingegangen werden. Bei Betrachtung der Gleichungen (4.46), (4.49) und (4.51) erkennt man, daß die Unbekannten  $T_1^{*(\text{bSSFP})}$  und  $m_\infty^{(\text{bSSFP})}$  mit Hilfe von Gl. (4.44) bzw. Gl. (2.36) eliminiert werden können und nur noch  $T_1$  als unbekannt bleibt. Alle anderen Parameter sind als Sequenzparameter bekannt, oder ergeben sich als Fitparameter aus den gemessenen Zeitverläufen. Analoges gilt auch für die getriggerten Sequenzen mit GRE/FLASH-Bildgebung. Es zeigt sich somit, daß man auch bei der MOLLI-Sequenz ohne Kenntnis von  $T_2$  in der Lage sein sollte  $T_1$  zu bestimmen. Weiterhin sollte sich bei der MOLLI-Sequenz dann unter Verwendung von Gl. (4.44) auch  $T_2$  bestimmen lassen. Diese Möglichkeiten wurden aber im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht. Es ist unklar ob die dafür benötigte Meßgenauigkeit erreicht wird, bzw. ob systematische oder zufällige Fehler, z. B. durch das Schichtprofil des Pulses oder Schwankungen der Herzrate, dies unmöglich machen.

# Kapitel 5

## Weitere Projekte

Neben den in Kapitel 3 [174] und 4 [175, 176] vorgestellten Themen wurden weitere Projekte in enger Kooperation mit Kollegen der EP5, der Uniklinik Würzburg, des DKFZ und der Uniklinik Heidelberg bearbeitet. Diese sollen in diesem Kapitel thematisch geordnet kurz aufgelistet werden.

### **Bestimmung funktioneller Parameter im Kleintier**

Die quantitative Bestimmung funktioneller und mikrostruktureller Parameter am Kleintier ist eine große Herausforderung. So folgen aus den kleinen Strukturgrößen sowie der hohen Herzfrequenz ganze andere Bedingungen für die Bildgebung. So ist es bspw. nicht möglich, während der ruhigen Phase eines einzelnen Herzschlages ein ganzes Bild aufzunehmen. Entsprechend ist eine saubere Synchronisation der Bildaufnahme mit dem Herzschlag von zentraler Bedeutung. Die prospektive Triggerung führt dabei wegen der hohen Feldstärke sowie der kurzen Zeitskalen immer wieder zu Problemen. Somit war es ein Ziel, die Daten unabhängig von der Qualität eines prospektiven Triggers aufzunehmen. Dazu wurden zwei verschiedene Abtaststrategien zur Datenaufnahme genutzt. Dabei wurden Daten für alle Herzphasen aufgenommen. Die Zuordnung der aufgenommenen Daten zur jeweiligen Herzphase erfolgte dabei einmal über ein externes [125] bzw. ein internes [126, 177] Referenzsignal. Diese Verlagerung der Datenzuordnung in die Nachbearbeitung erlaubt es, die Qualität des Triggersignals nachträglich zu optimieren und auf eventuelle Änderungen des Triggerpunktes reagieren zu können. Dies führte zu deutlich stabileren Messungen und einer Verringerung der Arbeitsbelastung während der Datenaufnahme. Die so verbesserte Meßmethode wurde bspw. auch zur Bestimmung der Nierenperfusion eingesetzt [143].

Eigene Beiträge zu diesem Projekt umfaßten Untersuchung der theoretischen Grundlagen, Entwicklung und Durchführung numerischer Simulationen, Entwicklung und Planung sowie Durchführung von Experimenten, Programmieren von Auswertesoftware sowie Diskussion und Bewertung experimenteller Ergebnisse.

## Einfluß von Diffusion und Mikrostruktur auf die Transversalrelaxation

In den vorhergehenden Kapiteln dieser Arbeit wurde der Einfluß der transversalen Relaxation auf  $T_1$ -Quantifizierung als einfacher exponentieller Zerfall angenommen und deswegen in den Betrachtungen vernachlässigt. In wie weit die Annahme gerechtfertigt ist, wurde in weiteren Projekten eingehend untersucht. So wurde, um den Zeitverlauf des MR-Signals im Myokard besser verstehen zu können, das Konzept der Linienform auf Gewebe mit beliebigen Diffusionseinfluß erweitert [178]. Für kleine Kapillaren stellte sich heraus, daß die physiologische Diffusion einen exponentiellen Zerfall der Transversalmagnetisierung rechtfertigt. Um die Änderung des Gefäßdurchmessers und das Übertragen auf Geräte mit anderen Magnetfeldstärken zu erlauben, wurden allgemeingültige Skalierungsgesetze abgeleitet [179]. Im Rahmen der weitverbreiteten Gaußschen Näherung wird die Frequenzkorrelationsfunktion der diffusionsbedingten Bewegung von Spins zur Signalbeschreibung benötigt. Deren exakte Form für Diffusion um mikroskopische Objekte konnte dabei gefunden werden [180, 181]. Speziell für parallel, im Sinne des Krogh-Modells, angeordnete Kapillaren konnte gezeigt werden, daß sich die transversale Magnetisierung analog zur Amplitude eines getriebenen gedämpften harmonischen Oszillator verhält, wobei Dämpfungsterm und Triebkraft sowohl von Diffusion als auch von Oxygenierungsgrad und äußeren Magnetfeld bestimmt werden [136].

Die Zeitentwicklung der Transversalmagnetisierung im 2-dimensionalen Dipolfeld einer Kapillare wird durch die Bloch-Torrey-Gleichung unabhängig vom zugrundeliegenden Diffusionsregime beschrieben. Im Rahmen des Krogh-Modells konnte dafür eine analytisch exakte Lösung angegeben werden [137, 138], wofür entsprechende mathematische Vorarbeiten nötig waren [182, 183]. Weiterhin wurde das Konzept des Kroghmodells analytisch auf Venolen [184] und in numerischen Simulationen auf Kapillarnetzwerke erweitert [185]. Zusätzlich dazu wurde auch die Dephasierung der Transversalmagnetisierung um sphärische Objekte wie Kontrastmittelpartikel, magnetisch markierte Zellen und Lungenalveolen untersucht [186, 187].

Neben dem freien Induktionszerfall ist das Hahn'sche Spinecho ein weiterer Mechanismus, der zur Beschreibung der Mikrostruktur genutzt werden kann. Die Auswirkung von Suszeptibilitäts- und Diffusionseffekten auf die Transversale Spinecho-Relaxationszeit wurde dafür mit Hilfe der „Strong-Collision“-Näherung untersucht [188]. Eine Erweiterung des klassischen Hahn-Spin-Echos ist die CPMG-Sequenz. Auch deren Relaxationsrate wurde in Abhängigkeit von Mikrostruktur und Diffusion untersucht [189, 190, 191]. Die Ergebnisse für Spinechos und FID fanden dabei Anwendung bei der Bestimmung von mittleren Gefäßdurchmessern im Kleintier [192].

Außer durch ihre Auswirkungen auf die transversale Relaxation, lassen sich Diffusionsprozesse auch direkt mit Hilfe der MRT analysieren. Die Diffusion wird im Sinne der Brown'schen Molekularbewegung betrachtet, wobei der Diffusionpropagator das zentrale Element zur deren Beschreibung ist. Die für die Quantifizierung der Mikrostruktur relevanten Propagatoren für Diffusion um zylindrische und sphärische Objekte konnten dabei gefunden werden [193]. Eine Weiterentwicklung der klassischen Diffusionsexperimente stellte dabei das „Multiple Wavevector“-Experiment dar. Mit dessen Hilfe war es

möglich, den scheinbaren Zellradius in der Wirbelsäule vom Kleintier zu quantifizieren [194].

Eigene Beiträge zu diesem Projekt umfaßten theoretische Untersuchung, Entwicklung und Durchführung numerischer Simulationen, die Entwicklung und Planung sowie Durchführung von Experimenten, Auswertung von Experimenten sowie Diskussion und Bewertung experimenteller Ergebnisse.

## **Darstellung entzündlicher Prozesse mittels Fe-Kontrastmittel gestützter MRT**

Neben der Mikrostruktur und Funktion ist auch das Verständnis über den zeitlichen Ablauf von Entzündungsreaktionen wichtig für die Therapiefindung. Dabei sind die bildliche Darstellung von Entzündungsherden sowie der genaue Ablauf der Entzündungsreaktion von entscheidender Bedeutung. Insbesondere die Fragestellung ab wann sich Markermoleküle auf welche die Immunzellen reagieren nachweisen lassen ist für die frühzeitige Diagnose und das entsprechende Einleiten von Therapiemaßnahmen wichtig. Dabei stellen funktionalisierte Eisenoxid-Nanopartikel einen vielversprechenden Ansatz dar. Da schon sehr kleine Mengen dieser Nanopartikel lokal akkumuliert zu deutlicher Signalverringerng führen, können unter geeigneten Umständen selbst geringe Mengen nachgewiesen werden. Dazu wurden die transversale und longitudinale Relaxivität von Eisenoxid-Nanopartikeln bei besonders hohen Magnetfeldern untersucht [195]. Weiterhin wurde in Tiermodellen die Markierung von atherosklerotischen Entzündungen getestet [196, 197]. Weiterhin wurde die Möglichkeit untersucht, die von den Eisenoxid-Nanopartikeln verursachten Verzerrungen des Magnetfelds zu nutzen, um fließendes Blut in der Nähe der Nanopartikel effektiv zu beeinflussen und somit die Darstellung dieser zu verbessern [198].

Eigene Beiträge zu diesem Projekt umfaßten Planung von Experimenten, Programmieren von Auswertesoftware, Auswertung von Experimenten sowie Diskussion und Bewertung experimenteller Ergebnisse.

## **Darstellung entzündlicher Prozesse mittels $^{19}\text{F}$ -MRT**

Die Darstellung von Entzündungsprozessen mittels Eisenoxid-Nanopartikeln ist besonders bei hohen Magnetfeldern mit großen Schwierigkeiten verbunden. Ein besonderes Problem ist dabei, daß Signalauslöschungen nicht spezifisch der Akkumulation von Eisenoxid-Nanopartikeln zuzuordnen ist. Deswegen ist auch die Markierung von Immunzellen mit  $^{19}\text{F}$ -Nanopartikeln von großem Interesse. Sie spielt beim Visualisieren von deren Rekrutierung und Migration eine besondere Rolle. Typischerweise sind Immunzellen deutlich kleiner als die Auflösung moderner MRT-Scanner und erzeugen darüber hinaus keinen besonderen natürlichen Kontrast in MR-Bildern. Dies erschwert Ihr auffinden mittels MRT erheblich. Da Fluor natürlicher weise im Körper nur in sehr geringer Konzentration vorkommt, erlaubt die Markierung von Immunzellen mit  $^{19}\text{F}$ -Nanopartikeln eine nahezu hintergrundfreie Visualisierung der Fluorverteilung und damit der Zellen welche das Fluor aufgenommen haben. Ebenso ermöglicht die Verwendung verschiedener  $^{19}\text{F}$ -Nanopartikel die Differenzierung verschiedener Zelltypen.

Ein Nachteil dieser Methode ist ihr geringes  $SNR$  sowie die teilweise komplexen MR-Signale der  $^{19}\text{F}$ -Nanopartikel. Dies kann zu inakzeptabel langen Meßzeiten führen. Aus diesem Grund wurden Methoden entwickelt, um die Meßzeit zu verkürzen, ohne die Möglichkeit der Unterscheidung verschiedener Nanopartikel zu verlieren [199, 200]. Weiterhin wurden mit Hilfe von  $^{19}\text{F}$ -Nanopartikeln die Immunantwort während einer Tumorthherapie [201] sowie nach einem re-perfundierten Herzinfarkt [202, 203] untersucht. Darüber hinaus fanden die entwickelten Methoden Anwendung in der Rekonstruktion von PET-Daten [204].

Eigene Beiträge zu diesem Projekt umfaßten Entwicklung und Durchführung numerischer Simulationen, Entwicklung, Planung sowie Durchführung von Experimenten, Programmieren von Auswertesoftware, die Auswertung von Experimenten sowie die Diskussion und Bewertung experimenteller Ergebnisse.

## Der Bloch-Siegert-Effekt und seine Anwendung in der MRT

Um korrekte quantitative Ergebnisse zu erhalten, ist es wichtig, alle Parameter im MR-Experiment kontrollieren zu können, bzw. hinreichend genau zu kennen. Ein wichtiger Wert ist dabei die Kenntnis des Anregungsflipwinkels mit dem die Magnetisierung ausgelenkt wird, bzw. der Flipwinkel des Präparationspulses welcher die Magnetisierung invertiert. So wurde gezeigt, daß es durch das Einstrahlen von offresonanten RF-Pulsen zu einer Änderung der Larmorfrequenz mit der die Transversalmagnetisierung präzediert kommt. Diese Änderung hängt unter anderem von der Stärke des RF-Pulses ab. Dies kann genutzt werden, um räumlich aufgelöst die Verteilung von Anregungsflipwinkeln zu bestimmen und damit quantitative Parameterbestimmung robust gegen Auswirkungen von räumlichen Inhomogenitäten im Anregungsfeld zu machen. Diese Methode wurde auf CPMG-Sequenzen erweitert um im Hochfeld eine schnelle durch externe Feldinhomogenitäten weitgehend unbeeinflusste Bestimmung des Anregungsfeldes zu ermöglichen [205]. Weiterhin wurde diese Methode in eine  $T_2$ -Messung integriert [206]. Außerdem wurde eine Variante mit deutlich reduzierter spezifischer Absorptionsrate implementiert [207]. Darüber hinaus konnte demonstriert werden, daß sich der Bloch-Siegert-Effekt für die Bildkodierung einsetzen läßt [208].

Eigene Beiträge zu diesem Projekt umfaßten die Untersuchung theoretischer Grundlagen, die Entwicklung und Durchführung numerischer Simulationen, Entwicklung und Planung sowie Durchführung von Experimenten, Sequenzentwicklung und Programmierung von Auswertesoftware sowie die Diskussion und Bewertung experimenteller Ergebnisse.

## Ein flexibles Gradientensystem für die MRT bei sehr niedrigen Magnetfeldstärken

In einem weiteren Projekt zur Entwicklung von Gradientensystemen für die Niederfeld MRT wurde die Verwendung eines speziellen Spulenarrays vorgeschlagen, welches die nahezu beliebige physikalische Ausrichtung des Systems zum Erdmagnetfeld erlaubt und die zur Richtung des Erdmagnetfelds passenden Gradientenfelder für die Bildgebung erzeugt [209]. Dies führte zu einer deutlichen Vereinfachung des Versuchsaufbaus,

da die Notwendigkeit zur exakten Ausrichtung des Gradientensystems bezüglich der lokalen Richtung des Erdmagnetfeldes entfiel.

Der eigene Betrag zu diesem Projekt umfaßte die theoretische Beschreibung des vorgestellten Konzepts zum Aufbau des Gradientenspulenarrays.

## **Magnetic Particle Imaging - Eine neue Bildgebungsmodalität von Eisenoxid Nanopartikeln**

Wie bereits erwähnt, erlaubt die MRT eine sehr sensitive aber gleichzeitig auch sehr unspezifische Detektion von Eisenoxid-Nanopartikeln. Ein relativ neues Verfahren zur direkten Darstellung dieser Eisenoxid-Nanopartikel stellt das „Magnetic Particle Imaging“ (MPI) dar. Es basiert auf der nichtlinearen Antwort der superparamagnetischen Eisenoxid-Nanopartikel in oszillierenden Magnetfeldern. Es handelt sich dabei um ein sehr schnelles Verfahren, welches ein großes Potential für Echtzeitanwendungen aufweist. So wurden in diesem Projekt die Möglichkeiten von mittels MPI geführter Intervention genauer beleuchtet [210, 211] was ebenso verbesserte Datenrekonstruktion [212, 213] sowie optimierte Datenaufnahme [214, 215] umfaßte. Nebenbei wurde auch ein weiteres dem MPI verwandtes Konzept die „Rotational Drift Spectroscopy“ betrachtet, welches auf dem nichtlinearen Antwortverhalten von Eisenoxid-Nanopartikeln in rotierenden Magnetfeldern beruht [216, 217].

Eigene Beiträge zu diesem Projekt umfaßten die Untersuchung theoretischer Grundlagen, das Entwerfen numerischer Simulationen, Planung von Experimenten sowie Diskussion und Bewertung experimenteller Ergebnisse.



# Kapitel 6

## Zusammenfassung

Ziel der Arbeit war es die Quantifizierung funktioneller bzw. mikrostruktureller Parameter des Herzmuskels mit Hilfe  $T_1$ -basierter Methoden zu verbessern. Diese Methoden basieren darauf, die gewünschte Information durch eine geeignete Präparation der Magnetisierung bzw. durch die Gabe von Kontrastmittel in den Zeitverlauf der longitudinalen Relaxation zu kodieren. Aus der Änderung der Relaxationszeit läßt sich dann die gewünschte Information bestimmen. Dafür sollte sowohl der Einfluß der Anatomie als auch derjenige der Meßmethodik auf die Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeit und damit auf die Quantifizierung der Funktion bzw. Mikrostrukturparameter untersucht werden.

Speziell der Einfluß der Bildgebungssequenz führt dazu, daß nur eine scheinbare Relaxationszeit gemessen wird. Während dies keinen Einfluß auf die  $T_1$ -basierte Bestimmung der untersuchten Mikrostrukturparameter hatte, ergab sich für die Perfusionsquantifizierung eine deutliche Abhängigkeit von den Parametern der verwendeten IRL-Seqenz. Um diesen Einfluß gerecht zu werden, wurden an die Meßmethodik angepaßte Gleichungen zur Bestimmung der Perfusion gefunden mit denen die systematischen Abweichungen korrigiert werden können. Zusätzlich reduzieren die angepaßten Gleichungen die Anforderungen bezüglich der Inversionsqualität im schichtselektiven Experiment. Dies wurde in einem weiteren Projekt bei der Bestimmung der Nierenperfusion im Mausmodell ausgenutzt.

Neben der Untersuchung der Auswirkungen der Meßmethode wurde auch der Einfluß der anatomischen Besonderheiten des Blutkreislaufs am Herzen auf die Parameterquantifizierung mittels  $T_1$ -basierter Methoden untersucht. Es konnte gezeigt werden, daß auf Grund der Anatomie des Herzens bei typischen Orientierungen der Bildgebungsschicht, auch bei der schichtselektiven Inversionspräparation der Magnetisierung des Herzmuskels ein Anteil des Blutpools invertiert wird. Daraus folgt, daß die vereinfachende Annahme, nach welcher bei schichtselektiver Präparation in Folge von Perfusion nur Blut mit Gleichgewichtsmagnetisierung den Herzmuskel erreicht, nicht erfüllt ist. Es konnte gezeigt werden, daß dies bei Perfusion zu einer deutlichen Unterschätzung der berechneten Perfusionswertes führt. Um mit diesem Problem umgehen zu können, wurde aufbauend auf einem vereinfachten Modell der zeitlichen Entwicklung der Blutmagnetisierung eine Korrektur für die Bestimmung der Perfusionswerte gefunden welche den Einfluß der anatomischen Besonderheiten berücksichtigt.

Das für die Perfusionskorrektur eingeführte Model prognostiziert ebenso, daß auch

bei schichtselektiver Inversion die  $T_1$ -basierte Bestimmung der untersuchten Mikrostrukturparameter von der Perfusion abhängig wird und eine systematische Überschätzung der quantifizierten Werte verursacht. Da die Perfusion im Kleintier deutlich höher ist als im Menschen, ist dieser Einfluß besonders in der präklinischen Forschung zu beachten. So können dort allein durch verminderte Perfusion deutliche Änderungen in den bestimmten Werten der Mikrostrukturparameter erzeugt werden, welche zu einer fehlerhaften Interpretation der Ergebnisse führen und somit ein falsches Bild für die Vorgänge im Herzmuskel suggerieren. Dabei bestätigt der Vergleich mit experimentellen Ergebnissen aus der Literatur die Vorhersagen für das Rattenmodell. Beim Menschen ist der prognostizierte Effekt deutlich kleiner. Der prognostizierte Fehler bspw. im *RBV*-Wert liegt in diesem Fall bei etwa 10% und wird üblicherweise in der aktuellen Forschung vernachlässigt. Inwieweit dies in der klinischen Forschung gerechtfertigt ist, muß in weiteren Untersuchungen geklärt werden.

Den untersuchten Methoden zur Bestimmung von funktionellen und mikrostrukturellen Parametern ist gemein, daß sie eine exakte Quantifizierung der longitudinalen Relaxationszeit  $T_1$  benötigen. Dabei ist im Kleintierbereich die klassische IRL-Methoden als zuverlässige Sequenz zur  $T_1$ -Quantifizierung etabliert. In der klinischen Bildgebung werden auf Grund der unterschiedlichen Zeitskalen und anderer technischer Voraussetzungen andere Anforderungen an die Datenakquisition gestellt. Dabei hat in den letzten Jahren die MOLLI-Sequenz große Verbreitung gefunden. Sie ist eine Abwandlung der IRL-Methoden, bei der mit einer bSSFP-Bildgebungssequenz getriggert ganze Bilder während eines Herzschlages aufgenommen werden. Die MOLLI-Sequenz reagiert dabei empfindlich auf die Wartezeiten zwischen den einzelnen Transienten. Um mit dieser Problematik in den Griff zu bekommen und gleichzeitig die Meßzeit verkürzen zu können wurde eine neue Methode zum Fitten der Daten entwickelt, welche die Abhängigkeit der scheinbaren Relaxationszeit von der Wartezeit zwischen den einzelnen Transienten, sowie der mittleren Herzrate fast vollständig eliminiert. Diese Methode liefert für das ganze klinische Spektrum an erwarteten  $T_1$ -Zeiten, vor und nach Kontrastmittelgabe, stabile Ergebnisse und erlaubt eine deutliche Verkürzung der Meßzeit, ohne die Anzahl der aufgenommenen Meßzeitpunkte zu reduzieren. Dies wurde in einer initialen klinischen Studie genutzt, um *ECV*-Werte in Patienten zu bestimmen.

Ein Nachteil der Verwendung der MOLLI-Sequenz ist, daß nur die scheinbare Relaxationszeit aus dem Fit der Meßdaten bestimmt wird. Die standardmäßig genutzte Korrektur benutzt aber den gefitteten Wert der Gleichgewichtsmagnetisierung um den wahren  $T_1$ -Wert zu bestimmen. Somit ist es für die Bestimmung des  $T_1$ -Wertes notwendig, die Qualität der Inversionspräparation zu kennen. Auf Basis der neuen Fitmethode wurde eine Anpassung der MOLLI-Sequenz demonstriert, welche die Bestimmung der Gleichgewichtsmagnetisierung unabhängig von der Qualität der Inversionspräparation erlaubt. Dafür verlängert sich die Meßdauer lediglich um einen Herzschlag um in geeigneter Weise ein zusätzliches Bild aufnehmen zu können.

Abschließend wurde in dieser Arbeit der Signal-Zeit-Verlauf der MOLLI-Sequenz eingehend theoretisch untersucht um ein besseres Verständnis der getriggerten IRL-Methoden zu entwickeln. In diesem Zusammenhang konnte eine einfache Interpretation der scheinbaren Relaxationszeit gefunden werden. Ebenso konnte erklärt werden, warum die für ungetriggerte IRL-Methoden abgeleitete Korrekturgleichung auch im

getriggerten Fall erstaunlich gute Ergebnisse liefert. Weiterhin konnten Fehlerquellen für die verbleibenden Abweichungen identifiziert werden, welche als Ausgangspunkt für die Ableitung verbesserter Korrekturgleichungen genutzt werden können.



# Kapitel 7

## Summary

The goal of this work was to improve  $T_1$ -based methods for quantification of functional and microstructural parameters of the heart muscle. These methods encode the desired information in the longitudinal relaxation by a dedicated magnetization preparation or by due to the administration of contrast agents. Hence, the alteration of the longitudinal relaxation time can be used to determine the desired information. To accurately quantify these parameters, the influence of the anatomy as well as the data acquisition on the longitudinal relaxation time and hence the quantification of the functional and micro structural parameters is investigated.

It is known, that the choice of imaging sequence may influence the recovery of the magnetization and only an apparent relaxation time can be measured. While this had no effect on the  $T_1$  based quantification of the investigated microstructural parameters, the calculated perfusion value showed a strong dependence on the parameters of the used IRLS sequence. To take the influence of the imaging sequence into account, adapted equations for perfusion quantification were found. Hence, it was possible to correct for the systematic deviation by the IRLS sequence. Additionally, it could be shown that these adapted equations relax some of the requirements on the slice selective inversion experiment which could be utilized in the quantification of renal perfusion in a mouse model.

Beside the influence of the imaging sequence also the influence of cardiovascular anatomy of the heart on the  $T_1$ -based quantification methods was investigated. It was shown that for typical orientations of the imaging slice, also for the slice selective preparation a part of the blood pool magnetization is inverted. This violates the assumption that in the slice selective case only magnetization in equilibrium state enters the heart muscle and leads to a drastic underestimation of the quantified perfusion value. Based on a simplified model of the evolution of the blood magnetization the effects of the partial blood pool inversion were derived for perfusion quantification.

The same simplified model was used, to investigate the influence of the imperfect slice selective inversion preparation in the  $T_1$ -based quantification of the investigated micro structural parameters. It was shown, that the inflow of partially inverted blood into the capillary bed results in a perfusion dependent overestimation of the investigated microstructural parameters. As perfusion in small mammals is higher than in humans, the resulting bias has to be considered particularly in pre-clinical studies. In these animal models a reduced perfusion can result in a strong variation of the mi-

crostructural parameters which could be misinterpreted and hence may lead to a wrong understanding of the processes in the heart muscle. The predicted bias was compared with residual errors in the literature neglecting the partial inversion and found a good agreement in a rat model. For humans the expected bias is much smaller due to the lower perfusion values. The predicted bias for the  $RBV$  value is approximately 10% and hence, the effect is neglected in the current literature. However, if this justified must be investigated in further studies.

All investigated methods for parameter quantification require the exact knowledge of the longitudinal relaxation time  $T_1$ . For small animals the usual choice is an IRL sequence, which have been established and demonstrated to be reliable and robust. Due to the different timescales and other technical aspects, however, the requirements in clinical imaging are different for data acquisition. In recent years the MOLLI sequence has become popular for  $T_1$  quantification. The MOLLI sequence is modification of IRL sequence with a single shot bSSFP imaging module triggered usually to the end diastolic heart phase. However, the MOLLI sequence shows a strong dependence on the waiting times between the inversion prepared transients. To overcome this problem and provide a robust quantification of the apparent relaxation time with reduced the overall measurement time a new fitting procedure was developed. Thus, it was able to almost completely eliminate the dependence on the waiting time between the transients as well as the mean heart rate. The new method provided robust quantification over the complete range of clinical relevant longitudinal relaxation times (pre and post administration of contrast agents). Additionally, it was possible to reduce the measurement time without reducing the number of acquired data. This method was used in a pilot study to measure  $ECV$  in patients.

A disadvantage of the MOLLI sequence is that in only provides an apparent relaxation time from the data fit and a correction for the real relaxation time is necessary. To calculate  $T_1$ , the common correction requires the knowledge of the equilibrium as well as the steady state magnetization. Hence, the quality of the inversion preparation is important and must be determined. Exploiting the properties of the new fitting method an adaption of the MOLLI sequence was proposed which allows the measurement of the equilibrium magnetization independent from quality of the inversion preparation by extending the measurement time for only a single heart beat to acquire a single additional image before the first inversion preparation.

The final part of this work was dedicated improve the understanding of triggered IRL sequences as the MOLLI. Hence, the signal evolution of these triggered sequences was investigated theoretically. Hence, a simple interpretation of the apparent relaxation time could be found from the results. Furthermore, a better understanding was reached for the surprisingly good results of the commonly used correction which was derived from the untriggered continuous case. Additionally, sources of the remaining deviations were identified and can be used for subsequent investigations to find better correction equations which allow for a more accurate quantification of  $T_1$ .

# Anhang A

## Betrachtung des zeitlichen Verhaltens der Magnetisierung des Blutpools nach schichtselektiver Inversion – ein vereinfachtes Modell

Wie in Kapitel 3.2 beschrieben, liegt ein Teil des Blutpools während des schichtselektiven Experiments innerhalb der Inversionsschicht und wird entsprechend ungewollt präpariert. Wegen der relativ kurzen Transitzeit  $T_{\text{vcTT}}$  (siehe Tab. 2.1), wurde dort außerdem der zeitliche Verlauf der Blutmagnetisierung in der linken Herzkammer als Näherung für das in das Kapillarbett einfließende Blut vorgeschlagen (siehe Abb. 3.2 und 3.3). Aus diesem Grund wird in diesem Appendix der Verlauf des Blutsignals in der linken Herzkammer genauer untersucht.

Dafür soll ein exponentieller Verlauf der Blutmagnetisierung genutzt werden, wie es in Abb. 3.2b und 3.2c vorgeschlagen wird. Weiterhin soll der Einfluß der LL-Bildgebungssequenz (abgesehen von der Inversionspräparation) vernachlässigt werden. Nur ein sehr kleiner Anteil des Blutes liegt für längere Zeit innerhalb der Bildgebungsschicht und der Großteil des Blutes welches in den Herzmuskel gelangt wird gar nicht oder nur gering durch die LL-Auslesepulse beeinflusst.<sup>1</sup> Mit jedem Herzschlag wird während der Systole Blut aus der linken Herzkammer in die Aorta gedrückt und anschließend in der Diastole durch Blut aus dem linken Vorhof ersetzt (siehe Abb. A.1 oben). Entsprechend wird der zeitliche Verlauf der Blutmagnetisierung in der linken Herzkammer verändert und das Blut zeigt eine scheinbare Relaxation mit verkürzter Relaxationszeit (siehe Abb. 3.2c).

Der Zeitverlauf des Blutes kann mit Hilfe der scheinbaren Relaxationszeit  $T_{1,\text{B,sl}}$  und der Startmagnetisierung  $m_{\text{B,sl}}[0]$  beschrieben werden. Um diese Parameter berechnen zu können, soll eine Analogie zum 1-Kompartimentmodell genutzt werden, welches

---

<sup>1</sup>Man kann davon ausgehen, daß der Großteil des beeinflussten Blutes den Auslesepulsen in der Herzkammer ausgesetzt ist. Da das Blut dort aber mit jedem Herzschlag zu einem großen Teil ausgetauscht und dabei auch gut mit dem frischen Blut vermischt wird, ist der Anteil des Blutes das mehr als die Dauer eines Herzschlages von den Bildgebungspulsen beeinflusst wird sehr gering. Weiterhin wird bei einer LL-Sequenz mit niedrigen Flipwinkeln bei den Auslesepulsen gearbeitet, was den Einfluß dieser noch weiter verringert.

normalerweise bei der Perfusionsbeschreibung Verwendung findet [21]. Jeder Teil des Gewebemodells entspricht dabei einem Teil des makroskopischen Blutflusses durch das Herz (siehe Fig. A.1). Dabei übernimmt der linke Vorhof die Rolle des arteriellen Systems als Quelle von einfließender Magnetisierung, die Herzkammer entspricht dem Kapillarbett und die Aorta übernimmt die Funktion des venösen Systems als Senke.

## A.1 Abschätzung des Zeitverlaufs der Blutmagnetisierung im linken Vorhof

In diesem Abschnitt wird der Verlauf der Blutmagnetisierung im linken Vorhof genauer betrachtet.

Das neben dem in der linken Herzkammer befindliche invertierte Blut in Lunge und rechter Herzkammer formt im Prinzip zwei Boli. Das Blut aus der rechten Herzkammer braucht dabei im Schnitt die längste Zeit zum linken Vorhof. Für den Lungenbolus hingegen wird eine breite Verteilung der Ankunftszeiten erwartet, welche stark von der Position des Blutes während der schichtselektiven Inversion beeinflusst wird. So wird beispielsweise Blut in den Lungenvenen deutlich kürzer zum linken Vorhof brauchen als Blut in den Lungenarterien. Der tatsächliche Zeitverlauf wird dabei von Dicke und Lage der Inversionsschicht, sowie der genauen Anatomie und einem möglichen Krankheitsbild der Lungengefäße abhängen. Der Einfachheit halber wird aber ein exponentieller Zeitverlauf der Form

$$m_{B,LA}[t] = m_{0,B} - m_{B,LA}[0]e^{-t/T_{1,B,LA}} \quad (\text{A.1})$$

angenommen. Dabei sind  $T_{1,B,LA}$  und  $m_{B,LA}[0]$  die effektiven Parameter für dessen exponentielle Näherung. Die effektive Relaxationszeit im linken Vorhof  $T_{1,B,LA}$  wird dabei von  $T_{1,B}$  sowie von einer zusätzlichen Zerfallszeit  $T_{BD}$  abhängen, welche das Verdünnen des invertierten Blutbolus im linken Vorhof durch unbeeinflusstes Blut beschreibt

$$\frac{1}{T_{1,B,LA}} = \frac{1}{T_{1,B}} + \frac{1}{T_{BD}} . \quad (\text{A.2})$$

Dabei kann man davon ausgehen, daß Blut was zeitnah nach der Inversion den linken Vorhof erreicht noch nicht viel Zeit hatte sich mit unbeeinflustem Blut zu vermischen. Mit wachsender Zeit erreicht immer mehr Blut aus peripheren Bereichen der Lunge, primär von außerhalb der Inversionsschicht, den Vorhof. Damit sollte die Konzentration des invertierten Blutes abnehmen, was die stark vereinfachte Annahme eines exponentiellen Zusammenhangs motiviert. Um die  $T_{BD}$  für die exponentielle Näherung zu nutzen, setzt man an, daß die Zeit, die es braucht um den beeinflussten Blutbolus komplett durch den Lungenkreislauf zu schleusen, etwa  $5 T_{BD}$  ist<sup>2</sup>. Gleichzeitig wird diese Zeitspanne auch durch ein Vielfaches der mittleren Durchlaufzeit des Blutes durch den

---

<sup>2</sup>Dahinter steht die Idee, daß für eine hinreichend vollständige Relaxation etwa das fünffache der Relaxationszeit veranschlagt wird. Zu diesem Zeitpunkt ist vom ursprünglich invertierten Blut nur noch etwa 0,7% vorhanden. Wenn also alles invertierte Blut durch den linken Vorhof geflossen ist und nur noch unbeeinflusstes Blut ankommt, entspricht dies einer entsprechend langen Relaxationszeit.

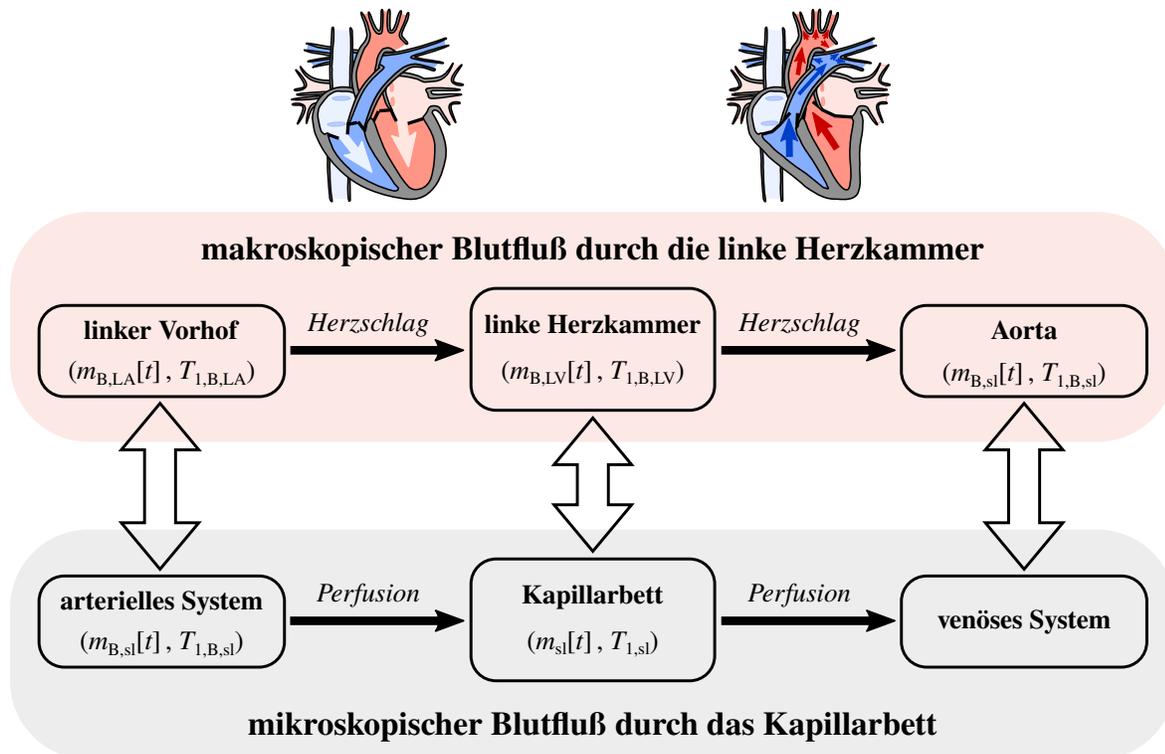


Abbildung A.1: Vergleich des Blutflusses durch das Kapillarnetz (unten) mit dem Blutfluß durch die linke Herzkammer (oben). Das Gegenstück zum Kapillarnetz ist die linke Herzkammer. Während der Herzmuskel durch den arteriellen Zufluß versorgt wird, versorgt der linke Vorhof die linke Herzkammer. Für den makroskopischen Blutfluß im Herzen bildet die Aorta die Senke, welche dem venösen System bei Betrachtung der Perfusion entspricht. Der Herzschlag sorgt dabei für den Austausch des Blutes und übernimmt damit die Funktion der Perfusion. Im Gegensatz zur Perfusion verlaufen in der Herzkammer die Vorgänge zur Befüllung und Entleerung getrennt voneinander ab. So gehört die Diastole zum Zufluß während die Systole den Abfluß von Blut aus der Herzkammer darstellt, was schematisch durch die Herzabbildungen symbolisiert ist. Die Magnetisierung im linken Vorhof hat dabei die scheinbare Relaxationszeit  $T_{1,B,LA}$  welche im Kapillarnetz  $T_{1,B,sl}$  entspricht und  $T_{1,B,LV}$  ist das Gegenstück zur idealen schichtselektiven Relaxationszeit  $T_{1,sl}$  bei der Perfusionsquantifizierung. Während die Magnetisierung im venösen System der Mikrozirkulation keine Rolle spielt, stellt sie beim makroskopischen Blutfluß eine Näherung für das Blut im zuführenden arteriellen System zum Kapillarnetz dar.

Lungenkreislauf  $T_{\text{cpTT}}$  beschrieben  $5 T_{\text{BD}} = \kappa T_{\text{cpTT}}$ . Damit findet man für die scheinbare Blutrelaxationszeit im linken Vorhof

$$\frac{1}{T_{1,\text{B,LA}}} = \frac{1}{T_{1,\text{B}}} + \frac{5}{\kappa T_{\text{cpTT}}}. \quad (\text{A.3})$$

Der Startwert der Blutmagnetisierung im linken Vorhof  $m_{\text{B,LA}}[0]$  soll im Sinne der exponentiellen Näherung des Blutverlaufes selbstkonsistent gewählt werden. Dies wird durch die Annahme erreicht, daß die gesamte Menge des durch den linken Vorhof fließenden invertierten Blutes durch die gesamte Menge des invertierten Blutes beschrieben wird und somit

$$V_{\text{iB}} = Q \int_0^\infty dt \xi_{\text{LA}} e^{-t/T_{\text{BD}}} \quad (\text{A.4})$$

gilt. Die Größe  $V_{\text{iB}}$  gibt dabei das Gesamtvolumen des invertierten Blutes,  $Q$  die Flußrate und  $\xi_{\text{LA}}$  den scheinbaren Anteil des invertierten Blutes im linken Vorhof zum Zeitpunkt  $t = 0$  an, welcher mit der Startmagnetisierung über

$$m_{\text{B,LA}}[0] = (1 - 2\xi_{\text{LA}}) m_{0,\text{B}} \quad (\text{A.5})$$

verknüpft ist. Das gesamte Volumen des invertierten Blutes ergibt sich aus der Summe der invertierten Blutvolumina

$$V_{\text{iB}} = \xi_{\text{RV}} V_{\text{RV}} + \xi_{\text{L}} V_{\text{L}} \quad (\text{A.6})$$

mit der Bezeichnung „L“ für Lunge und „RV“ für den rechten Vorhof. Mit der Variablen  $\xi$  wird der Anteil des jeweiligen Blutvolumens  $V$  bezeichnet, welcher in der Inversionsschicht lag. Als einfache Abschätzung für den typischen Kurzachsenschnitt (siehe Abb. 3.2, Abb. 3.3 bzw. Abb. A.2) können sowohl die Herzkammern, als auch die Lunge als zylindrisch angenommen werden, wobei die Zylinderachse senkrecht zur Inversionsschicht angenommen wird. Damit ergibt sich der jeweilige Anteil des Blutes in der Inversionsschicht aus dem Quotienten der Inversionsschichtdicke  $l_{\text{sl}}$  und der jeweiligen „Zylinderhöhe“ der entsprechenden anatomischen Struktur  $l_i$ . Entsprechend gilt für die rechte Herzkammer ( $i = \text{RV}$ ) und Lunge ( $i = \text{L}$ ) und somit  $\xi_i = l_{\text{sl}}/l_i$ . Dies verknüpft damit  $\xi_i$  mit anatomischen Größen und Sequenzparametern (siehe auch Tab. 2.1). Die Anzahl der Blutpools welche zu  $V_{\text{iB}}$  beitragen, hängt dabei von der Dicke der Inversionsschicht ab. Wenn diese breit genug wird, kann dies zur Beeinflussung weiterer Blutanteile führen, welche hier nicht berücksichtigt wurden (siehe Abb. A.2).

Weiterhin muß die Flußrate  $Q$  der Magnetisierung durch den linken Vorhof abgeschätzt werden. Sie ergibt sich als Verhältnis aus dem pro Herzschlag ausgeworfenen Blutvolumen  $SV^3$  und der Länge eines Herzschlages  $T_{\text{RR}}$  mit  $Q = SV/T_{\text{RR}}$ .

Damit ergibt die Lösung von Gl. (A.6) aufgelöst nach  $\xi_{\text{LA}}$ :

$$\xi_{\text{LA}} = \frac{V_{\text{iB}}}{T_{\text{BD}} Q} = \frac{(\xi_{\text{RV}} V_{\text{RV}} + \xi_{\text{L}} V_{\text{L}}) 5 T_{\text{RR}}}{\kappa T_{\text{cpTT}} SV}. \quad (\text{A.7})$$

<sup>3</sup>Wird auch Schlagvolumen, bzw. im englischen „stroke volume“ genannt

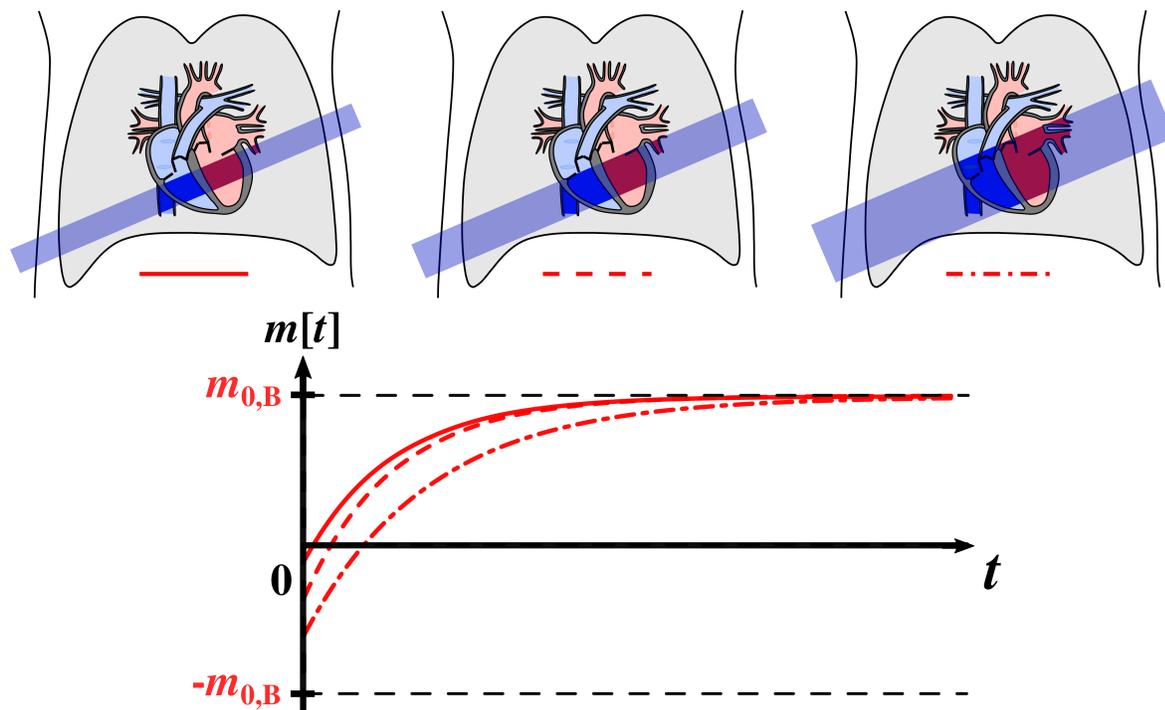


Abbildung A.2: Auswirkung der Dicke und Lage der Inversionsschicht auf die Blutmagnetisierung im schichtselektiven Experiment. Auf Grund der Anatomie wird nicht nur Magnetisierung im Herzmuskel sondern auch Blut in der linken und rechten Herzkammer invertiert. Dazu kommen noch Teile des Blutes in der Lunge, welche sich innerhalb der Inversionsschicht befinden. Dabei hängt die Menge des beeinflussten Blutes direkt mit der Dicke der Inversionsschicht zusammen. Wenn die Änderung der Schichtdicke dazu führt, daß hauptsächlich mehr Blut in der Herzkammer beeinflusst wird, kann man davon ausgehen, daß sich die scheinbare Relaxationszeit des Blutes nicht ändert, dafür aber der Inversionsgrad steigt (siehe linkes und mittleres Bild in der oberen Reihe, sowie den durchgezogenen und gestrichelten Funktionsplot). Es kann passieren, daß die Schicht so groß wird, daß nicht nur der Anteil des beeinflussten Blutes in der linken Herzkammer steigt, sondern nun auch vorher unbeeinflusste Gebiete wie der rechte Vorhof und größere Teile der unteren Hohlvene in der Inversionsschicht liegen (rechtes Bild in der oberen Zeile sowie Funktionsplot mit Strichpunkten). Dadurch wird nicht nur die Menge des beeinflussten Blutes erhöht, sondern auch die scheinbare Relaxationszeit verlängert. Das Blut muß nun nicht nur den Lungenkreislauf, sondern auch die rechte Herzkammer, bzw. auch den rechten Vorhof durchqueren, wodurch sich die benötigte Zeit zur linken Herzkammer verlängert. Ein solcher Fall kann beispielsweise eintreten, wenn für mehrere Schichten  $T_1$ - oder Perfusionswerte quantifiziert werden sollen [91, 218, 219].

Abschließend sollen noch einige Vereinfachungen vorgenommen werden. So kann man davon ausgehen, daß  $T_{\text{cpTT}}$  ein vielfaches  $\chi$  der Länge eines Herzschlages ist  $T_{\text{cpTT}} = \chi T_{\text{RR}}$ . Weiterhin ist dies aber auch die Zeit welche durchschnittlich gebraucht wird um einmal das Blut im Lungenvolumen zu tauschen. Kombiniert man beides, erhält man  $V_L = SV T_{\text{cpTT}} / T_{\text{RR}} = \chi SV$ , wobei man das Schlagvolumen  $SV$  durch den ausgeworfenen Volumenanteil des Blutes aus der linken Herzkammer  $EF$  sowie deren Volumen während der Enddiastole  $V_{LV}$  mittels  $SV = V_{LV} EF$  ersetzen kann. Dies führt auf die beiden Schätzwerte für die exponentielle Näherung

$$\frac{1}{T_{1,B,LA}} = \frac{1}{T_{1,B}} + \frac{5}{\kappa \chi T_{\text{RR}}} \quad (\text{A.8})$$

$$\xi_{\text{LA}} = \frac{5}{\kappa} \left( \frac{\xi_{\text{RV}} V_{\text{RV}}}{\chi EF V_{\text{LV}}} + \xi_{\text{L}} \right) . \quad (\text{A.9})$$

Dabei wird Gl. (A.5) zur Bestimmung des Startwertes der Blutmagnetisierung im linken Vorhof verwendet.

## A.2 Abschätzung des Zeitverlaufs der Blutmagnetisierung in der linken Herzkammer

### A.2.1 Berechnung der scheinbaren Blutmagnetisierungsparameter bei alleiniger Betrachtung der linken Herzkammer

Der in diesem Abschnitt berechnete Fall entspricht dem idealen schichtselektiven Experiment bei der Perfusionsquantifizierung (siehe mittlere Spalte in Abb. A.1). Dabei wird für die Berechnung angenommen, daß Blut im Gleichgewichtszustand in die linke Herzkammer gelangt. Vereinfachend für die Rechnung kann man annehmen, daß der Auswurf des Blutes aus der Herzkammer, sowie deren Wiederbefüllung keine Zeit beanspruchen. Die Magnetisierung nach dieser Austauschphase  $m_{\text{B,sl}}[t]_+$  ergibt sich somit aus der Magnetisierung vor dieser Austauschphase  $m_{\text{B,sl}}[t]_-$

$$m_{\text{B,sl}}[t]_+ = EF m_{0,B} + (1 - EF) m_{\text{B,sl}}[t]_- . \quad (\text{A.10})$$

Für die restliche Dauer des Herzschlages wird ausschließlich longitudinale Relaxation angenommen. Damit ergibt sich für die Veränderung der Magnetisierung mit einem Herzschlag (beginnend mit der Auswurfphase)

$$\begin{aligned} m_{\text{B,sl}}[t + T_{\text{RR}}]_- &= m_{0,B} + (m_{\text{B,sl}}[t + T_{\text{RR}}]_+ - m_{0,B}) e^{-T_{\text{RR}} / T_{1,B}} \\ &= m_{0,B} + (1 - EF) (m_{\text{B,sl}}[t]_- - m_{0,B}) e^{-T_{\text{RR}} / T_{1,B}} \\ &= m_{0,B} + (m_{\text{B,sl}}[t]_- - m_{0,B}) e^{-T_{\text{RR}} / T_{1,B,LV}} , \end{aligned} \quad (\text{A.11})$$

wobei in der letzten Zeile

$$\frac{1}{T_{1,B,LV}} = \frac{1}{T_{1,B}} - \frac{\ln[1 - EF]}{T_{RR}} \quad (\text{A.12})$$

gesetzt wurde. Man sieht, daß bei konstanter Herzrate unter Vernachlässigung des zeitlichen Verlaufs des Blutes im linken Vorhof tatsächlich ein exponentieller Verlauf der Magnetisierung ins thermodynamische Gleichgewicht mit der scheinbaren Blutrelaxationszeit  $T_{1,B,LV}$  zu erwarten ist<sup>4</sup>. Dabei übernimmt das Auswurfverhältnis pro Herzschlag  $EF/T_{RR}$  die Rolle der Perfusion als Volumenaustauschrate<sup>5</sup>.

Um Fortfahren zu können, muß noch der Startwert der Magnetisierung  $m_{B,sl}[0]$  bestimmt werden. Es kann davon ausgegangen werden, daß das Blut in der linken Herzkammer durch den Auswurf aus der Herzkammer und das anschließende Wiedereinströmen aus dem Vorhof gut durchmischt wird. Damit ergibt sich für den Startwert

$$m_{B,sl} = m_{0,B} (1 - 2\xi_{LV}) . \quad (\text{A.13})$$

Dabei ist  $\xi_{LV}$  der Anteil des Blutes in der linken Herzkammer welcher innerhalb der Inversionsschicht liegt. In der zylindrischen Näherung ergibt er sich zu  $\xi_{LV} = l_{sl}/l_{LV}$  (siehe auch Tab. 2.1).

In diesem Abschnitt wurde angenommen, daß der Austausch des Blutes in der Herzkammer augenblicklich passiert. Diese Annahme ist nicht kritisch, da die longitudinale Relaxation des Blutes auch ungestört während dieser Zeit stattfindet und sich Relaxation und Blutaustausch nicht gegenseitig beeinflussen. Die Trennung beider Prozesse ist somit nur einer einfacheren mathematischen Beschreibung geschuldet. Ebenso ist der zeitliche Verlauf des Blutaustausches für das hier verwendete Modell ohne Bedeutung und es interessieren nur Anfangs- und Endzustand.

### A.2.2 Berechnung der scheinbaren Blutmagnetisierungsparameter in der linken Herzkammer unter Berücksichtigung des aus dem linken Vorhof einfließenden Blutes

Wie bereits in Anhang A.1 beschrieben, ist für das Blut im linken Vorhof eine zeitliche Änderung zu erwarten, der für die weiteren Rechnungen als exponentiell angenommen wird. Mit den in Anhang A.1 und A.2.1 gefundenen Ergebnissen und der in Abb. A.1 dargelegten Analogie erhält man mit den Ersetzungen  $P \rightarrow -\ln[1 - EF]/T_{RR}$ ,  $m_\infty \rightarrow m_{0,B}$ ,  $m_0 + m_\infty^{P(LL)} \rightarrow m_{0,B} - m_{B,LV}[0]$ ,  $2 m_{0,B} \rightarrow m_{0,B} - m_{B,LA}[0]$ ,  $T_{1,B} \rightarrow T_{1,B,LA}$ ,

<sup>4</sup>Setzt man in Gl. (A.11)  $\hat{\mathbf{A}} = e^{-T_{RR}/T_{1,B,LV}}$  und  $\mathbf{v} = (1 - e^{-T_{RR}/T_{1,B,LV}}) m_{0,B}$  so erhält man eine Gleichung der Form von (2.18) deren Lösung in Gl. (2.21) gegeben ist und im kontinuierlichen Limes einer Exponentialfunktion entspricht.

<sup>5</sup>Die eigentliche Ersetzung zwischen Gl. (2.53) und Gl. (A.12) ist  $P \rightarrow -\ln[1 - EF]/T_{RR}$  bei  $RBV = 1$ . Der Prozeß der Perfusion wird aber kontinuierlich beschrieben sprich für den Grenzfall  $T_{RR} \rightarrow 0$ . Damit wird auch das im Mittel in dieser Zeitspanne ausgetauschte Blut kleiner und somit  $EF \rightarrow 0$ . Entwickelt man nun den Logarithmus um  $EF = 0$  ergibt sich  $P = \lim_{T_{RR} \rightarrow 0} -\ln[1 - EF]/T_{RR} = EF/T_{RR}$ .

und  $T_{1,sl}^{*(LL)} \rightarrow T_{1,B,LV}$  aus Gl. (3.3) die Gleichung für den zeitlichen Verlauf der Magnetisierung in der linken Herzkammer:

$$m_{B,sl}[t] = m_{0,B} - (m_{0,B} - m_{B,LV}[0]) e^{-t/T_{1,B,LV}} - \frac{(m_{0,B} - m_{B,LA}[0]) \ln[1 - EF]}{T_{RR}} \frac{e^{-t/T_{1,B,LA}} - e^{-t/T_{1,B,LV}}}{1/T_{1,B,LA} - 1/T_{1,B,LV}}. \quad (A.14)$$

Nutzt man die MRTA aus Gl. (2.55), erhält man die scheinbare Blutrelaxationszeit in der linken Herzkammer bei schichtselektiver Inversion

$$T_{1,B,sl} = T_{1,B,LV} \left( 1 - \frac{\xi_{LA}}{\xi_{LV}} \frac{\ln[1 - EF]}{T_{RR}} T_{1,B,LA} \right). \quad (A.15)$$

Für weitere Untersuchungen ist es sinnvoll, Gl. (A.15) weiter umzuformen. Dabei nutzt man die Gln. (A.8), (A.9) und (A.12). Mit  $\xi_{LV} \approx l_{sl}/l_{LV}$ ,  $\xi_{RV} \approx l_{sl}/l_{RV}$ ,  $\xi_L \approx l_{sl}/l_L$ , sowie  $\chi = V_L/SV = V_L/(V_{LV}EF)$  und findet

$$\frac{T_{RR}}{T_{1,B,LA}} \approx \frac{T_{RR}}{T_{1,B}} + \frac{5}{\kappa} \frac{V_{LV}}{V_L} EF \quad (A.16)$$

$$\xi_{LA} \approx \frac{5}{\kappa} \frac{l_{sl}}{l_{RV}} \left( \frac{V_{RV}}{V_L} + \frac{l_{RV}}{l_L} \right) \quad (A.17)$$

was substituiert in Gl. (A.15) zu

$$\begin{aligned} \frac{T_{1,B,sl}}{T_{RR}} &\approx \frac{1 - \frac{5}{\kappa} \frac{l_{LV}}{l_{RV}} \left( \frac{V_{RV}}{V_L} + \frac{l_{RV}}{l_L} \right) \frac{\ln[1 - EF]}{T_{RR}/T_{1,B,LA}}}{\frac{T_{RR}}{T_{1,B,LV}}} \\ &\approx \frac{1 - \frac{5}{\kappa} \frac{l_{LV}}{l_{RV}} \left( \frac{V_{RV}}{V_L} + \frac{l_{RV}}{l_L} \right) \frac{\ln[1 - EF]}{\frac{T_{RR}}{T_{1,B}} + \frac{5}{\kappa} \frac{V_{LV}}{V_L} EF}}{\frac{T_{RR}}{T_{1,B}} - \ln[1 - EF]} \end{aligned} \quad (A.18)$$

führt. Dabei wurden als unabhängige Variablen  $EF$  und  $T_{1,B}/T_{RR}$  gewählt. Beide Parameter beschreiben den funktionellen Zustand des Herzens. Der erste beschreibt die Effizienz eines Herzschlages, während der zweite die Herzfrequenz und damit den Belastungszustand in Relation zur longitudinalen Relaxationszeit des Blutes setzt.

Der Parameter  $T_{1,B}/T_{RR}$  beschreibt das Verhältnis der beiden „Relaxationskanäle“, welche die Rückkehr des Blutpools in den für das ideale schichtselektive Inversionsexperiment angenommenen Gleichgewichtswert beschreibt. Liegt das Verhältnis auf der Seite von  $T_{1,B}$  wird die scheinbare Blutrelaxation von der Funktion des Herzens dominiert, da der schnelle Herzschlag und damit schnelle Blutaustausch die Dynamik dominiert, wenn  $EF$  nicht verschwindet. Im umgekehrten Fall hingegen dominiert  $T_{1,B}$ , womit die Funktion des Herzens und damit  $EF$  an Bedeutung verlieren sollte.

Wie bereits beschrieben und in Abb. A.2 veranschaulicht, hängt Gleichung (A.18) im gewählten Modell nicht explizit von der gewählten Schichtdicke  $l_{sl}$  ab. Vielmehr

	Mensch		Maus	
	Wertebereich	Quelle	Wertebereich	Quelle
$l_{sl}$	3 – 4 cm	[29]	2,5 – 8 mm	[32, 33]
$\chi^{\ddagger}$	5 – 14	[221, 222]	5 – 10	
$\xi_L^{\ddagger}$	0,1 – 0,25		0,1 – 0,4	
$\xi_{LV}^{\ddagger}$	0,3 – 0,7		0,3 – 1	
$\xi_{RV}^{\ddagger}$	0,3 – 0,7		0,6 <sup>†</sup>	
$\xi_{LA}^{\ddagger}$	0,62		0,71	
$T_{1,B,LA}^{\ddagger}$	1,15 s		0,43 s	
$\frac{m_{B,sl}[0]^{\ddagger}}{m_{0,B}}$	+0,2		-0,2	
$T_{1,B,sl}^{\ddagger}$	1,4 s		0,59 s	

Tabelle A.1: Typische Werte anatomischer und sequenzbedingter Parameter für Mensch und Maus für die Abschätzung des Einflusses der schichtselektiven Inversion auf den Blutpool.  $l_{sl}$  – Dicke der Inversionsschicht,  $\chi = T_{cpTT} / T_{RR}$  – Anzahl der Herzschläge die notwendig sind um das Blut während der Zeit  $T_{cpTT}$  durch den Blutkreislauf zu schleusen,  $\xi_L \approx l_{sl}/l_L$  – Anteil des invertierten Blutes in der Lunge,  $\xi_{LV} \approx l_{sl}/l_{LV}$  – Anteil des invertierten Blutes in der linken Herzkammer,  $\xi_{RV} \approx l_{sl}/l_{RV}$  – Anteil des invertierten Blutes in der rechten Herzkammer,  $\xi_{LA}$  (Gl. (A.9)) – Anteil des invertierten Blutes im linken Vorhof,  $T_{1,B,LA}$  (Gl. (A.8)) – scheinbare Relaxationszeit des Blutes im linken Vorhof,  $m_{B,sl}[0]/m_{0,B}$  (Gl. (A.13)) – normierter Startwert der Blutmagnetisierung in der linken Herzkammer,  $T_{1,B,sl}$  (Gl. (A.15)) – scheinbare Relaxationszeit des Blutes bei schichtselektiver Inversion. <sup>‡</sup> – Werte wurden mit Hilfe der hier oder in Tab. 2.1 gegebenen Werte nach den entsprechenden Gleichungen berechnet. Aus diesem Grund sind keine Quellenangaben vorhanden. <sup>†</sup> – Für einen der Werte, aus denen dieser Parameter berechnet wurde, waren keine Literaturangaben auffindbar. Der Parameter wurde aus ähnlichen Größen geschätzt (siehe auch Tab. 2.1).

ist diese Abhängigkeit mit dem Parameter  $\kappa$  indirekt gegeben. Die Dicke der Schicht bestimmt in welchen Bereichen das Blut beeinflusst wird. Wenn die Dicke beispielsweise ausreicht um einen deutlichen Anteil des Blutes im rechten Vorhof zu invertieren, wird die Zeit vom rechten Vorhof bis zur linken Herzkammer den Wert von  $\kappa$  bestimmen und sich damit vergrößern. Wird hingegen nur ein größerer Teil der berücksichtigten Blutpools beeinflusst, ist davon auszugehen, daß sich  $T_{1,B,sl}$  nicht ändert, da  $\kappa$  unverändert bleibt.

Mit diesen Ergebnissen ist man in der Lage, Schätzwerte der scheinbare Blutrelaxationszeit im schichtselektiven Fall  $T_{1,B,sl}$  sowohl für Mensch als auch Maus zu bestimmen. Dafür müssen aber Werte für die anatomischen Größen in Gl. (A.18) angegeben werden. So findet man Schätzwerte für  $\kappa$  beim Menschen in Abbildung 1 und 4 in [67]. Die entsprechenden Werte für Mäuse sind in Abb. 8a und c in [220] gegeben. Aus diesen Abbildungen findet man den Wertebereich  $\kappa \approx 1,5 - 2,5$ .

In Tab. A.1 sind weitere Parameterbereiche für Mensch und Maus aufgeführt (die

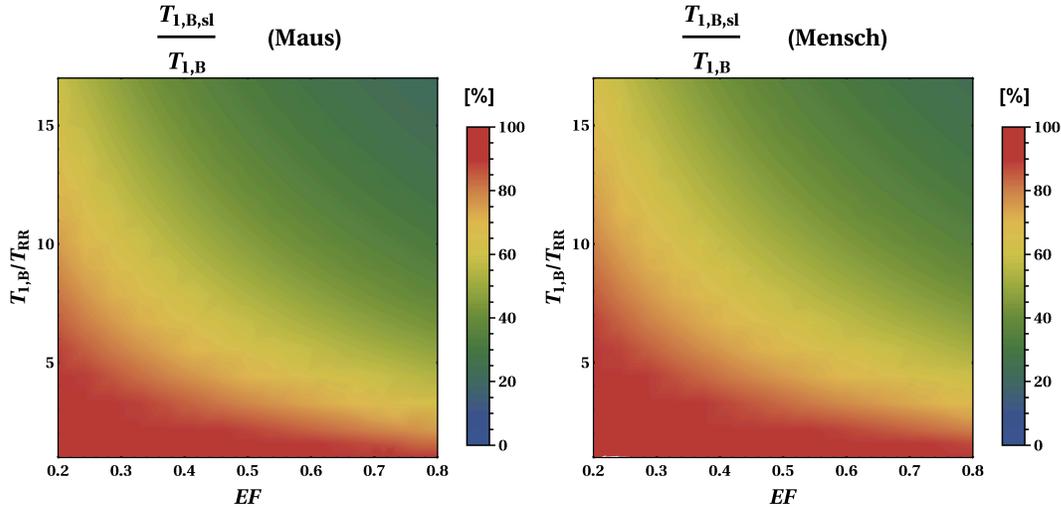


Abbildung A.3: Darstellung des Verhältnisses aus scheinbarer Relaxationszeit des Blutes bei schichtselektiver Inversion und tatsächlicher Blutrelaxationszeit  $T_{1,B,sl} / T_{1,B}$  gegeben in Gl. (A.18) in Abhängigkeit der auf die Herzschlagdauer normierten Blutrelaxationszeit  $T_{1,B} / T_{RR}$  und des Auswurfverhältnisses  $EF$ . Die anderen Simulationsparameter sind:  $\kappa = 2,25$ ,  $l_{LV}/l_{RV} = 1$  sowie die typischen Parameter aus Tab. 2.1. Das Blutvolumen der Lunge wurde dabei mittels  $V_i = \chi_i V_{LV,i} EF_i$  bestimmt, wobei  $i$  entweder für Mensch oder Maus steht.

in Klammern gegebenen Werte werden dabei für Rechnungen verwendet), welche bei den weiteren Untersuchungen hilfreich sind. Nutzt man Gl. (A.8), Gl. (A.9), Gl. (A.13) und Gl. (A.18), können die Werte für  $\xi_{LA}$  und  $T_{1,B,LA}$  sowie  $m_{B,sl}[0]/m_{0,B}$  und  $T_{1,B,sl}$  bestimmt werden. Diese Schätzwerte sind in den letzten beiden Zeilen von Tab. A.1 angegeben. Sie können genutzt werden, um mit Hilfe von Abb. 3.4 die Abweichung des Perfusionswertes aufgrund der Inversion von Teilen des Blutpools im schichtselektiven Experiment zu bestimmen. Die große Differenz von  $T_{1,B,sl}$  zwischen Mensch und Maus wird durch die deutlich höhere Herzfrequenz bei der Maus verursacht. Dadurch ist die Zeit für das Durchlaufen des Lungenkreislaufs in der Maus deutlich kürzer, so daß der invertierte Blutbolus deutlich schneller in der linken Herzkammer ankommt. Dies resultiert in einem kürzeren  $T_{1,B,sl}$  (siehe auch Abb. A.3).

Um den Einfluß der anatomischen und funktionellen Parameter auf die scheinbare Relaxationszeit des Blutes im schichtselektiven Experiment darzustellen, ist es vorteilhaft, daß Verhältnis  $T_{1,B,sl} / T_{1,B}$  gegeben durch

$$\frac{T_{1,B,sl}}{T_{1,B}} \approx \frac{1 - \frac{5}{\kappa} \frac{l_{LV}}{l_{RV}} \left( \frac{V_{RV}}{V_L} + \frac{l_{RV}}{l_L} \right) \frac{\ln[1 - EF]}{1 + \frac{5}{\kappa} \frac{V_{LV}}{V_L} EF}}{1 - \frac{T_{RR}}{T_{1,B}} \ln[1 - EF]} \quad (\text{A.19})$$

zu untersuchen. Dies ist in Abb. A.3 in Abhängigkeit von  $T_{1,B,sl}/T_{RR}$  und  $EF$  zu finden. Man erkennt, daß die Ergebnisse für typische Werte bei Maus und Mensch

ähnlich sind. Das zeigt das die Absolutwerte der anderen physiologischen und anatomischen Parameter, solange sie ähnliche Verhältnisse haben (bspw.  $l_{LV}/l_{RV}$ ,  $V_{LV}/V_L$ ,  $V_{RV}/V_L$  oder  $l_{RV}/l_L$ ), keinen starken Einfluß auf das Verhalten von  $T_{1,B,sl}$  haben. Wenn diese Verhältnisse sich aber auf Grund von Krankheit stark ändern kann dies zu deutlichen Änderungen in  $T_{1,B,sl}/T_{1,B}$  führen. Die Form der Abhängigkeit von  $T_{1,B}/T_{RR}$  und  $EF$  bleibt dabei aber erhalten. Wie bereits beschrieben zeigt sich für schnelle Herzraten verglichen mit der Blutrelaxationszeit, und für hohe Werte von  $EF$ , daß die scheinbare Relaxationszeit  $T_{1,B,sl}$  deutlich kleiner als die wahre Blutrelaxationszeit  $T_{1,B}$  ist (für die gesunde Maus mitunter nur 30%). Trotzdem führt dies schon zu deutlichen Abweichungen in der Perfusionsquantifizierung wie in Abb. 3.4 zu sehen ist. Für kleine Verhältnisse von  $T_{1,B}/T_{RR}$  hingegen, wenn der Herzschlag in der Größenordnung der Blutrelaxationszeit liegt<sup>6</sup>, ist das Verhältnis von scheinbarer zu tatsächlicher Relaxationszeit des Blutes jedoch nahe bei eins. Das liegt daran, daß das Blut schon deutlich relaxiert ist, bevor der Herzschlag invertierte Magnetisierung in der Herzkammer durch neues Blut ersetzen kann. In diesem Fall spielt der Wert von  $EF$  nur eine untergeordnete Rolle, da er den ausgetauschten Anteil des Blutes in der Herzkammer pro Herzschlag beschreibt. In diesem Fall ist auch die Annahme eines kontinuierlichen Prozesses, welche für die Analogie von Abb. A.1 und zur Begründung von Gl. (A.14) herangezogen wurde, weniger gerechtfertigt. Es ist aber zu erwarten, daß die Abhängigkeiten alles in allem korrekt wiedergegeben werden, auch wenn es zu Abweichungen der numerischen Ergebnisse kommt. Dabei beziehen sich die Abweichungen aber auf den Fehler der Perfusionsquantifizierung und nicht auf den Perfusionswert selbst. So würde eine 10%-tige Abweichung eines Fehlers von 10% eine Abweichung von nur einem Prozent im eigentlichen Wert bedeuten.

---

<sup>6</sup>Dies ist beim Menschen der Fall oder bei der Maus nach Gabe von Kontrastmittel.



# Anhang B

## Bestimmung des Umschaltpunktes zwischen Standard-Methode und IGF

In Kapitel 4.1.3 wurde ein kombinierter Algorithmus aus der IGF- und der Standardmethode zur Bestimmung der  $T_1$ -Zeiten aus MOLLI-Messungen vorgestellt. Dafür muß eine Bedingung für das Umschalten zwischen beiden Methoden gefunden werden. Als mögliche Bedingung wurde das Verhältnis aus  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  und  $T_{\text{RR}}$  festgelegt, bei dem die Standardabweichung der IGF-Methode in etwa die Größe der systematischen Abweichung hat. Die Idee dahinter ist, daß in Karten dann der systematische Fehler der Standard-Methode gegenüber der Standardabweichung der IGF-Methode in den Hintergrund tritt. Dafür müssen

1. Die systematische Abweichung der Standardmethode
2. Die erwartete Standardabweichung sowohl der IGF- als auch der Standardmethode

untersucht werden. Diese beiden Aspekte werden in diesem Anhang genauer untersucht und daraus die in Kapitel 4.1.3 angegebene Bedingung für die durch die Messung vorgegebenen Voraussetzungen abgeleitet.

### B.1 Systematische Abweichung der Standardmethode zur Bestimmung der $T_1$ -Zeiten aus MOLLI-Messungen

Dafür betrachten wir  $N$  Transienten nach Inversionspulsen, welche aus  $k_n$  Bildern mit  $n = 1 \cdots N$  erzeugt werden. Mit der „Least-Square“-Methode werden die Parameter aus der Minimierung des Funktionales (analog zu Gl. (4.2) aber mit einheitlichem  $Y$  für alle Inversionen)

$$E_{\text{std}}[X, Y, Z] = \sum_{n=1}^N \sum_{j=1}^{k_n} (S_{j,n} - (X - Y e^{-t_{j,n}/Z}))^2, \quad (\text{B.1})$$

bezüglich der Parameter  $X$  („Steady-State“-Signal),  $Y$  (Amplitude des Signalverlaufs) und  $Z$  (scheinbare Relaxationszeit) bestimmt.  $S_{j,n}$  ist das Signal zu den Meßzeitpunkten  $t_{j,n}$  im  $n$ -ten Transienten. Für die Standardmethode zur Auswertung von MOLLI Daten wird angenommen, daß die Magnetisierung vor jeder Inversion wieder ins thermische Gleichgewicht relaxiert ist. In diesem Fall sollte  $X \rightarrow S_\infty$ ,  $Z \rightarrow T_1^{*(\text{MOLLI})}$  und  $Y \rightarrow S_\infty + S_0$  ( $S_0$  Gleichgewichtssignal) gelten. Unter diesen Annahmen ergibt sich analog zu Gl. (2.42)

$$T_1^{(\text{std})} = \frac{S_0}{S_\infty} T_1^{*(\text{MOLLI})} . \quad (\text{B.2})$$

Aufgrund kurzer Wartezeiten ist aber mit unvollständigem Ausrelaxieren vor dem nächsten Inversionspuls und deswegen mit einer Abweichung des Signalverlaufs vom angenommenen Modell in Gl. (B.1) zu rechnen. Dies wird ebenso zu einer Abweichung in den zu bestimmenden Parametern führen. Bei gleichbleibender Herzfrequenz ( $T_{\text{RR}}$  konstant) folgt das Signal in jedem Transienten einem exponentiellen Zeitverlauf

$$S_{j,n} = S_\infty + (S_n[0] - S_\infty) e^{-t_{j,n}/T_1^{*(\text{MOLLI})}} . \quad (\text{B.3})$$

Zwischen den Transienten mit den Auslesepulsen für die Bildaufnahme relaxiert das Signal exponentiell mit der ungestörten Relaxationszeit  $T_1$  gegen das thermische Gleichgewichtssignal. Damit ergibt sich für den Startwert des Signals nach dem  $n$ -ten Inversionspuls  $S_n[0]$  aus dem Startwert des vorherigen Transienten  $S_{n-1}[0]$  mittels

$$\begin{aligned} S_n[0] &= -S_0 - (S_{n-1}[t_{k_{n-1},n-1}] - S_0) e^{-t_{\text{wait}}/T_1} \\ &= -S_0 - \left( S_\infty + (S_{n-1}[0] - S_\infty) e^{-t_{k_{n-1},n-1}/T_1^{*(\text{MOLLI})}} - S_0 \right) e^{-t_{\text{wait}}/T_1} , \end{aligned} \quad (\text{B.4})$$

wobei für die erste Inversion  $S_1[0] = -S_0$  gilt.

Für ein konstantes  $T_{\text{RR}}$  und einer gleichmäßig mit der Inversionsnummer  $n$  wachsenden Verschiebung des Inversionszeitpunktes  $\Delta t$  sowie der kleinsten Inversionszeit nach dem ersten Inversionspuls  $t_{\text{delay}}$  ergeben sich die Inversionszeiten der Messung zu

$$t_{j,n} = t_{\text{delay}} + (j-1) T_{\text{RR}} + (n-1) \Delta t . \quad (\text{B.5})$$

Dabei kann  $t_{\text{delay}}$  normalerweise gegenüber  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  vernachlässigt werden. Mit den Abkürzungen

$$\begin{aligned} Q_Z &= e^{-\frac{T_{\text{RR}}}{Z}} , & Q_\zeta &= e^{-\frac{\Delta t}{Z}} \\ Q_T &= e^{-\frac{T_{\text{RR}}}{T_1^{*(\text{MOLLI})}}} , & Q_\tau &= e^{-\frac{\Delta t}{T_1^{*(\text{MOLLI})}}} \\ A_n &= S_\infty - S_n[0] \end{aligned} \quad (\text{B.6})$$

sowie Gl. (B.3) ergibt sich aus Gl. (B.1)

$$\begin{aligned}
 E_{\text{std}}[X, Y, Z] &= \sum_{n=1}^N \sum_{j=0}^{k_n-1} \left( (S_\infty - X) - A_n Q_\tau^{n-1} Q_T^j + Y Q_\zeta^{n-1} Q_Z^j \right)^2 \\
 &= \sum_{n=1}^N \sum_{j=0}^{k_n-1} (S_\infty - X)^2 - 2 \sum_{n=1}^N \sum_{j=0}^{k_n-1} (S_\infty - X) A_n Q_\tau^{n-1} Q_T^j \\
 &\quad + 2 \sum_{n=1}^N \sum_{j=0}^{k_n-1} (S_\infty - X) Y Q_\zeta^{n-1} Q_Z^j + \sum_{n=1}^N \sum_{j=0}^{k_n-1} A_n^2 Q_\tau^{2(n-1)} Q_T^{2j} \\
 &\quad - 2 \sum_{n=1}^N \sum_{j=0}^{k_n-1} A_n Y (Q_\tau Q_\zeta)^{n-1} (Q_T Q_Z)^j + \sum_{n=1}^N \sum_{i=0}^{k_n-1} Y^2 Q_\zeta^{2(n-1)} Q_Z^{2j} . \quad (\text{B.7})
 \end{aligned}$$

Der vierte Summand enthält weder  $X$  noch  $Y$  oder  $Z$  und kann damit für weitere Rechnungen vernachlässigt werden. Das Auswerten der Summe über  $j$  führt auf

$$\begin{aligned}
 \tilde{E}_{\text{std}}[X, Y, Z] &= (S_\infty - X)^2 \sum_{n=1}^N k_n - 2(S_\infty - X) \sum_{n=1}^N A_n Q_\tau^{n-1} \frac{1 - Q_T^{k_n}}{1 - Q_T} \\
 &\quad + 2(S_\infty - X) Y \sum_{n=1}^N Q_\zeta^{n-1} \frac{1 - Q_Z^{k_n}}{1 - Q_Z} \\
 &\quad - 2Y \sum_{n=1}^N A_n (Q_\tau Q_\zeta)^{n-1} \frac{1 - (Q_T Q_Z)^{k_n}}{1 - Q_T Q_Z} + Y^2 \sum_{n=1}^N Q_\zeta^{2(n-1)} \frac{1 - Q_Z^{2k_n}}{1 - Q_Z^2} . \quad (\text{B.8})
 \end{aligned}$$

Für ein weiteres analytisches Vorgehen sind weitere Vereinfachungen in Gl. (B.8) hilfreich. So kann man die Magnetisierung vor dem ersten Inversionspuls im Gleichgewicht und somit  $S_1[0] = -S_0$  annehmen. Zusätzlich kann man die Annahme treffen, daß jeder Transient vollständig abgetastet wird und damit das Signal im letzten Bild nur wenig von  $S_\infty$  abweicht womit  $k_{\text{max}} T_{\text{RR}} \gg \{Z, T_1^{*(\text{MOLL})}\}$  und damit

$$Q_{\{Z, T\}}^{k_n} \approx 0 \quad (\text{B.9})$$

gilt. Das hat zur Folge das  $\partial \tilde{E}_{\text{std}} / \partial X = 0$  für  $X = S_\infty$  gilt. Arbeitet man zusätzlich mit konstanten Warteperioden zwischen den Transienten, gilt in dieser Näherung, daß alle Transienten mit  $n > 1$  dem gleichen Signalverlauf gehorchen. Damit ergibt sich für Gl. (B.4)

$$S_{n>1}[0] \equiv S_2[0] = -S_0 + (S_0 - S_\infty) e^{-t_{\text{wait}}/T_1} , \quad (\text{B.10})$$

und somit für die jeweiligen Amplituden des Signalverlaufs mit Gl. (B.6) in Gl. (B.8)

$$\begin{aligned}
 A_1 &= S_\infty + S_0 \\
 A_{n>1} &\equiv A_2 = S_\infty + S_0 - (S_0 - S_\infty) e^{-t_{\text{wait}}/T_1} . \quad (\text{B.11})
 \end{aligned}$$

Abschließend soll noch genutzt werden, daß die ersten Inversionszeiten in jedem Transienten viel kürzer als  $T_1^{*(\text{MOLL})}$  sind, was in niedrigster Ordnung auf  $Q_\tau = Q_\zeta \approx 1$

und damit zu

$$\tilde{E}_{\text{std}}(X, Y, Z) \approx -\frac{2Y}{1 - Q_T Q_Z} (A_1 + A_2(N - 1)) + \frac{NY^2}{1 - Q_Z^2} \quad (\text{B.12})$$

führt. Damit erhält man aus der Minimierungsbedingung für das Funktional das Gleichungssystem

$$0 = \frac{\partial \tilde{E}_{\text{std}}}{\partial Y} = \frac{2NY}{1 - Q_Z^2} - \frac{2(A_1 + A_2(N - 1))}{1 - Q_T Q_Z} \quad (\text{B.13})$$

$$0 = \frac{\partial \tilde{E}_{\text{std}}}{\partial Q_Z} = 2Y \left( -\frac{A_1 Q_T + A_2 Q_T (N - 1)}{(1 - Q_T Q_Z)^2} + \frac{NY Q_Z}{(1 - Q_Z^2)^2} \right). \quad (\text{B.14})$$

Dabei kann die Ableitung nach  $Z$  auch bezüglich  $Q_Z$  durchgeführt werden, da  $Q_Z$  eine monotone Funktion in  $Z$  ist. Dieses Gleichungssystem hat die Lösung:

$$Q_Z = Q_T \quad (\text{B.15})$$

$$Y = \frac{A_1 + A_2(N - 1)}{N}. \quad (\text{B.16})$$

Es zeigt sich also, daß unter den gemachten Annahmen sowohl die scheinbare Relaxationszeit  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  also auch das „Steady-State“-Signal  $S_\infty$  richtig bestimmt werden. Weiterhin erhält man eine Schätzwert für  $Y$  welcher allerdings nicht dem erwarteten Wert  $S_0 + S_\infty$  entspricht. Erst für lange Wartezeiten würde  $A_2$  in  $A_1$  übergehen und damit  $Y$  den erwarteten Wert annehmen.

Um  $T_1$  zu erhalten nutzt man Gl. (B.2). Einsetzen der Ergebnisse liefert

$$T_1^{(\text{std,est})} = \frac{Y - X}{X} Z = \left( \frac{A_1 + A_2(N - 1)}{N S_\infty} - 1 \right) T_1^{*(\text{MOLLI})}, \quad (\text{B.17})$$

was sich mit Gl. (B.11) und Gl. (B.2) zu

$$T_1^{(\text{std,est})} = \frac{S_0}{S_\infty} T_1^{*(\text{MOLLI})} - \frac{N - 1}{N} \left( 1 - \frac{S_\infty}{S_0} \right) e^{-t_{\text{wait}}/T_1} \frac{S_0}{S_\infty} T_1^{*(\text{MOLLI})} \quad (\text{B.18})$$

$$= T_1 - \frac{N - 1}{N} \left( 1 - \frac{S_\infty}{S_0} \right) e^{-t_{\text{wait}}/T_1} T_1 \quad (\text{B.19})$$

umformen läßt. Damit ergibt sich die geschätzte systematische Abweichung  $\Delta_{\text{sys}} T_1 = T_1^{(\text{std,est})} - T_1$  und damit der geschätzte relative systematische Fehler zu

$$\frac{\Delta_{\text{sys}} T_1}{T_1} = -\frac{N - 1}{N} \left( 1 - \frac{S_\infty}{S_0} \right) e^{-t_{\text{wait}}/T_1}. \quad (\text{B.20})$$

Wie erwartet, unterschätzt die Standardmethode  $T_1$ , wobei für lange Wartezeiten bzw. kurze  $T_1$  diese Abweichung abnimmt.

Um die Güte von  $T_1^{(\text{std,est})}$  aus Gl. (B.19) zu testen, lohnt es sich, die systematische relative Abweichung zu  $T_1^{(\text{std})}$  zu betrachten:

$$\frac{\Delta_{\text{sys, std}} T_1}{T_1^{(\text{std,est})}} = \frac{T_1^{(\text{std})}}{T_1^{(\text{std,est})}} - 1. \quad (\text{B.21})$$

Diese wird in Abbildung B.1 untersucht. In der oberen Zeile ist die experimentell bestimmte relative Abweichung der Standardmethode zum Referenzwert  $T_1^{(\text{std})} / T_1^{(\text{SR})} - 1$  zum Vergleich dargestellt. Man erkennt eine wachsende Unterschätzung der  $T_1^{(\text{std})}$ -Werte gegenüber der Referenzwerte  $T_1^{(\text{SR})}$  mit Verringerung der Wartezeit und Erhöhung der Herzfrequenz, da beide Effekte die Zeit zwischen dem Ende der Aufnahme des letzten Bildes und dem Inversionspuls des nächsten Transienten verkürzen. In der mittleren Zeile ist  $\Delta_{\text{sys, std}} T_1 / T_1^{(\text{std, est})}$  dargestellt, wobei  $T_1^{(\text{std, est})}$  aus den Referenzwerten  $T_1^{(\text{SR})}$  ermittelt wurde. Es zeigt das  $T_1^{(\text{std, est})}$  den Wert für  $T_1^{(\text{std})}$  überschätzt, entsprechend  $T_1^{(\text{std})}$  kürzer als erwartet ist. Betrachtet man die obere Zeile erkennt man, daß auch im experimentellen Vergleich zum Referenzwert  $T_1^{(\text{SR})}$  der Wert für  $T_1^{(\text{std})}$  auch für lange Wartezeiten und niedrige Herzfrequenz unterschätzt. Diese verbleibende Abweichung ist nicht durch unvollständige Relaxation vor dem Inversionspuls zu erklären, sondern stellt ein prinzipielles Problem von Gleichung (B.2) dar, welche für Look-Locker-Sequenzen mit kontinuierlicher GRE-Bildgebung gefunden wurde<sup>1</sup>. Um diesen verbleibenden Fehler zu berücksichtigen, wurde in der unteren Zeile von Abbildung B.1 die Abweichung der mittels Gl. (B.2) für Herzfrequenz  $40 \text{ min}^{-1}$  und einer Wartezeit von 10 Herzschlägen  $T_1^{(\text{std, ref})}$  gegenüber  $T_1^{(\text{SR})}$  korrigiert<sup>2</sup>

$$\frac{\Delta_{\text{sys, korr}} T_1}{T_1^{(\text{std, est})}} = \frac{T_1^{(\text{std})}}{T_1^{(\text{std, est})}} \frac{T_1^{(\text{SR})}}{T_1^{(\text{std, ref})}} - 1, \quad (\text{B.22})$$

was eine deutlich geringere Abweichung mit dem experimentellen Ergebnis zeigt. Für den korrigierten Wert in der unteren Zeile zeigt sich eine geringe Abweichung des theoretisch vorhergesagten Wertes vom experimentell bestimmten  $T_1^{(\text{std})}$ , welche die systematische Unterschätzung aufgrund zu kurzer Wartezeiten größtenteils korrigiert. Größere Abweichungen finden sich nur für eine Wartezeit von null Herzschlägen. Diese ist wie in Kap. 4.1.4 erwähnt auf Probleme mit der Inversion zurückzuführen.

An dieser Stelle soll erwähnt werden, daß das für die theoretische Betrachtung verwendete vereinfachte Modell einer MOLLI Sequenz die korrekten Werte für  $S_\infty$  und  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  vorhersagt und der ganze Fehler im Schätzwert für die Amplitude zu finden ist. Genaueres Betrachten von Abb. 4.2 sowie numerische Untersuchungen zeigen, daß dies strenggenommen nur gilt, wenn die Inversionszeiten des ersten Bildes in jedem Transienten verschwinden. Schon relativ kleine Abweichungen davon führen schon zu verkürzten  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ -Zeiten. Allerdings zeigt sich, daß in diesem Fall die Amplitude überschätzt wird. Damit heben sich die durch die Verwendung von Gl. (B.2) verursachten Fehler teilweise auf und man erhält einen guten Schätzwert für den Fehler von  $T_1^{(\text{std})}$  aufgrund unvollständiger Relaxation vor den Inversionspulsen.

<sup>1</sup>Siehe dazu auch Kapitel 4.3

<sup>2</sup>Bei diesen Parametern sollte der geringste Einfluß der Wartezeit auf den korrigierten  $T_1^{(\text{std})}$  vorliegen. Damit dient dieser Wert als Referenz, um ausschließlich die Abweichung durch verkürzte Wartezeiten untersuchen zu können.

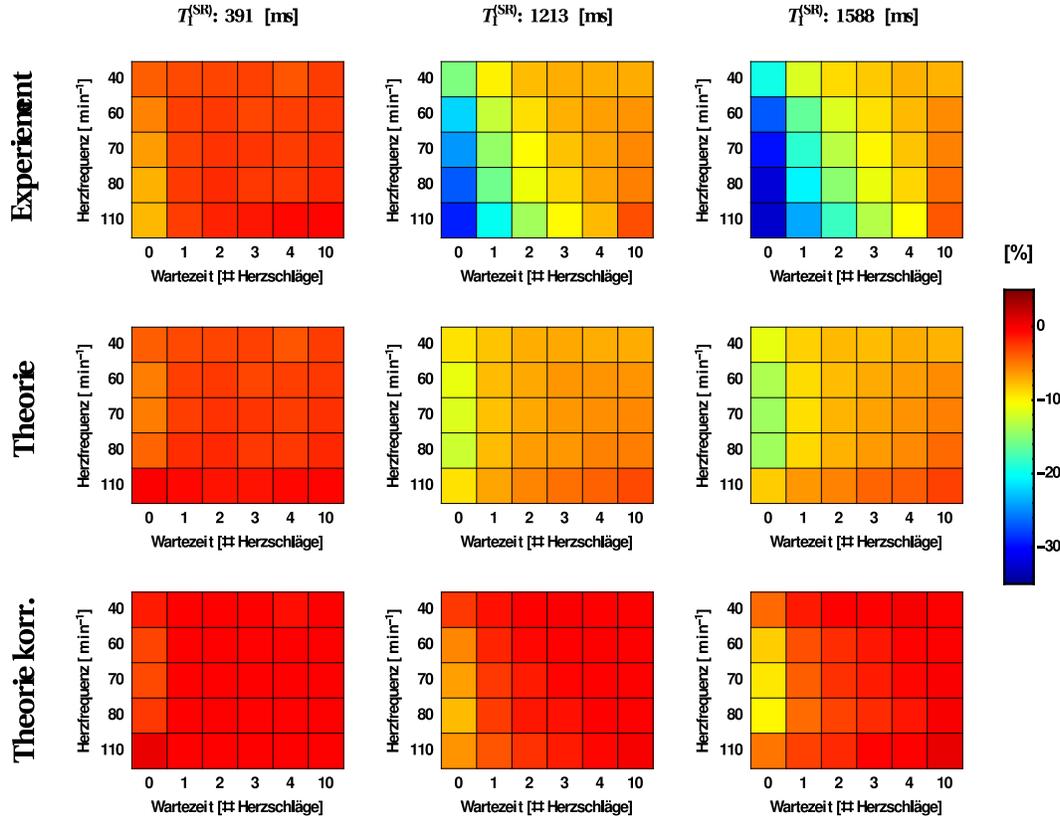


Abbildung B.1: Test des einfachen Modells zur systematischen Abweichung durch kurze Wartezeiten bei der Standardmethode bei drei beispielhaften  $T_1^{(\text{SR})}$ -Zeiten (Links:  $\hat{=}$  Blut und Myokard nach Kontrastmittelgabe, Mitte:  $\hat{=}$  Myokard vor Kontrastmittelgabe, Rechts:  $\hat{=}$  Blut vor Kontrastmittelgabe). In der oberen Reihe ist die experimentell bestimmte Abweichung  $T_1^{(\text{std})} / T_1^{(\text{SR})} - 1$  abgebildet. Die mittlere Zeile zeigt die unkorrigierte relative Abweichung zwischen experimentell bestimmten und theoretisch vorhergesagtem Wert  $\Delta_{\text{sys, std}} T_1 / T_1^{(\text{std, est})}$ . In der unteren Zeile ist die um den Fehler von  $T_1^{(\text{std, ref})}$  gegenüber  $T_1^{(\text{SR})}$  korrigierte Abweichung  $\Delta_{\text{sys, korr}} T_1 / T_1^{(\text{std, est})}$  dargestellt.

## B.2 Statistischer Fehler in den $T_1$ -Zeiten aus MOLLI-Messungen aufgrund von Meßrauschen

Um den statistischen Fehler aufgrund des Meßrauschens zu bestimmen, wird die Cramer-Rao-Ungleichung genutzt. Diese verknüpft die untere Grenze des zu erwartenden statistischen Fehlers mit der Fisher-Informationsmatrix [154]. Im Fall, daß das Rauschen einer Gauß-Verteilung folgt, sind die Varianzen der Meßgrößen durch die zugehörigen Diagonalelemente der Inversen der Fisher-Informationsmatrix gegeben. Das Signalmodell für die MOLLI-Sequenz ist sowohl für die IGF als auch die Standardmethode eine Exponentialfunktion mit Konstante

$$f \left[ t_k, S_\infty, A, T_1^{*(\text{MOLLI})} \right] = S_\infty - A e^{-t_k / T_1^{*(\text{MOLLI})}} . \quad (\text{B.23})$$

Dabei ist die Konstante der „Steady-State“-Wert  $S_\infty$ , die Amplitude der Exponentialfunktion  $A$  und die scheinbare Relaxationszeit  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ . Damit gilt für das Meßsignal

$$S \left[ t_k, S_\infty, A, T_1^{*(\text{MOLLI})}, g_k \right] = f \left[ t_k, S_\infty, A, T_1^{*(\text{MOLLI})} \right] + g_k, \quad (\text{B.24})$$

mit dem Rauschen  $g_k$  zum Inversionszeitpunkt  $t_k$ . Dabei ist  $g_k$  Gauß-verteilt mit dem Erwartungswert null und Standardabweichung  $\sigma$ . Jedes Bild wird als unabhängige Einzelmessung angenommen. Die Fisher-Informationsmatrix dieses Modells ist durch  $(\vec{X} = (S_\infty, A, T_1^{*(\text{MOLLI})})^T)$

$$F_{ij} = \sum_{t_k} \tilde{F}_{ij}[t_k] \quad (\text{B.25})$$

$$= \sum_{t_k} E \left[ \frac{\partial \ell \left[ f \left[ t_k, \vec{X} \right] \right]}{\partial X_i} \frac{\partial \ell \left[ f \left[ t_k, \vec{X} \right] \right]}{\partial X_j} \right] \quad (\text{B.26})$$

$$= \sum_{t_k} \frac{1}{\sigma^2} \frac{\partial f \left[ t_k, \vec{X} \right]}{\partial X_i} \frac{\partial f \left[ t_k, \vec{X} \right]}{\partial X_j} \quad (\text{B.27})$$

gegeben. Dabei bedeutet  $E$  das der Erwartungswert gebildet werden muß und

$$\ell \left[ f \left[ t_k, \vec{X} \right] \right] = \ln \left[ \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp \left[ -\frac{\left( S \left[ t_k, \vec{X}, g_k \right] - f \left[ t_k, \vec{X} \right] \right)^2}{2\sigma^2} \right] \right] \quad (\text{B.28})$$

ist die Log-Likelihood-Funktion des Signalmodells  $f(t_k, \vec{X})$ . Für die Einträge der Fisher-Informationsmatrix ( $\tilde{F}_{ij} = \tilde{F}_{ji}$ ) erhält man

$$\begin{aligned} \tilde{F}_{11}[t_k] &= \frac{1}{\sigma^2} \\ \tilde{F}_{12}[t_k] &= -\frac{1}{\sigma^2} e^{-t_k/T_1^{*(\text{MOLLI})}} \\ \tilde{F}_{13}[t_k] &= -\frac{1}{\sigma^2} A e^{-t_k/T_1^{*(\text{MOLLI})}} \frac{t_k}{T_1^{*(\text{MOLLI})^2}} \\ \tilde{F}_{22}[t_k] &= \frac{1}{\sigma^2} e^{-2t_k/T_1^{*(\text{MOLLI})}} \\ \tilde{F}_{23}[t_k] &= \frac{1}{\sigma^2} A e^{-2t_k/T_1^{*(\text{MOLLI})}} \frac{t_k}{T_1^{*(\text{MOLLI})^2}} \\ \tilde{F}_{33}[t_k] &= \frac{1}{\sigma^2} A^2 e^{-2t_k/T_1^{*(\text{MOLLI})}} \frac{t_k^2}{T_1^{*(\text{MOLLI})^4}}. \end{aligned} \quad (\text{B.29})$$

Dabei gehört der Index 1 zu  $S_\infty$ , der Index 2 zu  $A$  und der Index 3 zu  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ . Für weitere Betrachtungen muß über alle Inversionszeitpunkte  $t_k$  summiert werden.

Durch die Bewegung des Herzens werden bei der MOLLI-Sequenz die Bilder im zeitlichen Abstand von  $T_{\text{RR}}$  aufgenommen. In Abbildung B.2 ist erkennbar, daß nicht alle

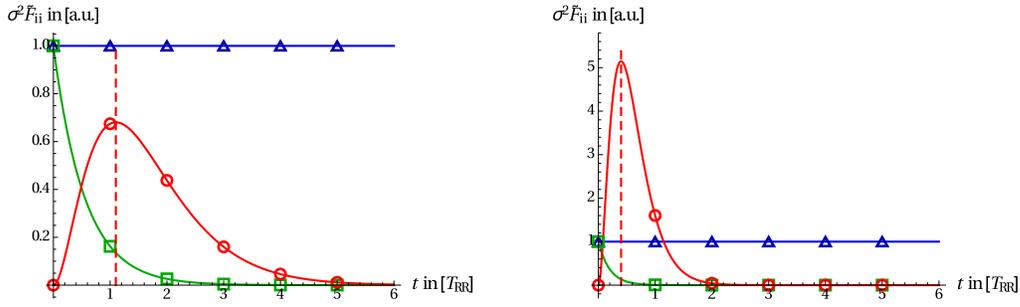


Abbildung B.2: Diagonalelemente der Fisher-Informationsmatrix über die Inversionszeit  $t$ . Auf der linken Seite für  $T_1^{*(\text{MOLLI})} = 1,1 T_{\text{RR}}$  (lange Relaxationszeit, entspricht etwa nativen Myokard) und auf der rechten Seite für  $T_1^{*(\text{MOLLI})} = 0,4 T_{\text{RR}}$  (kurze Relaxationszeit, entspricht etwa Myokard oder Blut nach Kontrastmittelgabe). Die blaue Kurve zeigt die Fisher-Information für  $\tilde{F}_{11}$  ( $S_\infty$ ), die grüne Kurve für  $\tilde{F}_{22}$  ( $A$ ) und die rote Kurve für  $\tilde{F}_{33}$  ( $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ ). Die Symbole zeigen die jeweiligen Zeitpunkte der Bildaufnahme. Die senkrechte gestrichelte rote Linie markiert den Wert für  $t = T_1^{*(\text{MOLLI})}$ . Es zeigt sich, daß der Informationsgehalt bezüglich  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  für  $t \approx T_1^{*(\text{MOLLI})}$  maximal wird.

Inversionszeiten die gleiche Information beitragen. Die Bilder werden etwa bei ganzzahligen Vielfachen von  $T_{\text{RR}}$  aufgenommen. Entsprechend trägt für lange scheinbare Relaxationszeiten ( $T_1^{*(\text{MOLLI})} > T_{\text{RR}}$ ) nicht nur das Bild mit  $t = T_{\text{RR}}$  relevante Information, sondern auch spätere Bilder. Bspw. tragen in Abb. B.2 auf der linken Seite die Bilder zu  $t = T_{\text{RR}}, 2 T_{\text{RR}}, 3 T_{\text{RR}}$  deutlich zur Bestimmung von  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  bei. Für kurze Relaxationszeiten ( $T_1^{*(\text{MOLLI})} < T_{\text{RR}}$ ) trägt nur das Bild mit  $t = T_{\text{RR}}$  noch relevante Information über  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  (siehe rechte Seite von Abbildung B.2).

Wenn man eine MOLLI-Sequenz mit  $N$  Inversionen nutzt, muß man für die IGF-Methode ein Minimierungsproblem mit  $N + 2$  Parametern lösen. Dies führt auf eine  $N + 2$ -dimensionale Fisher-Informationsmatrix und entsprechend auch auf eine  $N + 2$ -dimensionale Kovarianzmatrix. Dies ist schwer allgemein zu behandeln. Da es hier nur um eine Abschätzung geht, soll vereinfachend angenommen werden, daß jeder der  $N$ -Inversionszüge als Mittelung angenommen wird und die Bilder zeitlich mit  $T_{\text{RR}}$  auseinander liegen. Damit gilt

$$t_{\text{IGF},k} = (k - 1) T_{\text{RR}} \quad \text{mit} \quad k = 1 \dots k_{\text{max}} . \quad (\text{B.30})$$

Nimmt man als weitere Vereinfachung an, daß nach jeder Inversion die gleiche Anzahl an Bildern aufgenommen werden erhält man für die IGF-Methode die Elemente der

Fisher-Informationsmatrix:

$$\begin{aligned}
F_{\text{IGF},11} &= \frac{N}{\sigma^2} k_{\text{max}} \\
F_{\text{IGF},12} &= -\frac{N}{\sigma^2} \frac{1 - Q_T^{k_{\text{max}}}}{1 - Q_T} \\
F_{\text{IGF},13} &= -\frac{N}{\sigma^2} \frac{A T_{\text{RR}}}{T_1^{*(\text{MOLLI})^2}} \frac{Q_T - Q_T^{k_{\text{max}}} (Q_T + k_{\text{max}} (1 - Q_T))}{(1 - Q_T)^2} \\
F_{\text{IGF},22} &= \frac{N}{\sigma^2} \frac{1 - Q_T^{2k_{\text{max}}}}{1 - Q_{N,\text{IGF}}^2} \\
F_{\text{IGF},23} &= \frac{N}{\sigma^2} \frac{A T_{\text{RR}}}{T_1^{*(\text{MOLLI})^2}} \frac{Q_T^2 - Q_T^{2k_{\text{max}}} (Q_T^2 + k_{\text{max}} (1 - Q_T^2))}{(1 - Q_T^2)^2} \\
F_{\text{IGF},33} &= \frac{N}{\sigma^2} \frac{A^2 T_{\text{RR}}^2}{T_1^{*(\text{MOLLI})^4}} \frac{Q_T^2 (1 + Q_T^2) - Q_T^{2k_{\text{max}}} (Q_T^2 + (Q_T^2 + k_{\text{max}} (1 - Q_T^2))^2)}{(1 - Q_T^2)^3}
\end{aligned} \tag{B.31}$$

Die Varianz für die entsprechenden Parameter ergibt sich dann aus den zugehörigen Diagonalelementen der Inversen der Fisher-Informationsmatrix.

Die Bestimmung der Untergrenze der Varianz kann analog für die Standardmethode durchgeführt werden. In diesem Fall werden die einzelnen Inversionen aber nicht gemittelt, sondern die Kurve wird dichter abgetastet, was wegen der unterschiedlichen Informationsbeiträge von unterschiedlichen Zeitpunkten nicht gleichwertig ist (siehe Gl. (B.2)). Für die Standardmethode wird der Abstand zwischen den Einzelbildern der kombinierten Meßdaten vereinfachend mit

$$t_{\text{std},k} = (k - 1) T_{\text{RR}} / N \quad \text{mit} \quad k = 1 \dots N k_{\text{max}} \tag{B.32}$$

angenommen<sup>3</sup>. Deswegen muß der Wert für  $Q$  an diese gleichmäßig verringerten Abstände angepaßt werden:

$$Q_{N,\text{std}} = e^{-\frac{T_{\text{RR}}}{N T_1^{*(\text{MOLLI})}}} \approx Q_\tau . \tag{B.33}$$

Damit kann man die Fisher-Informationsmatrix der IGF-Methode in die der Standardmethode übertragen

$$F_{\text{std},ij} = \frac{1}{N} F_{\text{IGF},ij} [k_{\text{max}} \rightarrow N k_{\text{max}}, Q_T \rightarrow Q_{N,\text{std}}] . \tag{B.34}$$

In Abbildung B.3 sind die Standardabweichungen für die IGF (blau, gestrichelt) und die Standardmethode (rot) abgebildet. Es zeigt sich, daß im relevanten Bereich  $T_{\text{RR}} \gtrsim 1,5 T_1^{*(\text{MOLLI})}$  die Standardabweichung der Standardmethode deutlich kleiner ist als die

<sup>3</sup>Da alle Transienten zu einem zusammengefaßt werden, umfaßt der Laufindex jetzt alle jeweils  $k_{\text{max}}$ -Bilder der  $N$  Transienten

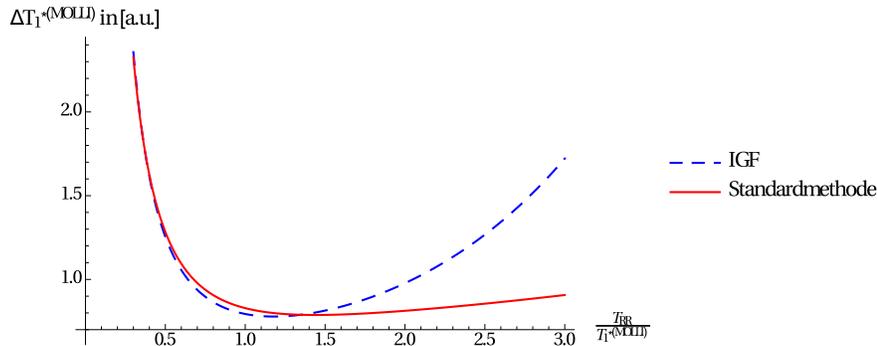


Abbildung B.3: Vergleich der geschätzten Standardabweichung von  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  für die Standardmethode (rot) und die IGF-Methode (blau, gestrichelt). Die Abschätzung gilt für drei Inversionen mit jeweils fünf aufgenommenen Bildern ( $S_\infty = 0,85S_0$ ).

Standardabweichung der IGF. Für die anderen Bereiche sind die Standardabweichungen vergleichbar. Die rechte Seite von Abbildung B.2 zeigt, daß in diesem Fall das Maximum des zu  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  gehörenden Diagonalelements der Fisher-Informationsmatrix bereits vor dem zweiten Bild mit  $t = T_{\text{RR}}$  liegt. In diesem Fall ist das Mitteln dieses kleineren Wertes weniger effektiv, als die Kurve mit kleinerem Abstand abzutasten, wie es effektiv bei der Standardmethode passiert. Für  $T_{\text{RR}} \ll T_1^{*(\text{MOLLI})}$  gilt ähnliches. Wegen der endlichen Anzahl von Bildern ( $k_{\text{max}} T_{\text{RR}} \lesssim T_1^{*(\text{MOLLI})}$ ) wird großteils der aufsteigende Teil der Kurve aufgenommen. Im aufsteigenden Teil der Kurve bieten die später aufgenommenen Bilder aber mehr Information und es lohnt sich nicht wie bei der IGF die zeitigen Bilder zu mitteln, sondern die Verschiebung der Bilder zu späteren Zeitpunkten in der Standardmethode zu nutzen. Nur wenn  $T_{\text{RR}} \approx T_1^{*(\text{MOLLI})}$  gilt, also das zweite Bild dicht beim Maximum der Fisher-Information für  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  aufgenommen wird, ist die IGF besser als die Standardmethode, da es sich hier lohnt diesen großen Informationswert zu mitteln, anstatt verschobene Bildgebungszeitpunkte mit weniger Information zu nutzen. Daraus kann man schließen, daß es tatsächlich sinnvoll ist, die IGF-Methode durch die Standardmethode zu ersetzen um den Vorteil kleiner Fehler für  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$  nutzen zu können.

Da die sich ergebenden Ausdrücke für die Kovarianzmatrix kompliziert und unübersichtlich sind, ist es sinnvoll für die weitere Behandlung zu nähern. Die linke Seite von Abbildung B.2 zeigt, daß auch für  $T_1^{*(\text{MOLLI})} \approx T_{\text{RR}}$  die Fisher-Information für die Amplitude  $A$  in den ersten drei Bildern konzentriert ist ( $t \leq 2 T_{\text{RR}}$ ). Spätere Bilder tragen beinahe keine Information zur Bestimmung von  $A$  bei, womit  $Q_T^{k_{\text{max}}} \ll 1$  (siehe Gl.

(B.6)) gilt. Damit erhält man für die Elemente der Fisher-Informationsmatrix  $\tilde{F}_{ij} \approx \tilde{F}_{ji}$

$$\begin{aligned}
\tilde{F}_{\text{IGF},11} &= \frac{N}{\sigma^2} k_{\text{max}} \\
\tilde{F}_{\text{IGF},12} &= -\frac{N}{\sigma^2} \frac{1}{1 - Q_T} \\
\tilde{F}_{\text{IGF},13} &= -\frac{N}{\sigma^2} \frac{A T_{\text{RR}}}{T_1^{*(\text{MOLLI})^2}} \frac{Q_T}{(1 - Q_T)^2} \\
\tilde{F}_{\text{IGF},22} &= \frac{N}{\sigma^2} \frac{1}{1 - Q_T^2} \\
\tilde{F}_{\text{IGF},23} &= \frac{N}{\sigma^2} \frac{A T_{\text{RR}}}{T_1^{*(\text{MOLLI})^2}} \frac{Q_T^2}{(1 - Q_T^2)^2} \\
\tilde{F}_{\text{IGF},33} &= \frac{N}{\sigma^2} \frac{A^2 T_{\text{RR}}^2}{T_1^{*(\text{MOLLI})^4}} \frac{Q_T^4 + Q_T^2}{(1 - Q_T^2)^3}
\end{aligned} \tag{B.35}$$

und die Diagonalelemente der Kovarianzmatrix für die IGF-Methode werden damit

$$(\Delta S_\infty)^2 = \frac{\sigma^2}{N} \frac{1 - Q_T}{k_{\text{max}} - 2 - (2 + k_{\text{max}}) Q_T} \tag{B.36}$$

$$(\Delta A)^2 = \frac{(1 - Q_T^2) \sigma^2}{N} \frac{(k_{\text{max}} (1 - Q_T) (1 + Q_T^2) - (1 + Q_T)^3)}{k_{\text{max}} - 2 - (2 + k_{\text{max}}) Q_T} \tag{B.37}$$

$$\left(\Delta T_1^{*(\text{MOLLI})}\right)^2 = \frac{\sigma^2 T_1^{*(\text{MOLLI})^4}}{N A^2 T_{\text{RR}}^2} \frac{(k_{\text{max}} (1 - Q_T) - (1 + Q_T)) (1 - Q_T^2)^3}{Q_T^2 (k_{\text{max}} - 2 - (2 + k_{\text{max}}) Q_T)}. \tag{B.38}$$

Wie zu erwarten ziehen sich die Mittelungen der Inversionszüge für die IGF-Abschätzung vollständig durch alle Varianzen. Wie bereits erwähnt, wird die Amplitude  $A$  aber effektiv nicht gemittelt. Damit erwartet man eine um  $N$  größere Varianz

$$(\Delta \bar{A})^2 = N(\Delta A)^2. \tag{B.39}$$

Diese wird im Folgenden für weitere Berechnungen verwendet. Eine einfache Abschätzung des Gesamtfehlers erhält man mit der Fehlerfortpflanzung aus  $T_1^{(\text{IGF})} = T_1^{*(\text{MOLLI})} S_0/S_\infty = T_1^{*(\text{MOLLI})} (A_1/S_\infty - 1)$  zu

$$\Delta T_1^{(\text{IGF})} = \sqrt{\left|\frac{S_0}{S_\infty}\right|^2 \left(\Delta T_1^{*(\text{MOLLI})}\right)^2 + \left|\frac{T_1^{*(\text{MOLLI})}}{S_\infty}\right|^2 (\Delta \bar{A})^2 + \left|\frac{T_1^{*(\text{MOLLI})} A}{S_\infty^2}\right|^2 (\Delta S_\infty)^2}. \tag{B.40}$$

In Abb. B.4 ist die relative Abweichung des genäherten vom vollständigen Ausdruck für den  $T_1^{*(\text{MOLLI})}$ -Fehler gegeben. Man sieht, daß für den erwarteten relevanten Bereich ( $T_{\text{RR}} > 1, 3 T_1^{*(\text{MOLLI})}$ ), die Näherung gute Ergebnisse liefert und sie für weitere Untersuchungen genutzt werden kann.

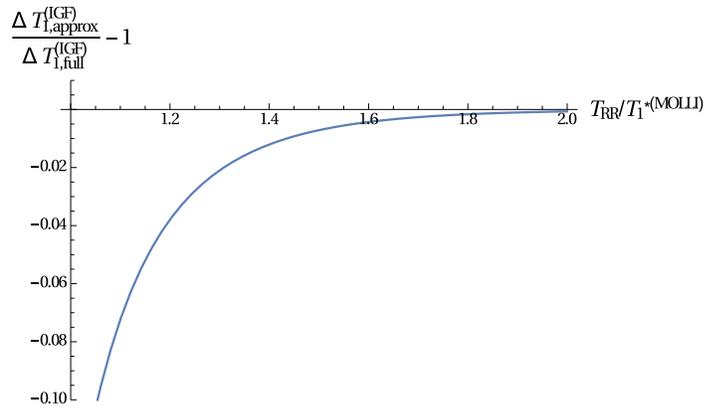


Abbildung B.4: Vergleich der geschätzten Standardabweichung der Relaxationszeit  $\Delta T_{1,full}^{(IGF)}$ , bestimmt aus der vollen Fisher-Informationsmatrix Gl. (B.31) und der Standardabweichung  $\Delta T_{1,approx}^{(IGF)}$  aus deren Näherung in Gl. (B.35). Die dargestellte Abschätzung gilt für drei Inversionen mit jeweils fünf Bildern ( $S_\infty = 0,85S_0$ ).

### B.3 Vergleich der Systematischen Abweichung der Standardmethode mit dem statistischen Fehler der IGF-Methode

Die in den vorangegangenen beiden Abschnitten gefundenen Ergebnisse können genutzt werden um die Umschaltbedingung aus Gleichheit des statistischen Fehlers der IGF-Methode und der systematischen Abweichung der Standardmethode zu bestimmen. Wie aus den Abbildungen B.2 und B.3 zu sehen ist, ist das Verhältnis  $T_{RR} / T_1^{*(MOLLI)}$  eine vernünftige Wahl für die Fisher-Informationsmatrix. Weiterhin ist die Länge eines Herzzyklus im Experiment einfach zugänglich und  $T_1^{*(MOLLI)}$  kann direkt aus den IGF-Ergebnissen entnommen werden.

Um die in dieser Arbeit gewählte Umschaltbedingung zu untersuchen setzt man nun die systematische Abweichung der Standardmethode (B.20) mit dem zufälligen Fehler des IGF-Postprocessings (B.40) gleich

$$\Delta T_1^{(IGF)} = |\Delta_{sys} T_1| . \quad (B.41)$$

Um den Umschaltpunkt bestimmen zu können, müßte die Gleichung nach  $\lambda = T_{RR} / T_1^{*(MOLLI)}$  aufgelöst werden. Dafür konnten aber keine Ausdrücke gefunden werden. Aus diesem

Grund wurde nach  $SNR = S_0/\sigma$  aufgelöst und man findet

$$\begin{aligned}
 SNR = & \frac{\sqrt{N}Q_T^{-n_{wp}S_\infty/S_0}}{(N-1)\left(1-\frac{S_\infty}{S_0}\right)} \left( \left(1+\frac{S_0}{S_\infty}\right)^2 \frac{1-Q_T}{k_{\max}-2-(2+k_{\max})Q_T} \right. \\
 & + \frac{1}{\left(1+\frac{S_\infty}{S_0}\right)^2} \lambda^2 \frac{(k_{\max}(1-Q_T)-(1+Q_T))(1-Q_T^2)^3}{Q_T^2(k_{\max}-2-(2+k_{\max})Q_T)} \\
 & \left. + N(1-Q_T^2) \frac{k_{\max}(1-Q_T)(1+Q_T^2)-(1+Q_T)^3}{k_{\max}-2-(2+k_{\max})Q_T} \right)^{\frac{1}{2}}. \quad (B.42)
 \end{aligned}$$

Für ein gegebenes  $\lambda$  und  $S_\infty/S_0$  gibt diese Gleichung an, welches SNR minimal erreicht werden muß um die IGF-Methode zu nutzen. Für kleinere SNR-Werte ist die systematische Abweichung  $|\Delta_{\text{sys}}T_1|$  kleiner als  $\Delta T_1^{(\text{IGF})}$  und rechtfertigt die Nutzung der Standardmethode um vom geringeren Rauschen in den  $T_1$ -Karten zu profitieren.

Diese Abhängigkeit ist in Abbildung B.5 graphisch dargestellt. Auf der linken Seite sind die  $SNR$ -Werte ab welchen die Verwendung der IGF-Methode vorteilhaft ist, dargestellt. Man sieht, daß für ein größer werdendes  $\lambda$  mehr  $SNR$  benötigt wird um die IGF zu nutzen. Dies ist verständlich da für größer werdendes  $\lambda$  der Transient schlechter abgetastet wird. Im Grenzfall kleiner Werte findet man hingegen das umgekehrte Verhalten. Mit kleiner werdendem  $\lambda$  wird nur noch ein kleiner Teil am Anfang der Relaxationskurve abgetastet. Die Magnetisierung erreicht folglich nicht den „Steady-State“-Wert und Bestimmung der Kurvenparameter wird ungenau. Weiterhin erkennt man das für wachsendes „Steady-State“-Signal  $S_\infty/S_0$  das benötigte SNR ebenfalls größer wird. Dies läßt sich damit erklären, daß in diesem Fall die systematische Abweichung der Standardmethode verschwindet und man immer besseres SNR in der Messung braucht, um bessere Ergebnisse mit der IGF-Methodik zu erzielen. Für sehr kleine Werte von  $S_\infty/S_0$  wächst der Fehler ebenfalls an, In diesem Fall sorgen bereits sehr kleine Schwankungen in  $S_\infty$  für große Fehler in  $T_1$  und man braucht gutes SNR um die systematische Abweichung nicht zu überschreiten.

In der rechten Abbildung sind die Konturen dazu abgebildet. Der graue Bereich gibt den  $SNR$ -Bereich wieder der im Phantomexperiment gefunden wurde ( $55 \lesssim SNR \lesssim 70$ ). Man sieht, daß für die gemessenen Werte von  $S_\infty/S_0 \approx 0,85$  ein Wert von  $\lambda = 1,5$ , genau in dem  $SNR$ -Bereich liegt, welcher im Experiment erreicht wurde. Entsprechend wurde dieser  $\lambda$ -Wert als Umschaltbedingung im kombinierten Algorithmus zur Auswertung der Daten gewählt.

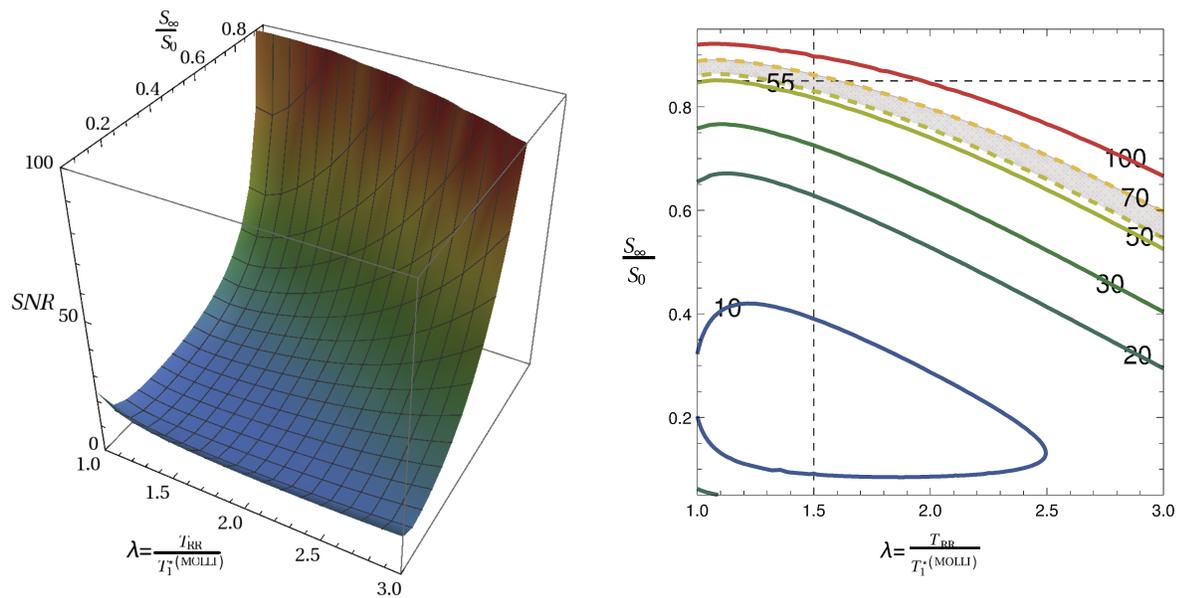


Abbildung B.5: Darstellung des notwendigen  $SNR$  für das Umschalten zwischen IGF- und Standardmethode. Links ist das  $SNR$  in Abhängigkeit von  $\lambda = T_{RR} / T_1^{*(MOLLI)}$  und  $S_\infty/S_0$  dargestellt. Auf der rechten Seite sind die Konturen gleichen  $SNR$  zu finden. Der graue Bereich zeigt den im Phantomexperiment erreichten  $SNR$ -Bereich ( $55 \lesssim SNR \lesssim 70$ ). Für das experimentell gefundene  $S_\infty/S_0 \approx 0,85$  ergibt sich somit ein Umschaltpunkt bei  $\lambda \approx 1,5$  (Anzahl der Inversionen  $N = 3$ , Anzahl der Bilder pro Transienten  $k_{\max} = 5$ , Anzahl der Warteperioden  $n_{wp} = 1$ ,  $T_1^{*(MOLLI)} = 0,7$  s).

# Literaturverzeichnis

- [1] V. Hombach. *Kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie: Kursbuch und Repetitorium ; mit 15 Tabellen*. Schattauer, 2006.
- [2] C. E. Hagemann, A. A. Ghotbi, A. Kjær, and P. Hasbak. Quantitative myocardial blood flow with Rubidium-82 PET: a clinical perspective. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 5(5):457–468, 2015.
- [3] J. F. Chatal, F. Rouzet, F. Haddad, C. Bourdeau, C. Mathieu, and D. Le Guludec. Story of Rubidium-82 and Advantages for Myocardial Perfusion PET Imaging. *Front. Med. (Lausanne)*, 2:65, 2015.
- [4] J. A. Pan and M. Salerno. Clinical Utility and Future Applications of PET/CT and PET/CMR in Cardiology. *Diagnostics (Basel)*, 6(3):32, 2016.
- [5] R. Nakazato, D. S. Berman, E. Alexanderson, and P. Slomka. Myocardial perfusion imaging with PET. *Imaging Med.*, 5(1):35–46, 2013.
- [6] B. R. Rosen, J. W. Belliveau, J. M. Vevea, and T. J. Brady. Perfusion imaging with NMR contrast agents. *Magn. Reson. Med.*, 14(2):249–265, 1990.
- [7] N. Wilke, C. Simm, J. Zhang, J. Ellermann, X. Ya, H. Merkle, G. Path, H. Lüdemann, R. J. Bache, and K. Ugurbil. Contrast-enhanced first pass myocardial perfusion imaging: correlation between myocardial blood flow in dogs at rest and during hyperemia. *Magn. Reson. Med.*, 29(4):485–497, 1993.
- [8] N. Wilke, K. Kroll, H. Merkle, Y. Wang, Y. Ishibashi, Y. Xu, J. Zhang, M. Jerosch-Herold, A. Muhler, and A. E. Stillman. Regional myocardial blood volume and flow: first-pass MR imaging with polylysine-Gd-DTPA. *J. Magn. Reson. Imaging*, 5(2):227–237, 1995.
- [9] N. Wilke, M. Jerosch-Herold, Y. Wang, Y. Huang, B. V. Christensen, A. E. Stillman, K. Ugurbil, K. McDonald, and R. F. Wilson. Myocardial perfusion reserve: assessment with multisection, quantitative, first-pass MR imaging. *Radiology*, 204(2):373–384, 1997.
- [10] M. Jerosch-Herold, N. Wilke, and A. E. Stillman. Magnetic resonance quantification of the myocardial perfusion reserve with a Fermi function model for constrained deconvolution. *Med. Phys.*, 25(1):73–84, 1998.

- [11] H. Köstler, C. Ritter, M. Lipp, M. Beer, D. Hahn, and J. Sandstede. Prebolus quantitative MR heart perfusion imaging. *Magn. Reson. Med.*, 52(2):296–299, 2004.
- [12] M. Jerosch-Herold, R. T. Seethamraju, C. M. Swingen, N. M. Wilke, and A. E. Stillman. Analysis of myocardial perfusion MRI. *J. Magn. Reson. Imaging*, 19(6):758–770, 2004.
- [13] O. M. Muehling, A. Huber, C. Cyran, S. O. Schoenberg, M. Reiser, G. Steinbeck, M. Nabauer, and M. Jerosch-Herold. The delay of contrast arrival in magnetic resonance first-pass perfusion imaging: a novel non-invasive parameter detecting collateral-dependent myocardium. *Heart*, 93(7):842–847, 2007.
- [14] K. S. McCommis, T. A. Goldstein, H. Zhang, B. Misselwitz, R. J. Gropler, and J. Zheng. Quantification of myocardial blood volume during dipyridamole and dobutamine stress: a perfusion CMR study. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 9(5):785–792, 2007.
- [15] M. Makowski, C. Jansen, I. Webb, A. Chiribiri, E. Nagel, R. Botnar, S. Kozerke, and S. Plein. First-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI in mice on a 3-T clinical MR scanner. *Magn. Reson. Med.*, 64(6):1592–1598, 2010.
- [16] B. F. Coolen, R. P. Moonen, L. E. Paulis, T. Geelen, K. Nicolay, and G. J. Strijkers. Mouse myocardial first-pass perfusion MR imaging. *Magn. Reson. Med.*, 64(6):1658–1663, 2010.
- [17] J. A. Detre, J. S. Leigh, D. S. Williams, and A. P. Koretsky. Perfusion imaging. *Magn. Reson. Med.*, 23(1):37–45, 1992.
- [18] E. G. Walsh, K. Minematsu, J. Leppo, and S. C. Moore. Radioactive microsphere validation of a volume localized continuous saturation perfusion measurement. *Magn. Reson. Med.*, 31(2):147–153, 1994.
- [19] W. Zhang, D. S. Williams, and A. P. Koretsky. Measurement of rat brain perfusion by NMR using spin labeling of arterial water: in vivo determination of the degree of spin labeling. *Magn. Reson. Med.*, 29(3):416–421, 1993.
- [20] J. R. Ewing, Y. Cao, and J. Fenstermacher. Single-coil arterial spin-tagging for estimating cerebral blood flow as viewed from the capillary: relative contributions of intra- and extravascular signal. *Magn. Reson. Med.*, 46(3):465–475, 2001.
- [21] L. M. Parkes and P. S. Tofts. Improved accuracy of human cerebral blood perfusion measurements using arterial spin labeling: accounting for capillary water permeability. *Magn. Reson. Med.*, 48(1):27–41, 2002.
- [22] S. G. Kim. Quantification of relative cerebral blood flow change by flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional mapping. *Magn. Reson. Med.*, 34(3):293–301, 1995.

- [23] K. K. Kwong, D. A. Chesler, R. M. Weisskoff, K. M. Donahue, T. L. Davis, L. Ostergaard, T. A. Campbell, and B. R. Rosen. MR perfusion studies with T1-weighted echo planar imaging. *Magn. Reson. Med.*, 34(6):878–887, 1995.
- [24] C. Schwarzbauer, S. P. Morrissey, and A. Haase. Quantitative magnetic resonance imaging of perfusion using magnetic labeling of water proton spins within the detection slice. *Magn. Reson. Med.*, 35(4):540–546, 1996.
- [25] F. Kober, G. Duhamel, and P. J. Cozzone. Experimental comparison of four FAIR arterial spin labeling techniques for quantification of mouse cerebral blood flow at 4.7 T. *NMR Biomed.*, 21(8):781–792, 2008.
- [26] V. Belle, E. Kahler, C. Waller, E. Rommel, S. Voll, K. H. Hiller, W. R. Bauer, and A. Haase. In vivo quantitative mapping of cardiac perfusion in rats using a noninvasive MR spin-labeling method. *J. Magn. Reson. Imaging*, 8(6):1240–1245, 1998.
- [27] C. M. Wacker, F. Fidler, C. Dueren, S. Hirn, P. M. Jakob, G. Ertl, A. Haase, and W. R. Bauer. Quantitative assessment of myocardial perfusion with a spin-labeling technique: preliminary results in patients with coronary artery disease. *J. Magn. Reson. Imaging*, 18(5):555–560, 2003.
- [28] F. Fidler, C. M. Wacker, C. Dueren, M. Weigel, P. M. Jakob, W. R. Bauer, and A. Haase. Myocardial perfusion measurements by spin-labeling under different vasodynamic states. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 6(2):509–516, 2004.
- [29] D. J. Wang, X. Bi, B. B. Avants, T. Meng, S. Zuehlsdorff, and J. A. Detre. Estimation of perfusion and arterial transit time in myocardium using free-breathing myocardial arterial spin labeling with navigator-echo. *Magn. Reson. Med.*, 64(5):1289–1295, 2010.
- [30] C. Waller, E. Kahler, K. H. Hiller, K. Hu, M. Nahrendorf, S. Voll, A. Haase, G. Ertl, and W. R. Bauer. Myocardial perfusion and intracapillary blood volume in rats at rest and with coronary dilatation: MR imaging in vivo with use of a spin-labeling technique. *Radiology*, 215(1):189–197, 2000.
- [31] W. R. Bauer, K. H. Hiller, P. Galuppo, S. Neubauer, J. Kopke, A. Haase, C. Waller, and G. Ertl. Fast high-resolution magnetic resonance imaging demonstrates fractality of myocardial perfusion in microscopic dimensions. *Circ. Res.*, 88(3):340–346, 2001.
- [32] 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, 2005.
- [33] F. Kober, I. Iltis, P. J. Cozzone, and M. Bernard. Myocardial blood flow mapping in mice using high-resolution spin labeling magnetic resonance imaging: influence

- of ketamine/xylazine and isoflurane anesthesia. *Magn. Reson. Med.*, 53(3):601–606, 2005.
- [34] M. E. Moseley, W. M. Chew, D. L. White, J. Kucharczyk, L. Litt, N. Derugin, J. Dupon, R. C. Brasch, and D. Norman. Hypercarbia-induced changes in cerebral blood volume in the cat: a  $^1\text{H}$  MRI and intravascular contrast agent study. *Magn. Reson. Med.*, 23(1):21–30, 1992.
- [35] C. Schwarzbauer, Syha J., and Haase A. Quantification of Regional Blood Volumes by Rapid  $T_1$  Mapping. *Magn. Reson. Med.*, 29:709–712, 1993.
- [36] M. Jerosch-Herold, D. C. Sheridan, J. D. Kushner, D. Nauman, D. Burgess, D. Dutton, R. Alharethi, D. Li, and R. E. Hershberger. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 295(3):H1234–H1242, 2008.
- [37] 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 and sub-clinical myocardial pathology. *Eur. Heart J.*, 33(10):1268–1278, 2012.
- [38] E. Kahler, C. Waller, E. Rommel, K. H. Hiller, S. Voll, A. Broich, K. Hu, K. D. Schnackerz, W. R. Bauer, G. Ertl, and A. Haase. Quantitative regional blood volume studies in rat myocardium in vivo. *Magn. Reson. Med.*, 40(4):517–525, 1998.
- [39] E. Kahler, C. Waller, E. Rommel, V. Belle, K. H. Hiller, S. Voll, W. R. Bauer, and A. Haase. Perfusion-corrected mapping of cardiac regional blood volume in rats in vivo. *Magn. Reson. Med.*, 42(3):500–506, 1999.
- [40] C. Waller, K. H. Hiller, D. Pfaff, S. Gattenlohner, G. Ertl, and W. R. Bauer. Functional mechanisms of myocardial microcirculation in left ventricular hypertrophy: a hypothetical model of capillary remodeling post myocardial infarction. *Microvasc. Res.*, 75(1):104–111, 2008.
- [41] D. C. Look and D. R. Locker. Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times. *Rev. Sci. Instrum.*, 41:250–251, 1970.
- [42] R. Kaptein, K. Dukstra, and C. E. Tarr. A Single-Scan Fourier Transform Method for Measuring Spin-Lattice Relaxation Times. *J. Magn. Reson.*, 24:295–300, 1976.
- [43] R. Deichmann and A. Haase. Quantification of  $T_1$  Values by SNAPSHOT-FLASH NMR Imaging. *J. Magn. Reson.*, 96:608–612, 1992.
- [44] G. S. Pell, D. L. Thomas, M. F. Lythgoe, F. Calamante, A. M. Howseman, D. G. Gadian, and R. J. Ordidge. Implementation of quantitative FAIR perfusion imaging with a short repetition time in time-course studies. *Magn. Reson. Med.*, 41(4):829–840, 1999.

- [45] M. Günther, M. Bock, and L. R. Schad. Arterial spin labeling in combination with a look-locker sampling strategy: inflow turbo-sampling EPI-FAIR (ITS-FAIR). *Magn. Reson. Med.*, 46(5):974–984, 2001.
- [46] W. R. Bauer, K. H. Hiller, F. Roder, E. Rommel, G. Ertl, and A. Haase. Magnetization exchange in capillaries by microcirculation affects diffusion-controlled spin-relaxation: a model which describes the effect of perfusion on relaxation enhancement by intravascular contrast agents. *Magn. Reson. Med.*, 35(1):43–55, 1996.
- [47] R. Paudyal, H. Bagher-Ebadian, T. N. Nagaraja, J. D. Fenstermacher, and J. R. Ewing. Modeling of Look-Locker estimates of the magnetic resonance imaging estimate of longitudinal relaxation rate in tissue after contrast administration. *Magn. Reson. Med.*, 66(5):1432–1444, 2011.
- [48] R. B. Buxton, L. R. Frank, E. C. Wong, B. Siewert, S. Warach, and R. R. Edelman. A general kinetic model for quantitative perfusion imaging with arterial spin labeling. *Magn. Reson. Med.*, 40(3):383–396, 1998.
- [49] J. Hrabe and D. P. Lewis. Two analytical solutions for a model of pulsed arterial spin labeling with randomized blood arrival times. *J. Magn. Reson.*, 167:49–55, 2004.
- [50] F. H. Epstein, N. K. Naresh, P. F. Antkowiak, M. H. Vandsburger, and X. Chen. Quantitative MRI of the Myocardial Microcirculation in Mice using FAIR Look-Locker Arterial Spin Labeling and a Gamma-variate Model of Blood Transit Time Distribution. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:216, 2011.
- [51] D. R. Messroghli, A. Radjenovic, S. Kozerke, D. M. Higgins, M. U. Sivananthan, and J. P. Ridgway. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn. Reson. Med.*, 52(1):141–146, 2004.
- [52] S. K. Piechnik, V. M. Ferreira, E. Dall’Armellina, L. E. Cochlin, A. Greiser, S. Neubauer, and M. D. Robson. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 12:69, 2010.
- [53] M. Fitts, E. Breton, E. G. Kholmovski, D. J. Dossdall, S. Vijayakumar, K. P. Hong, R. Ranjan, N. F. Marrouche, L. Axel, and D. Kim. Arrhythmia insensitive rapid cardiac T1 mapping pulse sequence. *Magn. Reson. Med.*, 70(5):1274–1282, 2013.
- [54] 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 T(1) mapping. *Magn. Reson. Med.*, 71(6):2082–2095, 2014.
- [55] S. Roujol, S. Weingartner, M. Foppa, K. Chow, K. Kawaji, L. H. Ngo, P. Kellman, W. J. Manning, R. B. Thompson, and R. Nezafat. Accuracy, precision, and reproducibility of four T1 mapping sequences: a head-to-head comparison of MOLLI, ShMOLLI, SASHA, and SAPHIRE. *Radiology*, 272(3):683–689, 2014.

- [56] S. Weingartner, S. Roujol, M. Akcakaya, T. A. Basha, and R. Nezafat. Free-breathing multislice native myocardial T1 mapping using the slice-interleaved T1 (STONE) sequence. *Magn. Reson. Med.*, 74(1):115–124, 2015.
- [57] D. Gensler, P. Mörchel, F. Fidler, O. Ritter, H. H. Quick, M. E. Ladd, W. R. Bauer, G. Ertl, P. M. Jakob, and P. Nordbeck. Myocardial T1: quantification by using an ECG-triggered radial single-shot inversion-recovery MR imaging sequence. *Radiology*, 274(3):879–887, 2015.
- [58] A. S. Flett, M. P. Hayward, M. T. Ashworth, M. S. Hansen, A. M. Taylor, P. M. Elliott, C. McGregor, and J. C. Moon. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*, 122(2):138–144, 2010.
- [59] T. C. Wong, K. Piehler, C. G. Meier, S. M. Testa, A. M. Klock, A. A. Aneizi, J. Shakesprere, P. Kellman, S. G. Shroff, D. S. Schwartzman, S. R. Mulukutla, M. A. Simon, and E. B. Schelbert. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*, 126(10):1206–1216, 2012.
- [60] S. M. Banyersad, M. Fontana, V. Maestrini, D. M. Sado, G. Captur, A. Petrie, S. K. Piechnik, C. J. Whelan, A. S. Herrey, J. D. Gillmore, H. J. Lachmann, A. D. Wechalekar, P. N. Hawkins, and J. C. Moon. T1 mapping and survival in systemic light-chain amyloidosis. *Eur. Heart J.*, 36(4):244–251, 2015.
- [61] D. R. Messroghli, A. Greiser, M. Frohlich, R. Dietz, and J. Schulz-Menger. Optimization and validation of a fully-integrated pulse sequence for modified look-locker inversion-recovery (MOLLI) T1 mapping of the heart. *J. Magn. Reson. Imaging*, 26(4):1081–1086, 2007.
- [62] M. D. Robson, S. K. Piechnik, E. M. Tunnicliffe, and S. Neubauer. T1 measurements in the human myocardium: the effects of magnetization transfer on the SASHA and MOLLI sequences. *Magn. Reson. Med.*, 70(3):664–670, 2013.
- [63] R. F. Schmidt, F. Lang, and M. Heckmann. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. Springer-Lehrbuch. Springer Berlin Heidelberg, 2011.
- [64] J. Huppelsberg and K. Walter. *Kurzlehrbuch Physiologie*. Kurzlehrbuch. Thieme, 2013.
- [65] H. C. Pape, A. Kurtz, and S. Silbernagl. *Physiologie*. DeL. Thieme, 2014.
- [66] Wikimedia Commons by P. J. Lynch and C. C. Jaffe. File:heart left lateral coronaries diagram.svg — wikimedia commons, the free media repository, 2018. Online: accessed 20-May-2018: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6b/Heart\\_left\\_lateral\\_coronaries\\_diagram.svg](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/6/6b/Heart_left_lateral_coronaries_diagram.svg) under Creative Commons Attribution 2.5 License 2006 (<https://creativecommons.org/licenses/by/2.5/>).

- [67] S. M. Shors, W. G. Cotts, B. Pavlovic-Surjancev, C. J. Francois, M. Gheorghide, and J. P. Finn. Heart failure: evaluation of cardiopulmonary transit times with time-resolved MR angiography. *Radiology*, 229(3):743–748, 2003.
- [68] T. Sonobe, D. O. Schwenke, J. T. Pearson, M. Yoshimoto, Y. Fujii, K. Umetani, and M. Shirai. Imaging of the closed-chest mouse pulmonary circulation using synchrotron radiation microangiography. *J. Appl. Physiol.*, 111(1):75–80, 2011.
- [69] L. E. Hudsmith, S. E. Petersen, J. M. Francis, M. D. Robson, and S. Neubauer. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 7(5):775–782, 2005.
- [70] R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux, F. A. Flachskampf, E. Foster, P. A. Pellikka, M. H. Picard, M. J. Roman, J. Seward, J. Shanewise, S. Solomon, K. T. Spencer, M. St John Sutton, and W. Stewart. Recommendations for chamber quantification. *Eur. J. Echocardiogr.*, 7(2):79–108, 2006.
- [71] L. G. Rudski, W. W. Lai, J. Afilalo, L. Hua, M. D. Handschumacher, K. Chandrasekaran, S. D. Solomon, E. K. Louie, and N. B. Schiller. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 23(7):685–713, 2010.
- [72] J. Ruff, F. Wiesmann, K. H. Hiller, S. Voll, M. von Kienlin, W. R. Bauer, E. Rommel, S. Neubauer, and A. Haase. Magnetic resonance microimaging for noninvasive quantification of myocardial function and mass in the mouse. *Magn. Reson. Med.*, 40(1):43–48, 1998.
- [73] D. M. Tabima, T. A. Hacker, and N. C. Chesler. Measuring right ventricular function in the normal and hypertensive mouse hearts using admittance-derived pressure-volume loops. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 299(6):H2069–2075, 2010.
- [74] F. Wiesmann, A. Frydrychowicz, J. Rautenberg, R. Illinger, E. Rommel, A. Haase, and S. Neubauer. Analysis of right ventricular function in healthy mice and a murine model of heart failure by in vivo MRI. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 283(3):H1065–1071, 2002.
- [75] K. Alfakih, S. Reid, T. Jones, and M. Sivananthan. Assessment of ventricular function and mass by cardiac magnetic resonance imaging. *Eur. Radiol.*, 14(10):1813–1822, 2004.
- [76] M. Scherrer-Crosbie, W. Steudel, P. R. Hunziker, G. P. Foster, L. Garrido, N. Liel-Cohen, W. M. Zapol, and M. H. Picard. Determination of right ventricular structure and function in normoxic and hypoxic mice: a transesophageal echocardiographic study. *Circulation*, 98(10):1015–1021, 1998.

- [77] D. B. Michels, P. J. Friedman, and J. B. West. Radiographic comparison of human lung shape during normal gravity and weightlessness. *J. Appl. Physiol.*, 47(4):851–857, 1979.
- [78] N. L. Ford, E. L. Martin, J. F. Lewis, R. A. Veldhuizen, M. Drangova, and D. W. Holdsworth. In vivo characterization of lung morphology and function in anesthetized free-breathing mice using micro-computed tomography. *J. Appl. Physiol.*, 102(5):2046–2055, 2007.
- [79] J. Thiesse, E. Namati, J. C. Sieren, A. R. Smith, J. M. Reinhardt, E. A. Hoffman, and G. McLennan. Lung structure phenotype variation in inbred mouse strains revealed through in vivo micro-CT imaging. *J. Appl. Physiol.*, 109(6):1960–1968, 2010.
- [80] F. Veronesi, C. Corsi, Caiani E. G., and Lamberti C. Nearly Automated Left Ventricular Long Axis Tracking on Real Time Three-Dimensional Echocardiographic Data. *Comput. Cardiol.*, 32:5–8, 2005.
- [81] P. Sundblad and B. Wranne. Influence of posture on left ventricular long- and short-axis shortening. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 283(4):H1302–1306, 2002.
- [82] K. A. Collins, C. E. Korcarz, S. G. Shroff, J. E. Bednarz, R. C. Fentzke, H. Lin, J. M. Leiden, and R. M. Lang. Accuracy of echocardiographic estimates of left ventricular mass in mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 280(5):H1954–1962, 2001.
- [83] K. Rakusan and J. Nagai. Morphometry of arterioles and capillaries in hearts of senescent mice. *Cardiovasc. Res.*, 28(7):969–972, 1994.
- [84] A. Godecke, U. Flögel, K. Zanger, Z. Ding, J. Hirchenhain, U. K. Decking, and J. Schrader. Disruption of myoglobin in mice induces multiple compensatory mechanisms. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 96(18):10495–10500, 1999.
- [85] M. Scherrer-Crosbie, R. Ullrich, K. D. Bloch, H. Nakajima, B. Nasser, H. T. Aretz, M. L. Lindsey, A. C. Vancon, P. L. Huang, R. T. Lee, W. M. Zapol, and M. H. Picard. Endothelial nitric oxide synthase limits left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation*, 104(11):1286–1291, 2001.
- [86] M. E. Stoker, A. M. Gerdes, and J. F. May. Regional differences in capillary density and myocyte size in the normal human heart. *Anat. Rec.*, 202(2):187–191, 1982.
- [87] R. Karch, M. Neumann, F. Neumann, R. Ullrich, J. Neumüller, and W. Schreiner. A gibbs point field model for the spatial pattern of coronary capillaries. *Physica A*, 369(2):599–611, 2006.
- [88] H. Salman, M. Bergman, H. Bessler, S. Alexandrova, and M. Djaldetti. The effect of interferon on mouse myocardial capillaries: an ultrastructural study. *Cancer*, 85(6):1375–1379, 1999.

- [89] R. Schramm, M. D. Menger, S. Kirsch, F. Langer, Y. Harder, J. Hamacher, and H. J. Schafers. The subepicardial microcirculation in heterotopically transplanted mouse hearts: an intravital multifuorescence microscopy study. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 134(1):210–217, 2007.
- [90] B. P. Poncelet, T. M. Koelling, C. J. Schmidt, K. K. Kwong, T. G. Reese, P. Ledden, H. L. Kantor, T. J. Brady, and R. M. Weisskoff. Measurement of human myocardial perfusion by double-gated flow alternating inversion recovery epi. *Magn. Reson. Med.*, 41(3):510–519, 2001.
- [91] A. E. Campbell-Washburn, H. Zhang, B. M. Siow, A. N. Price, M. F. Lythgoe, R. J. Ordidge, and D. L. Thomas. Multislice cardiac arterial spin labeling using improved myocardial perfusion quantification with simultaneously measured blood pool input function. *Magn. Reson. Med.*, 70(4):1125–1136, 2013.
- [92] 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, 2010.
- [93] A. E. Campbell-Washburn, A. N. Price, J. A. Wells, D. L. Thomas, R. J. Ordidge, and M. F. Lythgoe. Cardiac arterial spin labeling using segmented ecg-gated look-locker fair: Variability and repeatability in preclinical studies. *Magn. Reson. Med.*, 69(1):238–247, 2013.
- [94] C. M. Wacker, F. Wiesmann, M. Bock, P. Jakob, J. J. Sandstede, A. Lehning, G. Ertl, L. R. Schad, A. Haase, and W. R. Bauer. Determination of regional blood volume and intra-extracapillary water exchange in human myocardium using Feruglose: First clinical results in patients with coronary artery disease. *Magn. Reson. Med.*, 47(5):1013–1016, 2002.
- [95] A. Indermuhle, R. Vogel, P. Meier, R. Zbinden, and C. Seiler. Myocardial blood volume and coronary resistance during and after coronary angioplasty. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 300(3):H1119–1124, 2011.
- [96] F. T. Gutjahr, T. Kampf, X. Helluy, C. H. Ziener, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Assessment of Microcirculation in Murine Myocardium: A Retrospective Method for Quantification of Perfusion and Regional Blood Volume. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 21:2185, 2013.
- [97] H. Lu, C. Clingman, X. Golay, and P. C. van Zijl. Determining the longitudinal relaxation time (T1) of blood at 3.0 Tesla. *Magn. Reson. Med.*, 52(3):679–682, 2004.
- [98] A. Abragam. *The Principles of Nuclear Magnetism*. International series of monographs on physics. Clarendon Press, 1961.
- [99] P. T. Callaghan. *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*. Oxford science publications. Clarendon Press, 1993.

- [100] E. M. Haacke, R. W. Brown, M. R. Thompson, and R. Venkatesan. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. Wiley, 1999.
- [101] M. H. Levitt. *Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance*. Wiley, 2001.
- [102] M. T. Vlaardingerbroek and J. A. Boer. *Magnetic Resonance Imaging: Theory and Practice*. Physics and astronomy online library. Springer, 2003.
- [103] M. A. Bernstein, K. F. King, and X. J. Zhou. *Handbook of MRI Pulse Sequences*. Elsevier Science, 2004.
- [104] F. Bloch. Nuclear induction. *Phys. Rev.*, 70(7-8):460–474, 1946.
- [105] F. Bloch, W. W. Hansen, and M. Packard. The nuclear induction experiment. *Phys. Rev.*, 70:474–485, Oct 1946.
- [106] 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.*, 67(2):258 – 266, 1986.
- [107] J. Frahm, W. Hanicke, and K. D. Merboldt. Transverse coherence in rapid flash nmr imaging. *J. Magn. Reson.*, 72(2):307 – 314, 1987.
- [108] M. L. Wood, M. Silver, and V. M. Runge. Optimization of spoiler gradients in FLASH MRI. *Magn. Reson. Imaging*, 5(6):455–463, 1987.
- [109] A. P. Crawley, M. L. Wood, and R. M. Henkelman. Elimination of transverse coherences in FLASH MRI. *Magn. Reson. Med.*, 8(3):248–260, 1988.
- [110] H. Y. Carr. Steady-state free precession in nuclear magnetic resonance. *Phys. Rev.*, 112:1693 – 1701, Dec 1958.
- [111] R. Freeman and H. D. W. Hill. Phase and intensity anomalies in fourier transform nmr. *J. Magn. Reson.*, 4(3):366 – 383, 1971.
- [112] W. S. Hinshaw. Image formation by nuclear magnetic resonance: The sensitive-point method. *J. Appl. Phys.*, 47(8):3709–3721, 1976.
- [113] A. Oppelt, R. Graumann, H. Barfuss, H. Fischer, W. Hartl, and W. Shajor. FISP – a new fast MRI sequence. *Electromedia*, 54:15 – 18, 1986.
- [114] M. L. Gyngell. The steady-state signals in short-repetition-time sequences. *J. Magn. Reson.*, 81(3):474 – 483, 1989.
- [115] B. A. Hargreaves, S. S. Vasanawala, J. M. Pauly, and D. G. Nishimura. Characterization and reduction of the transient response in steady-state MR imaging. *Magn. Reson. Med.*, 46(1):149–158, 2001.
- [116] K. Scheffler. On the transient phase of balanced SSFP sequences. *Magn. Reson. Med.*, 49(4):781–783, 2003.

- [117] P. Schmitt, M. A. Griswold, P. M. Jakob, M. Kotas, V. Gulani, M. Flentje, and A. Haase. Inversion recovery TrueFISP: quantification of T(1), T(2), and spin density. *Magn. Reson. Med.*, 51(4):661–667, 2004.
- [118] D.G. Nishimura and S. Vasanaawala. Analysis and reduction of the transient response in SSFP imaging. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 8:301, 2000.
- [119] D. Paul and J. Hennig. Comparison of different flip angle variation functions for improved signal behavior in SSFP sequences. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 12:2663, 2004.
- [120] V. S. Deshpande, Y. C. Chung, Q. Zhang, S. M. Shea, and D. Li. Reduction of transient signal oscillations in true-fisp using a linear flip angle series magnetization preparation. *Magn. Reson. Med.*, 49(1):151–157, 2003.
- [121] P. Le Roux. Simplified model and stabilization of ssfp sequences. *J. Magn. Reson.*, 163(1):23 – 37, 2003.
- [122] A. P. Crawley and R. M. Henkelman. A comparison of one-shot and recovery methods in t1 imaging. *Magn. Reson. Med.*, 7(1):23–34, 1986.
- [123] G. Brix, L. R. Schad, M. Deimling, and W. J. Lorenz. Fast and precise t1 imaging using a tomrop sequence. *Magn. Reson. Imaging*, 8(4):351 – 356, 1990.
- [124] A. J. Taylor, M. Salerno, R. Dharmakumar, and M. Jerosch-Herold. T1 mapping: Basic techniques and clinical applications. *JACC: Cardiovasc. Imaging*, 9(1):67 – 81, 2016.
- [125] F. T. Gutjahr, T. Kampf, P. Winter, C. B. Meyer, T. Williams, P. M. Jakob, W. R. Bauer, C. H. Ziener, and X. Helluy. Quantification of perfusion in murine myocardium: A retrospectively triggered T1 -based ASL method using model-based reconstruction. *Magn. Reson. Med.*, 74(6):1705–1715, 2015.
- [126] 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. *Magn. Reson. Med.*, 76(6):1887–1894, 12 2016.
- [127] V. Gulani, P. Schmitt, M. A. Griswold, A. G. Webb, and P. M. Jakob. Towards a single-sequence neurologic magnetic resonance imaging examination: multiple-contrast images from an IR TrueFISP experiment. *Invest. Radiol.*, 39(12):767–774, 2004.
- [128] K. Scheffler and J. Hennig. T1 quantification with inversion recovery truefisp. *Magn. Reson. Med.*, 45(4):720–723, 2001.
- [129] W. R. Bauer and K. Schulten. Theory of contrast agents in magnetic resonance imaging: coupling of spin relaxation and transport. *Magn. Reson. Med.*, 26(1):16–39, 1992.

- [130] A. C. Silva, W. Zhang, D. S. Williams, and A. P. Koretsky. Estimation of water extraction fractions in rat brain using magnetic resonance measurement of perfusion with arterial spin labeling. *Magn. Reson. Med.*, 37(1):58–68, 1997.
- [131] J. Zhou, D. A. Wilson, J. A. Ulatowski, R. J. Traystman, and P. C. van Zijl. Two-compartment exchange model for perfusion quantification using arterial spin tagging. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 21(4):440–455, 2001.
- [132] R. M. Judd and B. I. Levy. Effects of barium-induced cardiac contraction on large- and small-vessel intramyocardial blood volume. *Circ. Res.*, 68(1):217–225, 1991.
- [133] A. Krogh. The number and distribution of capillaries in muscles with calculations of the oxygen pressure head necessary for supplying the tissue. *J. Physiol. (Lond.)*, 52(6):409–415, 1919.
- [134] J. R. Urena, S. Olmos, and V. G. Kiselev. Tissue-blood exchange of extravascular longitudinal magnetization with account of intracompartmental diffusion. *Magn. Reson. Med.*, 66(5):1445–1455, 2011.
- [135] W. R. Bauer, F. Roder, K. H. Hiller, H. Han, S. Frohlich, E. Rommel, A. Haase, and G. Ertl. The effect of perfusion on T1 after slice-selective spin inversion in the isolated cardioplegic rat heart: measurement of a lower bound of intracapillary-extravascular water proton exchange rate. *Magn. Reson. Med.*, 38(6):917–923, 1997.
- [136] C. H. Ziener, T. Kampf, G. Melkus, P. M. Jakob, H. P. Schlemmer, and W. R. Bauer. Signal evolution in the local magnetic field of a capillary – analogy to the damped driven harmonic oscillator. *Magn. Reson. Imaging*, 30(4):540–553, 2012.
- [137] C. H. Ziener, T. Kampf, G. Reents, H. P. Schlemmer, and W. R. Bauer. Spin dephasing in a magnetic dipole field. *Phys. Rev. E*, 85(5-1):051908, 2012.
- [138] C. H. Ziener, F. T. Kurz, and T. Kampf. Free induction decay caused by a dipole field. *Phys. Rev. E*, 91(3):032707, 2015.
- [139] F. Calamante, S. R. Williams, N. van Bruggen, K. K. Kwong, and R. Turner. A Model for Quantification of Perfusion in Pulsed Labelling Techniques. *NMR Biomed.*, 8:79–83, 1996.
- [140] C. H. Ziener, W. R. Bauer, G. Melkus, T. Weber, V. Herold, and P. M. Jakob. Structure-specific magnetic field inhomogeneities and its effect on the correlation time. *Magn. Reson. Imaging*, 24(10):1341–1347, 2006.
- [141] K. Rakusan. Vascular capacity and hematocrit in experimental cardiomegaly due to aortic constriction in rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 49(9):819–823, 1971.

- [142] S. T. Francis, R. Bowtell, and P. A. Gowland. Modeling and optimization of Look-Locker spin labeling for measuring perfusion and transit time changes in activation studies taking into account arterial blood volume. *Magn. Reson. Med.*, 59(2):316–325, 2008.
- [143] F. T. Gutjahr, S. M. Günster, T. Kampf, P. Winter, V. Herold, W. R. Bauer, and P. M. Jakob. MRI-based quantification of renal perfusion in mice: Improving sensitivity and stability in FAIR ASL. *Z. Med. Phys.*, 27(4):334–339, 2017.
- [144] M. A. Lopez, P. Ehses, F. A. Breuer, I. P. Ponce, D. Gareis, and P. M. Jakob. A four-channel hole-slotted phased array at 7 tesla. *Concepts Magn. Reson. Part B*, 37B(4):226–236, 2010.
- [145] L. C. Heather, M. A. Cole, C. A. Lygate, R. D. Evans, D. J. Stuckey, A. J. Murray, S. Neubauer, and K. Clarke. Fatty acid transporter levels and palmitate oxidation rate correlate with ejection fraction in the infarcted rat heart. *Cardiovasc. Res.*, 72(3):430–437, 2006.
- [146] M. Nahrendorf, K. Hu, D. Fraccarollo, K. H. Hiller, A. Haase, W. R. Bauer, and G. Ertl. Time course of right ventricular remodeling in rats with experimental myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 284(1):H241–248, 2003.
- [147] W. W. Lam, D. W. Holdsworth, L. Y. Du, M. Drangova, D. G. McCormack, and G. E. Santyr. Micro-CT imaging of rat lung ventilation using continuous image acquisition during xenon gas contrast enhancement. *J. Appl. Physiol.*, 103(5):1848–1856, 2007.
- [148] C. Brinegar, S. S. Schmitter, N. N. Mistry, G. A. Johnson, and Z. P. Liang. Improving temporal resolution of pulmonary perfusion imaging in rats using the partially separable functions model. *Magn. Reson. Med.*, 64(4):1162–1170, 2010.
- [149] G. A. Rottman, R. M. Judd, and F. C. Yin. Validation of  $^{19}\text{F}$ -magnetic resonance determination of myocardial blood volume. *Magn. Reson. Med.*, 34(4):628–631, 1995.
- [150] D. E. Le, J. P. Bin, M. P. Coggins, K. Wei, J. R. Lindner, and S. Kaul. Relation between myocardial oxygen consumption and myocardial blood volume: a study using myocardial contrast echocardiography. *J. Am. Soc. Echocardiogr.*, 15(9):857–863, 2002.
- [151] K. Sommer, D. Bernat, R. Schmidt, H. C. Breit, and L. M. Schreiber. Resting myocardial blood flow quantification using contrast-enhanced magnetic resonance imaging in the presence of stenosis: A computational fluid dynamics study. *Med. Phys.*, 42(7):4375–4384, 2015.
- [152] T. Reiter, T. Kampf, and W. R. Bauer. Myocardial Fibrosis and extracellular Volume in DCM -clinical application of an improved post processing strategy of

- MOLLI based T1 quantification. *Clin. Res. Cardiol.*, 103(Suppl 1):V847, April 2014.
- [153] M. S. Sussman, I. Y. Yang, K. H. Fok, and B. J. Wintersperger. Inversion group (IG) fitting: A new T1 mapping method for modified look-locker inversion recovery (MOLLI) that allows arbitrary inversion groupings and rest periods (including no rest period). *Magn. Reson. Med.*, 75(6):2332–2340, 2016.
- [154] O. T. Karlsen, R. Verhagen, and W. M. Bovee. Parameter estimation from Rician-distributed data sets using a maximum likelihood estimator: application to T1 and perfusion measurements. *Magn. Reson. Med.*, 41(3):614–623, 1999.
- [155] G. J. Stanisz, E. E. Odobina, J. Pun, M. Escaravage, S. J. Graham, M. J. Bronskill, and R. M. Henkelman. T1, t2 relaxation and magnetization transfer in tissue at 3t. *Magn. Reson. Med.*, 54(3):507–512, 2005.
- [156] P. A. Hasgall, F. Di Gennaro, C. Baumgartner, E. Neufeld, M. C. Gosselin, D. Payne, A. Klingenberg, and Kuster N. IT’IS database for thermal and electromagnetic parameters of biological tissues, version 3.1. <https://www.itis.ethz.ch/virtual-population/tissue-properties/>, October 2016.
- [157] P. Kellman, A. E. Arai, and H. Xue. T1 and extracellular volume mapping in the heart: estimation of error maps and the influence of noise on precision. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 15:56, 2013.
- [158] P. Kellman, D. A. Herzka, A. E. Arai, and M. S. Hansen. Influence of Off-resonance in myocardial T1-mapping using SSFP based MOLLI method. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 15:63, 2013.
- [159] D. Gensler, G. Ertl, P. M. Jakob, and P. Nordbeck. Kardiales T1-Mapping: Herzfrequenzabhängigkeit von MOLLI, ShMOLLI, SASHA und TRASSI. *Clin. Res. Cardiol.*, 105(Suppl 1):V1134, March 2016.
- [160] N. D. Gai, C. Stehning, M. Nacif, and D. A. Bluemke. Modified Look-Locker T1 evaluation using Bloch simulations: human and phantom validation. *Magn. Reson. Med.*, 69(2):329–336, 2013.
- [161] B. Marty, A. Vignaud, A. Greiser, B. Robert, P. L. de Sousa, and P. G. Carlier. BLOCH equations-based reconstruction of myocardium t1 maps from modified look-locker inversion recovery sequence. *PLoS ONE*, 10(5):e0126766, 2015.
- [162] P. Kellman, D. A. Herzka, and M. S. Hansen. Adiabatic inversion pulses for myocardial T1 mapping. *Magn. Reson. Med.*, 71(4):1428–1434, 2014.
- [163] F. Breuer, N. Darji, P. Ehses, P. M. Jakob, and M. Blaimer. Rapid high-resolution relaxation time and spin-density quantification using a modified segmented IR-trueFISP sequence. *Proc. Eur. Soc. Mag. Reson. Med. Biol.*, 25:183, 2009.

- [164] J. Shao, K. L. Nguyen, Y. Natsuaki, B. Spottiswoode, and P. Hu. Instantaneous signal loss simulation (insil): An improved algorithm for myocardial t1 mapping using the molli sequence. *J. Magn. Reson. Imaging*, 41(3):721–729, 2015.
- [165] P. Schmitt, M. A. Griswold, V. Gulani, A. Haase, M. Flentje, and P. M. Jakob. A simple geometrical description of the TrueFISP ideal transient and steady-state signal. *Magn. Reson. Med.*, 55(1):177–186, 2006.
- [166] O. Bieri and K. Scheffler. On the origin of apparent low tissue signals in balanced SSFP. *Magn. Reson. Med.*, 56(5):1067–1074, 2006.
- [167] O. Bieri and K. Scheffler. Optimized balanced steady-state free precession magnetization transfer imaging. *Magn. Reson. Med.*, 58(3):511–518, 2007.
- [168] M. Gloor, K. Scheffler, and O. Bieri. Quantitative magnetization transfer imaging using balanced SSFP. *Magn. Reson. Med.*, 60(3):691–700, 2008.
- [169] O. Bieri, T. C. Mamisch, S. Trattnig, and K. Scheffler. Steady state free precession magnetization transfer imaging. *Magn. Reson. Med.*, 60(5):1261–1266, 2008.
- [170] P. Ehses, N. Seiberlich, D. Ma, F. A. Breuer, P. M. Jakob, M. A. 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, 2013.
- [171] O. Bieri and K. Scheffler. SSFP signal with finite RF pulses. *Magn. Reson. Med.*, 62(5):1232–1241, 2009.
- [172] H. J. Crooijmans, K. Scheffler, and O. Bieri. Finite RF pulse correction on DESPOT2. *Magn. Reson. Med.*, 65(3):858–862, 2011.
- [173] M. A. Cooper, T. D. Nguyen, P. Spincemaille, M. R. Prince, J. W. Weinsaft, and Y. Wang. Flip angle profile correction for t1 and t2 quantification with look-locker inversion recovery 2d steady-state free precession imaging. *Magn. Reson. Med.*, 68(5):1579–1585, 2012.
- [174] 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 T1-based FAIR-ASL method: the influence of heart anatomy, cardiopulmonary blood flow and look-locker readout. *Magn. Reson. Med.*, 71(5):1784–1797, 2014.
- [175] T. Kampf, W. R. Bauer, and T. Reiter. Improved post-processing strategy for MOLLI based tissue characterization allows application in patients with dyspnoe and impaired left ventricular function. *Z. Med. Phys.*, 28(1):25–35, 2018.
- [176] T. Kampf, T. Reiter, and W. R. Bauer. An analytical model which determines the apparent T1 for Modified Look-Locker Inversion Recovery—analysis of the longitudinal relaxation under the influence of discontinuous balanced (classical MOLLI) and spoiled gradient echo readouts. *Z. Med. Phys.*, 28(2):150–157, 2018.

- [177] 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. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 15(1):88, 2013.
- [178] C. H. Ziener, T. Kampf, G. Melkus, V. Herold, T. Weber, G. Reents, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Local frequency density of states around field inhomogeneities in magnetic resonance imaging: effects of diffusion. *Phys. Rev. E*, 76(3 Pt 1):031915, 2007.
- [179] C. H. Ziener, T. Kampf, G. Melkus, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Scaling laws for transverse relaxation times. *J. Magn. Reson.*, 184(1):169–175, 2007.
- [180] C. H. Ziener, T. Kampf, V. Herold, P. M. Jakob, W. R. Bauer, and W. Nadler. Frequency autocorrelation function of stochastically fluctuating fields caused by specific magnetic field inhomogeneities. *J. Chem. Phys.*, 129(1):07B605, 2008.
- [181] F. T. Kurz, T. Kampf, L. R. Buschle, H. P. Schlemmer, M. Bendszus, S. Heiland, and C. H. Ziener. Generalized moment analysis of magnetic field correlations for accumulations of spherical and cylindrical magnetic perturbers. *Front. Phys.*, 4:46, 2016.
- [182] C. H. Ziener, M. Rückl, T. Kampf, W. R. Bauer, and H. P. Schlemmer. Mathieu functions for purely imaginary parameters. *J. Comput. Appl. Math.*, 236(17):4513–4524, 2012.
- [183] C. H. Ziener, F. T. Kurz, L. R. Buschle, and T. Kampf. Orthogonality, Lommel integrals and cross product zeros of linear combinations of Bessel functions. *SpringerPlus*, 4(1):390, 2015.
- [184] F. T. Kurz, L. R. Buschle, T. Kampf, K. Zhang, H. P. Schlemmer, S. Heiland, M. Bendszus, and C. H. Ziener. Spin dephasing in a magnetic dipole field around large capillaries: approximative and exact results. *J. Magn. Reson.*, 273:83–97, 2016.
- [185] F. T. Kurz, C. H. Ziener, M. Rückl, A. Hahn, V. J. F. Sturm, K. Zhang, L. R. Buschle, M. Bendszus, S. Heiland, H. P. Schlemmer, W. R. Bauer, and T. Kampf. The influence of spatial patterns of capillary networks on transverse relaxation. *Magn. Reson. Imaging*, 40:31–47, 2017.
- [186] L. R. Buschle, F. T. Kurz, T. Kampf, S. M. F. Triphan, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Diffusion-mediated dephasing in the dipole field around a single spherical magnetic object. *Magn. Reson. Imaging*, 33(9):1126–1145, 2015.
- [187] L. R. Buschle, F. T. Kurz, T. Kampf, W. L. Wagner, J. Duerr, W. Stiller, P. Konietzke, F. Wünnemann, M. A. Mall, M. O. Wielpütz, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Dephasing and diffusion on the alveolar surface. *Phys. Rev. E*, 95(2):022415, 2017.

- [188] F. T. Kurz, T. Kampf, S. Heiland, M. Bendszus, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Theoretical model of the single spin-echo relaxation time for spherical magnetic perturbers. *Magn. Reson. Med.*, 71(5):1888–1895, 2014.
- [189] C. H. Ziener, T. Kampf, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Diffusion effects on the cpmg relaxation rate in a dipolar field. *J. Magn. Reson.*, 202(1):38–42, 2010.
- [190] F. T. Kurz, T. Kampf, L. R. Buschle, H. P. Schlemmer, S. Heiland, M. Bendszus, and C. H. Ziener. Microstructural analysis of peripheral lung tissue through CPMG inter-echo time R2 dispersion. *PLoS one*, 10(11):e0141894, 2015.
- [191] F. T. Kurz, T. Kampf, L. R. Buschle, S. Heiland, H. P. Schlemmer, M. Bendszus, and C. H. Ziener. CPMG relaxation rate dispersion in dipole fields around capillaries. *Magn. Reson. Imaging*, 34(7):875–888, 2016.
- [192] L. R. Buschle, C. H. Ziener, K. Zhang, V. J. F. Sturm, T. Kampf, A. Hahn, G. Solecki, F. Winkler, M. Bendszus, S. Heiland, H. P. Schlemmer, and F. T. Kurz. Vessel radius mapping in an extended model of transverse relaxation. *MAGMA*, 31(4):531–551, 2018.
- [193] C. H. Ziener, T. Kampf, and F. T. Kurz. Diffusion propagators for hindered diffusion in open geometries. *Concepts Magn. Reson. Part A*, 44(3):150–159, 2015.
- [194] T. Weber, C. H. Ziener, T. Kampf, V. Herold, W. R. Bauer, and P. M. Jakob. Measurement of apparent cell radii using a multiple wave vector diffusion experiment. *Magn. Reson. Med.*, 61(4):1001–1006, 2009.
- [195] G. Klug, T. Kampf, S. Bloemer, J. Bremicker, C. H. Ziener, A. Heymer, U. Gbureck, E. Rommel, U. Nöth, W. A. Schenk, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Intracellular and extracellular T1 and T2 relaxivities of magneto-optical nanoparticles at experimental high fields. *Magn. Reson. Med.*, 64(6):1607–1615, 2010.
- [196] G. Klug, T. Kampf, C. H. Ziener, M. Parczyk, E. Bauer, V. Herold, E. Rommel, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Murine atherosclerotic plaque imaging with the USPIO Ferumoxtran-10. *Front. Biosci.*, 14:2546–2552, 2009.
- [197] M. Michalska, L. Machtoub, H. D. Manthey, E. Bauer, V. Herold, G. Krohne, G. Lykowsky, M. Hildenbrand, T. Kampf, P. M. Jakob, A. Zerneck, and W. R. Bauer. Visualization of vascular inflammation in the atherosclerotic mouse by ultrasmall superparamagnetic iron oxide vascular cell adhesion molecule-1-specific nanoparticles. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.*, 32(10):2350–2357, 2012.
- [198] P. Krämer, X. Helluy, T. Kampf, E. Lang, and P. M. Jakob. Flow-enhanced off-resonance saturation for remote detection of iron-based contrast agents. *Magn. Reson. Med.*, 63(6):1708–1715, 2010.
- [199] T. Kampf, A. Fischer, T. C. Basse-Lüsebrink, G. Ladewig, F. Breuer, G. Stoll, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Application of compressed sensing to in vivo 3D 19F CSI. *J. Magn. Reson.*, 207(2):262–273, 2010.

- [200] G. Weise, T. C. Basse-Lüsebrink, C. Kleinschnitz, T. Kampf, P. M. Jakob, and G. Stoll. In vivo imaging of stepwise vessel occlusion in cerebral photothrombosis of mice by  $^{19}\text{F}$  MRI. *PloS one*, 6(12):e28143, 2011.
- [201] S. Weibel, T. C. Basse-Lüsebrink, M. Hess, E. Hofmann, C. Seubert, J. Langbein-Laugwitz, I. Gentshev, V. J. F. Sturm, Y. X. Ye, T. Kampf, P. M. Jakob, and A. A. Szalay. Imaging of intratumoral inflammation during oncolytic virotherapy of tumors by  $^{19}\text{F}$ -magnetic resonance imaging (MRI). *PloS one*, 8(2):e56317, 2013.
- [202] Y. X. Ye, T. C. Basse-Lusebrink, P. A. Arias-Loza, V. Kocoski, T. Kampf, Q. Gan, E. Bauer, S. Sparka, X. Helluy, K. Hu, K. H. Hiller, V. Boivin-Jahns, P. M. Jakob, R. Jahns, and W. R. Bauer. Monitoring of monocyte recruitment in reperfused myocardial infarction with intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction by combined fluorine 19 and proton cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*, 128(17):1878–1888, 2013.
- [203] Y. X. Ye, T. C. Basse-Lüsebrink, P. A. Arias-Loza, V. Kocoski, T. Kampf, Q. Gan, E. Bauer, S. Sparka, X. Helluy, K. Hu, K. H. Hiller, V. Boivin-Jahns, P. M. Jakob, R. Jahns, and W. R. Bauer. Response to letter regarding article: Monitoring of monocyte recruitment in reperfused myocardial infarction with intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction by combined fluorine 19 and proton cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*, 130(5):e41–e42, 2014.
- [204] D. Richter, T. C. Basse-Lüsebrink, T. Kampf, A. Fischer, I. Israel, M. Schneider, P. M. Jakob, and S. Samnick. Compressed sensing for reduction of noise and artefacts in direct PET image reconstruction. *Z. Med. Phys.*, 24(1):16–26, 2014.
- [205] T. C. Basse-Lüsebrink, V. J. F. Sturm, T. Kampf, G. Stoll, and P. M. Jakob. Fast CPMG-based Bloch-Siebert B1+ mapping. *Magn. Reson. Med.*, 67(2):405–418, 2012.
- [206] V. J. F. Sturm, T. C. Basse-Lüsebrink, T. Kampf, G. Stoll, and P. M. Jakob. Improved encoding strategy for CPMG-based Bloch-Siebert B1+ mapping. *Magn. Reson. Med.*, 68(2):507–515, 2012.
- [207] T. C. Basse-Lüsebrink, T. Kampf, A. Fischer, V. J. F. Sturm, D. Neumann, H. Köstler, D. Hahn, G. Stoll, and P. M. Jakob. SAR-reduced spin-echo-based Bloch-Siebert B1+ mapping: BS-SE-BURST. *Magn. Reson. Med.*, 68(2):529–536, 2012.
- [208] R. Kartäusch, T. Driessle, T. Kampf, T. C. Basse-Lüsebrink, U. C. Hoelscher, P. M. Jakob, F. Fidler, and X. Helluy. Spatial phase encoding exploiting the Bloch-Siebert shift effect. *Magn. Reson. Mater. Phy.*, 27(5):363–371, 2014.
- [209] S. Lothar, U. Hoelscher, T. Kampf, P. M. Jakob, and F. Fidler. 3D gradient system for two b 0 field directions in earth’s field MRI. *Magn. Reson. Mater. Phy.*, 26(6):565–573, 2013.

- [210] S. Herz, P. Vogel, T. Kampf, M. A. Rückert, S. Veldhoen, V. C. Behr, and T. A. Bley. Magnetic particle imaging for quantification of vascular stenoses: a phantom study. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 37(1):61–67, 2018.
- [211] S. Herz, P. Vogel, P. Dietrich, T. Kampf, M. A. Rückert, R. Kickuth, V. C. Behr, and T. A. Bley. Magnetic particle imaging guided real-time percutaneous transluminal angioplasty in a phantom model. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 41(7):1100–1105, 2018.
- [212] P. Vogel, T. Kampf, M. A. Rückert, and V. C. Behr. Flexible and dynamic patch reconstruction for traveling wave magnetic particle imaging. *Int. J. Mag. Part. Imag.*, 2(2), 2016.
- [213] P. Vogel, S. Herz, T. Kampf, M. A. Rückert, T. A. Bley, and V. C. Behr. Low latency real-time reconstruction for MPI systems. *Int. J. Mag. Part. Imag.*, 3(2), 2017.
- [214] P. Vogel, M. A. Rückert, P. Klauer, S. Herz, T. Kampf, T. A. Bley, and V. C. Behr. Real-time 3D dynamic rotating slice-scanning mode for traveling wave MPI. *Int. J. Mag. Part. Imag.*, 3(2), 2017.
- [215] S. Herz, P. Vogel, T. Kampf, M. A. Rückert, V. C. Behr, and T. A. Bley. Selective signal suppression in traveling wave MPI: Focusing on areas with low concentration of magnetic particles. *Int. J. Mag. Part. Imag.*, 3(2), 2017.
- [216] M. A. Rückert, P. Vogel, T. Kampf, W. H. Kullmann, P. M. Jakob, and V. C. Behr. Simulating the signal generation of rotational drift spectroscopy. *IEEE Trans. Magn.*, 51(2):1–4, 2015.
- [217] A. Vilter, M. A. Rückert, T. Kampf, V. J. F. Sturm, and V. C. Behr. Numerical simulations of 3D rotational drift. *Int. J. Mag. Part. Imag.*, 2(1), 2016.
- [218] A. E. Campbell, A. N. Price, M. F. Lythgoe, R. J. Ordidge, and D. L. Thomas. Iterative three compartment model for Look-Locker cardiac ASL acquisition. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 20:1140, 2012.
- [219] A. E. Campbell, A. N. Price, B. M. Siow, J. A. Wells, M. F. Lythgoe, and R. J. Ordidge. Multi-slice Look-Locker  $T_1$  mapping for the mouse heart. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:4463, 2011.
- [220] M. de Lin, L. Ning, C. T. Badea, N. N. Mistry, Y. Qi, and G. A. Johnson. A high-precision contrast injector for small animal x-ray digital subtraction angiography. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, 55(3):1082–1091, 2008.
- [221] P. P. Steele, D. Van Dyke, R. S. Trow, H. O. Anger, and H. Davies. Simple and safe bedside method for serial measurement of left ventricular ejection fraction, cardiac output, and pulmonary blood volume. *Br. Heart J.*, 36(2):122–131, 1974.

- [222] C. Giuntini, M. L. Lewis, A. S. Luis, and R. M. Harvey. A study of the pulmonary blood volume in man by quantitative radiocardiography. *J. Clin. Invest.*, 42:1589–1605, 1963.

# Eigene Arbeiten

## Publikationen als Erst- oder gleichberechtigter Koautor

- P. Krämer, X. Helluy, **T. Kampf**, E. Lang, and P. M. Jakob. Flow-enhanced off-resonance saturation for remote detection of iron-based contrast agents. *Magn. Reson. Med.*, 63(6):1708–1715, 2010.
- **T. Kampf**, A. Fischer, T. C. Basse-Lüsebrink, G. Ladewig, F. Breuer, G. Stoll, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Application of compressed sensing to in vivo 3D 19F CSI. *J. Magn. Reson.*, 207(2):262–273, 2010.
- T. C. Basse-Lüsebrink, V. J. F. Sturm, **T. Kampf**, G. Stoll, and P. M. Jakob. Fast CPMG-based Bloch-Siegert B1+ mapping. *Magn. Reson. Med.*, 67(2):405–418, 2012.
- V. J. F. Sturm, T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, G. Stoll, and P. M. Jakob. Improved encoding strategy for CPMG-based Bloch-Siegert B1+ mapping. *Magn. Reson. Med.*, 68(2):507–515, 2012.
- T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, A. Fischer, V. J. F. Sturm, D. Neumann, H. Köstler, D. Hahn, G. Stoll, and P. M. Jakob. SAR-reduced spin-echo-based Bloch-Siegert B1+ mapping: BS-SE-BURST. *Magn. Reson. Med.*, 68(2):529–536, 2012.
- **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 T1 -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.
- 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. *Magn. Reson. Med.*, 76(6):1887–1894, 12 2016.
- **T. Kampf**, W. R. Bauer, and T. Reiter. Improved post-processing strategy for MOLLI based tissue characterization allows application in patients with dyspnoe and impaired left ventricular function. *Z. Med. Phys.*, 28(1):25–35, 2018.

- **T. Kampf**, T. Reiter, and W. R. Bauer. An analytical model which determines the apparent T1 for Modified Look-Locker Inversion recovery–analysis of the longitudinal relaxation under the influence of discontinuous balanced (classical MOLLI) and spoiled gradient echo readouts. *Z. Med. Phys.*, 28(2):150–157, 2018.

## Publikationen als Koautor

- S. Y. Buhmann, D. G. Welsch, and **T. Kampf**. Ground-state van der Waals forces in planar multilayer magnetodielectrics. *Phys. Rev. A*, 72:032112, 2005.
- S. Y. Buhmann, H. T. Dung, **T. Kampf**, and D. G. Welsch. Casimir-Polder interaction of atoms with magnetodielectric bodies. *Eur. Phys. J. D*, 35:15–30, 2005.
- S. Y. Buhmann, H. T. Dung, **T. Kampf**, L. Knöll, and D. G. Welsch. Atoms near magnetodielectric bodies: van der Waals energy and the Casimir-Polder force. *Opt. Spectrosc.*, 99:466–474, 2005.
- C. H. Ziener, **T. Kampf**, W. R. Bauer, P. M. Jakob, S. Glutsch, and F. Bechstedt. Quantum beats in semiconductors. *Int. J. Mod. Phys. B*, 21:1621–1625, 2007.
- C. H. Ziener, **T. Kampf**, G. Melkus, V. Herold, T. Weber, G. Reents, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Local frequency density of states around field inhomogeneities in magnetic resonance imaging: effects of diffusion. *Phys. Rev. E*, 76(3 Pt 1):031915, Sep 2007.
- C. H. Ziener, **T. Kampf**, G. Melkus, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Scaling laws for transverse relaxation times. *J. Magn. Reson.*, 184(1):169–175, 2007.
- C. H. Ziener, **T. Kampf**, V. Herold, P. M. Jakob, W. R. Bauer, and W. Nadler. Frequency autocorrelation function of stochastically fluctuating fields caused by specific magnetic field inhomogeneities. *J. Chem. Phys.*, 129(1):07B605, 2008.
- T. Weber, C. H. Ziener, **T. Kampf**, V. Herold, W. R. Bauer, and P. M. Jakob. Measurement of apparent cell radii using a multiple wave vector diffusion experiment. *Magn. Reson. Med.*, 61(4):1001–1006, 2009.
- G. Klug, **T. Kampf**, C. H. Ziener, M. Parczyk, E. Bauer, V. Herold, E. Rommel, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Murine atherosclerotic plaque imaging with the USPIO Ferumoxtran-10. *Front. Biosci.*, 14:2546–2552, 2009.
- G. Klug, **T. Kampf**, S. Bloemer, J. Bremicker, C. H. Ziener, A. Heymer, U. Gbureck, E. Rommel, U. Nöth, W. A. Schenk, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Intracellular and extracellular T1 and T2 relaxivities of magneto-optical nanoparticles at experimental high fields. *Magn. Reson. Med.*, 64(6):1607–1615, 2010.
- C. H. Ziener, **T. Kampf**, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Diffusion effects on the cpmg relaxation rate in a dipolar field. *J. Magn. Reson.*, 202(1):38–42, 2010.

- G. Weise, T. C. Basse-Lüsebrink, C. Kleinschnitz, **T. Kampf**, P. M. Jakob, and G. Stoll. In vivo imaging of stepwise vessel occlusion in cerebral photothrombosis of mice by  $^{19}\text{F}$  MRI. *PloS one*, 6(12):e28143, 2011.
- C. H. Ziener, **T. Kampf**, G. Melkus, P. M. Jakob, H. P. Schlemmer, and W. R. Bauer. Signal evolution in the local magnetic field of a capillary – analogy to the damped driven harmonic oscillator. *Magn. Reson. Imaging*, 30(4):540–553, May 2012.
- C. H. Ziener, **T. Kampf**, G. Reents, H. P. Schlemmer, and W. R. Bauer. Spin dephasing in a magnetic dipole field. *Phys. Rev. E*, 85(5-1):051908, May 2012.
- C. H. Ziener, M. Rückl, **T. Kampf**, W. R. Bauer, and H. P. Schlemmer. Mathieu functions for purely imaginary parameters. *J. Comput. Appl. Math.*, 236(17):4513–4524, 2012.
- M. Michalska, L. Machtoub, H. D. Manthey, E. Bauer, V. Herold, G. Krohne, G. Lykowsky, M. Hildenbrand, **T. Kampf**, P. M. Jakob, A. Zerneck, and W. R. Bauer. Visualization of vascular inflammation in the atherosclerotic mouse by ultrasmall superparamagnetic iron oxide vascular cell adhesion molecule-1-specific nanoparticles. *Arter. Thromb. Vasc. Biol.*, 32(10):2350–2357, 2012.
- 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. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*, 15(1):88, 2013.
- S. Weibel, T. C. Basse-Lüsebrink, M. Hess, E. Hofmann, C. Seubert, J. Langbein-Laugwitz, I. Gentschev, V. J. F. Sturm, Y. X. Ye, **T. Kampf**, P. M. Jakob, and A. A. Szalay. Imaging of intratumoral inflammation during oncolytic virotherapy of tumors by  $^{19}\text{F}$ -magnetic resonance imaging (MRI). *PloS one*, 8(2):e56317, 2013.
- Y. X. Ye, T. C. Basse-Lüsebrink, P. A. Arias-Loza, V. Kocoski, **T. Kampf**, Q. Gan, E. Bauer, S. Sparka, X. Helluy, K. Hu, K. H. Hiller, V. Boivin-Jahns, P. M. Jakob, R. Jahns, and W. R. Bauer. Monitoring of monocyte recruitment in reperfused myocardial infarction with intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction by combined fluorine 19 and proton cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*, 128(17):1878–1888, Oct 2013.
- S. Lothar, U. Hoelscher, **T. Kampf**, P. M. Jakob, and F. Fidler. 3D gradient system for two  $B_0$  field directions in earth’s field MRI. *Magn. Reson. Mater. Phys.*, 26(6):565–573, 2013.
- Y. X. Ye, T. C. Basse-Lüsebrink, P. A. Arias-Loza, V. Kocoski, **T. Kampf**, Q. Gan, E. Bauer, S. Sparka, X. Helluy, K. Hu, K. H. Hiller, V. Boivin-Jahns, P. M. Jakob, R. Jahns, and W. R. Bauer. Response to letter regarding article: Monitoring of monocyte recruitment in reperfused myocardial infarction with

intramyocardial hemorrhage and microvascular obstruction by combined fluorine 19 and proton cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation*, 130(5):e41–e42, 2014.

- D. Richter, T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, A. Fischer, I. Israel, M. Schneider, P. M. Jakob, and S. Samnick. Compressed sensing for reduction of noise and artefacts in direct PET image reconstruction. *Z. Med. Phys.*, 24(1):16–26, 2014.
- F. T. Kurz, **T. Kampf**, S. Heiland, M. Bendszus, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Theoretical model of the single spin-echo relaxation time for spherical magnetic perturbers. *Magn. Reson. Med.*, 71(5):1888–1895, 2014.
- R. Kartäusch, T. Driessle, **T. Kampf**, T. C. Basse-Lüsebrink, U. C. Hoelscher, P. M. Jakob, F. Fidler, and X. Helluy. Spatial phase encoding exploiting the Bloch–Siegert shift effect. *Magn. Reson. Mater. Phy.*, 27(5):363–371, 2014.
- F. T. Gutjahr, **T. Kampf**, P. Winter, C. B. Meyer, T. Williams, P. M. Jakob, W. R. Bauer, C. H. Ziener, and X. Helluy. Quantification of perfusion in murine myocardium: A retrospectively triggered T1 -based ASL method using model-based reconstruction. *Magn. Reson. Med.*, 74(6):1705–1715, Dec 2015.
- L. R. Buschle, F. T. Kurz, **T. Kampf**, S. M. F. Triphan, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Diffusion-mediated dephasing in the dipole field around a single spherical magnetic object. *Magn. Reson. Imaging*, 33(9):1126–1145, 2015.
- C. H. Ziener, F. T. Kurz, and **T. Kampf**. Free induction decay caused by a dipole field. *Phys. Rev. E*, 91(3):032707, Mar 2015.
- C. H. Ziener, F. T. Kurz, L. R. Buschle, and **T. Kampf**. Orthogonality, Lommel integrals and cross product zeros of linear combinations of Bessel functions. *SpringerPlus*, 4(1):390, 2015.
- F. T. Kurz, **T. Kampf**, L. R. Buschle, H. P. Schlemmer, S. Heiland, M. Bendszus, and C. H. Ziener. Microstructural analysis of peripheral lung tissue through cpmg inter-echo time R2 dispersion. *PloS one*, 10(11):e0141894, 2015.
- C. H. Ziener, **T. Kampf**, and F. T. Kurz. Diffusion propagators for hindered diffusion in open geometries. *Concepts Magn. Reson. Part A*, 44(3):150–159, 2015.
- M. A. Rückert, P. Vogel, **T. Kampf**, W. H. Kullmann, P. M. Jakob, and V. C. Behr. Simulating the signal generation of rotational drift spectroscopy. *IEEE Trans. Magn.*, 51(2):1–4, 2015.
- A. Vilter, M. A. Rückert, **T. Kampf**, V. J. F. Sturm, and V. C. Behr. Numerical simulations of 3D rotational drift. *Int. J. Mag. Part. Imag.*, 2(1), 2016.
- P. Vogel, **T. Kampf**, M. A. Rückert, and V. C. Behr. Flexible and dynamic patch reconstruction for traveling wave magnetic particle imaging. *Int. J. Mag. Part. Imag.*, 2(2), 2016.

- F. T. Kurz, **T. Kampf**, L. R. Buschle, H. P. Schlemmer, M. Bendszus, S. Heiland, and C. H. Ziener. Generalized moment analysis of magnetic field correlations for accumulations of spherical and cylindrical magnetic perturbers. *Front. Phys.*, 4:46, 2016.
- F. T. Kurz, L. R. Buschle, **T. Kampf**, K. Zhang, H. P. Schlemmer, S. Heiland, M. Bendszus, and C. H. Ziener. Spin dephasing in a magnetic dipole field around large capillaries: approximative and exact results. *J. Magn. Reson.*, 273:83–97, 2016.
- F. T. Kurz, **T. Kampf**, L. R. Buschle, S. Heiland, H. P. Schlemmer, M. Bendszus, and C. H. Ziener. CPMG relaxation rate dispersion in dipole fields around capillaries. *Magn. Reson. Imaging*, 34(7):875–888, 2016.
- F. T. Gutjahr, S. M. Günster, **T. Kampf**, P. Winter, V. Herold, W. R. Bauer, and P. M. Jakob. MRI-based quantification of renal perfusion in mice: Improving sensitivity and stability in FAIR ASL. *Z. Med. Phys.*, 27(4):334–339, Dec 2017.
- F. T. Kurz, C. H. Ziener, M. Rückl, A. Hahn, V. J. F. Sturm, K. Zhang, L. R. Buschle, M. Bendszus, S. Heiland, H. P. Schlemmer, W. R. Bauer, and **T. Kampf**. The influence of spatial patterns of capillary networks on transverse relaxation. *Magn. Reson. Imaging*, 40:31–47, 2017.
- L. R. Buschle, F. T. Kurz, **T. Kampf**, W. L. Wagner, J. Duerr, W. Stiller, P. Konietzke, F. Wünnemann, M. A. Mall, M. O. Wielpütz, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Dephasing and diffusion on the alveolar surface. *Phys. Rev. E*, 95(2):022415, 2017.
- P. Vogel, M. A. Rückert, P. Klauer, S. Herz, **T. Kampf**, T. A. Bley, and V. C. Behr. Real-time 3D dynamic rotating slice-scanning mode for traveling wave MPI. *Int. J. Mag. Part. Imag.*, 3(2), 2017.
- S. Herz, P. Vogel, **T. Kampf**, M. A. Rückert, V. C. Behr, and T. A. Bley. Selective signal suppression in traveling wave MPI: Focusing on areas with low concentration of magnetic particles. *Int. J. Mag. Part. Imag.*, 3(2), 2017.
- P. Vogel, S. Herz, **T. Kampf**, M. A. Rückert, T. A. Bley, and V. C. Behr. Low latency real-time reconstruction for MPI systems. *Int. J. Mag. Part. Imag.*, 3(2), 2017.
- L. R. Buschle, C. H. Ziener, K. Zhang, V. J. F. Sturm, **T. Kampf**, A. Hahn, G. Solecki, F. Winkler, M. Bendszus, S. Heiland, H. P. Schlemmer, and F. T. Kurz. Vessel radius mapping in an extended model of transverse relaxation. *Magn. Reson. Mater. Phy.*, 31:531–551, Feb 2018.
- S. Herz, P. Vogel, **T. Kampf**, M. A. Rückert, S. Veldhoen, V. C. Behr, and T. A. Bley. Magnetic particle imaging for quantification of vascular stenoses: a phantom study. *IEEE Trans. Med. Imag.*, 37(1):61–67, 2018.

- S. Herz, P. Vogel, P. Dietrich, **T. Kampf**, M. A. Rückert, R. Kickuth, V. C. Behr, and T. A. Bley. Magnetic particle imaging guided real-time percutaneous transluminal angioplasty in a phantom model. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.*, 41(7):1100–1105, 2018.

# Konferenzbeiträge

## 2006

- **T. Kampf**, C. H. Ziener, G. Melkus, A. Porea, M. Parczyk, W. R. Bauer, and P. M. Jakob. Modelle paramagnetischer Kontrastmittel im Vergleich. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 9:33, 2006.
- C. H. Ziener, **T. Kampf**, G. Melkus, W. R. Bauer, and P. M. Jakob. Diffusions-abhängige Frequenzverteilungen. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 9:47, 2006.
- C. H. Ziener, **T. Kampf**, G. Melkus, R. Kharrazian, M. Choli, W. R. Bauer, C. Faber, and P. M. Jakob. SSFP Signal Formed by a Lorentzian Frequency Distribution. *Intl. Symp. Biomed. Magn. Reson. Imag. and Spectr. Very High Fields P14*, 2006.

## 2007

- **T. Kampf**, C. H. Ziener, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Dependence of the frequency distribution on the orientation of the voxel. *Proc. Molekulare Bildgebung 07*, 42, 2007.
- G. Klug, **T. Kampf**, X. Helluy, M. Parczyk, T. Schulze-Till, V. Herold, E. Rommel, P. Jakob, and W. R. Bauer. Murine atherosclerotic plaque characterization with multimodal MR-imaging and data post-processing at 1.6 Tesla. *Proc. Molekulare Bildgebung 07*, 37, 2007.
- **T. Kampf**, C. Ziener, X. Helluy, P. Jakob, and W. Bauer. Computation of inter and intra voxel diffusion using MC-simulations in frequency and spatial domain: a comparison. *Proc. on ICMRM*, 9:P34, 2007.
- C. H. Ziener, **T. Kampf**, W. R. Bauer, and P. M. Jakob. Diffusion Dependent Frequency Distribution. *Proc. on ICMRM*, 9:P42, 2007.
- T. C. Basse-Luesebrink, **T. Kampf**, M. Weber, A. Heymer, R. Ebert, U. Noeth, W. R. Bauer, P. M. Jakob, and D. Haddad. Double-labeled mesenchymal stem cells for 1H-/19F-MR imaging. *J. Stem. Cells Regen. Med.* 2:88, 2007.
- D. Haddad, T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, M. Weber, A. Heymer, U. Nöth, W. R. Bauer, and P. Jakob. 1H/19F MR Imaging of SPIO and PFC double-labeled Mesenchymal Stem Cells. *Proc. Joint Molecular Imaging Conference*, 1041, 2007.

## 2008

- T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, C. H. Ziener, G. Klug, W. R. Bauer, P. M. Jakob, and D. Haddad. Evaluation of sensitivity increase by T1 and T2 contrast agents in 19F MRI of PF15C. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 16:1655, 2008.

- S. C. Sparka, A. Werner, **T. Kampf**, T. C. Basse-Lüsebrink, D. Haddad, W. R. Bauer, P. M. Jakob, and W. A. Schenk. Novel type of  $^{19}\text{F}$  MRI contrast agent. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 16:1670, 2008.
- **T. Kampf**, T. C. Basse-Lüsebrink, M. Weber, A. Heymer, R. Ebert, C. Stoetzel, U. Gbureck, U. Nöth, P. M. Jakob, W. R. Bauer, and D. Haddad. In vitro / In vivo MRI visualization of PFC / VSOP double-labeled mesenchymal stem cells. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 16:1692, 2008.
- T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, G. Melkus, G. Ladewig, M. Weber, G. Stoll, P. M. Jakob, W. R. Bauer, and D. Haddad. A fast approach to distinguish between cells labeled with different PFCs in a single MR measurement. *Proc. ESMRMB*, 25:599, 2008.
- **T. Kampf**, T. C. Basse-Lüsebrink, G. Melkus, U. Flögel, J. Schrader, D. Haddad, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. sFADE: a fast and sensitive CSI method for multi resonant  $^{19}\text{F}$  MRI. *Proc. ESMRMB*, 25:958, 2008.
- C. H. Ziener, **T. Kampf**, V. Herold, P. M. Jakob, W. R. Bauer, and W. Nadler. Temporal correlation function around spheres and cylinders. *Proc. on MRPM*, 9:P101, 2008.
- S. Sparka, T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, G. Klug, W. R. Bauer, D. Haddad, T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, G. Melkus, G. Ladewig, M. Weber, G. Stoll, J. Stritzker, P. J. Hill, P. Brader, S. Weibel, Y. A. Yu, M. Scadeng, D. Haddad, P. M. Jakob, and W.A. Schenk. Synthesis and Characterisation of a novel bimodal  $^1\text{H}$ -/ $^{19}\text{F}$ -MR Contrast Agent. *Proc of the World Molecular Imaging Congress 1509*, 2008.

## 2009

- T. C. Basse-Lüsebrink, G. Ladewig, **T. Kampf**, G. Melkus, D. Haddad, W. R. Bauer, P. M. Jakob, and G. Stoll. Multi-color  $^{19}\text{F}$  CSI: Simultaneous detection of differently labeled cells in vivo. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 17:807, 2009.
- G. Klug, J. Bremicker, **T. Kampf**, E. Bauer, T. Basse-Lüsebrink, M. Weber, U. Gbureck, U. Nöth, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Detection limits of Very Small Iron Oxide Nanoparticles in labeled cells: a quantitative evaluation of histochemistry and MR-relaxometry. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 17:907, 2009.
- M. A. Rückert, **T. Kampf**, W. H. Kullmann, P. M. Jakob, and V. C. Behr. Direct Detection of SPIO Labeled Stem Cells. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 17:909, 2009.
- A. Fischer, T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, G. Ladewig, M. Blaimer, F. Breuer, G. Stoll, W. R. Bauer, and P. Jakob. Improved Sensitivity in  $^{19}\text{F}$  Cellular

Imaging using Nonconvex Compressed Sensing. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 17:3154, 2009.

- G. Klug, T.C. Basse-Lüsebrink, C. Schnell, **T. Kampf**, E. Bauer, V. Herold, M. Parczyk, E. Rommel, G. Stoll, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. 1H/19F molecular MR-imaging in mouse models of acute and chronic inflammation. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 17:3172, 2009.
- **T. Kampf**, C. H. Ziener, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Theoretical considerations on the quantification of iron oxide labeled cells in vivo. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 17:3156, 2009.
- C.H. Ziener, **T. Kampf**, P.M. Jakob, and W.R. Bauer. Freier Induktionszerfall im inhomogenen Magnetfeld einer Kapillare – Analogie zum gedämpften Oszillator. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 12:P15, 2009.
- **T. Kampf**, C.H. Ziener, P.M. Jakob, and W.R. Bauer. The effect of agglomeration on the efficiency of contrast agents in a two compartment model. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 12:P16, 2009.
- C.H. Ziener, **T. Kampf**, P.M. Jakob, and W.R. Bauer. Diffusionseffekte im Dipolfeld bei CPMG-Sequenzen. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 12:V09, 2009.
- J. Bremicker, G. Klug, **T. Kampf**, E. Bauer, T. Basse-Lüsebrink, M. Weber, U. Gbureck, U. Nöth, P. Jakob, and W. R. Bauer. Detection limits of Very Small Iron Oxide Nanoparticles in labeled cells: a quantitative evaluation of histochemistry and MR-relaxometry. *Clin. Res. Cardiol. Suppl* 1, 98:P1043, 2009.
- J. P. Gehrcke, M. A. Rückert, **T. Kampf**, W. H. Kuhlmann, P. M. Jakob, and V. C. Behr. Impact of local SPIO concentration on the Magnetic Particle Imaging signal. *Proc. on ICMRM*, 10:P56, 2009.
- **T. Kampf**, C. H. Ziener, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Iron Oxide Labeled Cell Quantification in vivo - A Theoretical Study. *Proc. Molekulare Bildgebung* 09, 52, 2009.

## 2010

- T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, G. Stoll, and P. M. Jakob. Dixon and Chimera: Two methods for fast separation of PFC compounds with small chemical shift difference. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 18:993, 2010.
- Y. X. Ye, T. C. Basse-Lüsebrink, P. Arias, K. Hu, **T. Kampf**, V. Kocoski, X. Helluy, P. M. Jakob, K-H. Hiller, R. Jahns, and W. R. Bauer. MR Cell tracking in reperfused myocardial infarction with microvascular obstruction and haemorrhage: Fluorine-19 MR could be a better solution. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 18:1870, 2010.

- **T. Kampf**, C. H. Ziener, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. On the effect of contrast agent internalization in a two compartment diffusion model. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 18:4219, 2010.
- T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, A. Fischer, G. Ladewig, G. Stoll, and P. M. Jakob. Spike artifact reduction in nonconvex Compressed Sensing. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 18:4886, 2010.
- T. C. Basse-Lüsebrink, A. Fischer, **T. Kampf**, V. Sturm, G. Ladewig, G. Stoll, and P. M. Jakob. 19F-Compressed-Sensing-CISS: Elimination of banding artifacts in 19F bssfp MRI/CSI without sacrificing time. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 18:4888, 2010.
- J. P. Gehrcke, M. A. Rückert, **T. Kampf**, W. H. Kullmann, and P. M. Jakob. Investigation of The Magnetic Particle Imaging Signal's Dependency on Ferrofluid Concentration. *Proc. on IWMPPI*, 1:3, 2010.
- V. Herold, M. Parczyk, **T. Kampf**, C. Ziener, A. Gotschy, E. Rommel, W. R. Bauer, and P. Jakob. In-vivo-Messung des arteriellen Pulsdrucks der Maus mit MR-Methoden bei 17,6 Tesla. *Clin. Res. Cardiol. Suppl* 1, 99:P1430, 2010.
- J. Dornblut, **T. Kampf**, P. M. Jakob, and V. C. Behr. Characterization of Porous Media at 17.6 Tesla Preliminary Results. *Proc. on MRPM*, 10:P24, 2010.
- Y. Ye, T. Basse-Luesebrink, V. Kocoski, **T. Kampf**, K. Hu, P. Arias, P. M. Jakob, K. Hiller, R. Jahns, and W. R. Bauer. Cellular Fluorine 19-MR: a potential clinically translational method to monitor inflammatory response in reper-fused myocardial infarction – preliminary studies in a small rodent model. *Proc. ESMRMB*, 26:346, 2009.

## 2011

- Y. X. Ye, T. C. Basse-Lüsebrink, P. Arias, **T. Kampf**, V. Kocoski, E. Bauer, K. Hu, V. Jahns, P. M. Jakob, K-H. Hiller, R. Jahns, and W. R. Bauer. In vivo monitoring of anti-inflammatory Atorvastatin-effects in reperfused myocardial infarction using integrated cellular fluorine 19F-MRI and 1H-cardiac MRI. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:669, 2011.
- V. C. Behr, **T. Kampf**, J-P. Gehrcke, M. A. Rückert, P. Vogel, W. H. Kullmann, and P. M. Jakob. Non-linear Concentration Effects in Magnetic Particle Imaging. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:1437, 2011.
- T. C. Basse-Lüsebrink, J. Beck, **T. Kampf**, A. Fischer, G. Weise, G. Stoll, and P. M. Jakob. Application of Compressed Sensing to 19F turbo spin echo chemical shift imaging. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:1502, 2011.
- T. C. Basse-Lüsebrink, V. Sturm, **T. Kampf**, G. Stoll, and P. M. Jakob. Turbo Spin Echo Bloch Siegert Shift B1+ Mapping. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:2929, 2011.

- K. Pannek, **T. Kampf**, J. Mathias, G. Brown, J. Taylor, O. Salvado, and S. Rose. Voxel-wise histogram analysis of tractography streamline length for assessing brain injury. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:3970, 2011.
- V. Sturm, T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, G. Stoll, and P. M. Jakob. Simultaneous Bloch Siegert B1+ and T2 mapping in one experiment using a multi spin echo sequence. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:4413, 2011.
- C. Ziener, **T. Kampf**, V. Herold, P. Jakob, and W. R. Bauer. Transversale Relaxation im Kroghschen Kapillarmodell des Myokards. *Clin. Res. Cardiol. Suppl* 1, 100:P1384, 2011.
- M. Rückl, **T. Kampf**, C. Ziener, W. R. Bauer, and P. M. Jakob. Off-resonance Frequency Distributions of Capillary Configurations. *Proc. on ICMMR*, 11:P54, 2011.
- **T. Kampf**, M. Rückl, C. H. Ziener, P. M. Jakob, and W.R. Bauer. Optimal Parameters for the Estimation of the Local Frequency Distribution with Diffusion in Strong Collision Approximation – A numerical study. *Proc. on ICMMR*, 11:P55, 2011.
- Y. Ye, T. Basse-Luesebrink, P. A. Arias-Loza, V. Kocoski, **T. Kampf**, Q. Gan, E. Bauer, S. Sparka, X. Helluy, K. Hu, V. Biovin, K. H. Hiller, P. M. Jakob, R. Jahns, and W. R. Bauer. Blood Monocyte Recruitment in Microvascular Obstruction and Intramyocardial Hemorrhage: New Insights from Fluorine-19 Cellular Magnetic Resonance Imaging in Experimental Reperfused Myocardial Infarction. *Circulation*, 124(21):A538, 2011.

## 2012

- Y. X. Ye, M. Sauter, T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, X. Helluy, K. H. Hiller, A. Yilmaz, U. Sechtem, W. R. Bauer, R. Kandolf, K. Klingel, and P. M. Jakob. Non-invasive in vivo imaging of inflammation in experimental viral myocarditis by <sup>19</sup>F cellular MRI. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 20:389, 2012.
- T. C. Basse-Lüsebrink, S. Weibel, E. Hofmann, J. Langbein, V. J. F. Sturm, **T. Kampf**, P. M. Jakob, and A. Szalay. Imaging tumor colonization with an oncolytic Vaccinia virus strain (GLV-1h68) in a melanoma model by <sup>19</sup>F MRI. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 20:676, 2012.
- V. Herold, **T. Kampf**, A. Gotschy, F. Breuer, E. Rommel, W. R. Bauer, and P. M. Jakob. Highly accelerated in vivo measurement of local pulse wave velocity in mice using a k-t BLAST QA-method. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 20:1225, 2012.
- P. Winter, F. Gutjahr, **T. Kampf**, X. Helluy, C. Meyer, V. Herold, and P. M. Jakob. Retrospective T1 measurements in small rodents using radial trajectory. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 20:2031, 2012.

- F. T. Gutjahr, **T. Kampf**, P. Winter, C. Meyer, C. H. Ziener, X. Helluy, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Perfusion in murine myocardium: a retrospectively triggered Look-Locker arterial spin labeling sequence using model based reconstruction. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 20:2033, 2012.
- V. J. F. Sturm, T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, and P. M. Jakob. Multi Bloch-Siegert B1+ mapping in a single experiment. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 20:3364, 2012.
- A. Gotschy, U. C. Hölscher, T. C. Basse-Lüsebrink, A. Fischer, M. Choli, **T. Kampf**, V. Sturm, D. Neumann., V. Herold, H. Köstler, D. Hahn, G. Stoll, W. R. Bauer, and P. M. Jakob. Rapid and low SAR B1-Mapping using a BURST-based Bloch-Siegert-Shift Sequence. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 20:3365, 2012.
- T. C. Basse-Lüsebrink, V. J. F. Sturm, A. Vilter, **T. Kampf**, V. C. Behr, and P. M. Jakob. Fast, indirect assessment of the <sup>19</sup>F B1 profile by <sup>1</sup>H Bloch-Siegert B1 mapping using double-resonant <sup>1</sup>H/ <sup>19</sup>F coils. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 20:3367, 2012.
- **T. Kampf**, X. Helluy, C. H. Ziener, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Revisiting the determination of myocardial perfusion by T1 based ASL methods applying Look-Locker readout. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 20:3499, 2012.
- A. Gotschy, U. C. Hölscher, T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, T. Herrmann, N. K. Darji, J. Bernarding, and P. M. Jakob. Multikanal B1+ -Phasen und -Magnituden-Mapping mittels einer Bloch-Siegert-BURST Sequenz. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 15:26, 2012.
- **T. Kampf**, X. Helluy, C. H. Ziener, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Revisiting myocardial perfusion via T 1 based ASL measurements. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 15:60, 2012.
- C. Ziener, **T. Kampf**, P. Jakob, W. Bauer, and H. P. Schlemmer. Spin-Dephasierung im Kroghschen Kapillarmodell des Myokards. *Proc. on DGMP*, 42:34, 2012.
- **T. Kampf**, X. Helluy, C. H. Ziener, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Quantifizierung der myokardialen Perfusion mittels FAIR ASL Messung unter Berücksichtigung des SnapshotFLASH Ausleseschemas und der Herzanatomie. *Proc. on DGMP*, 42:450, 2012.
- P. Winter, **T. Kampf**, X. Helluy, F. T. Gutjahr, W. Bauer, and P. Jakob. Extraction of a radial k-space navigator during T1 relaxation. *Proc ESMRMB*, 29:121, 2012.
- F. T. Gutjahr, **T. Kampf**, X. Helluy, P. Winter, C. Ziener, P. Jakob, and W. Bauer. Quantification of Perfusion in Murine Myocardium: A Retrospectively Triggered Arterial Spin Labeling Sequence using Parallel Imaging. *Proc ESMRMB*, 29:769, 2012.

- Y. X. Ye, X. Helluy, M. Sauter, T. C. Basse-Luesebrink, **T. Kampf**, K. H. Hiller, A. Yilmaz, U. Sechtem, W. R. Bauer, R. Kandolf, K. Klingel, and P. M. Jakob. Visualization of Inflammation and Characterization of Lesions in Viral Myocarditis Mouse Model by Combined <sup>19</sup>F-MR Cell Tracking and <sup>1</sup>H Cardiac MRI. *Circulation*, 126(21):A18847, 2012.

## 2013

- R. Kartäusch, F. Fidler, T. Drießle, **T. Kampf**, T. C. Basse-Lüsebrink, U. C. Hoelscher, P. M. Jakob, and X. Helluy. Spatial phase encoding using a Bloch-Siegert Shift gradient. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 21:371., 2013.
- F. T. Gutjahr, **T. Kampf**, X. Helluy, C. H. Ziener, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Assessment of Microcirculation in Murine Myocardium: A Retrospective Method for Quantification of Perfusion and Regional Blood Volume. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 21:2185, 2013.
- R. Kartäusch, T. Driessle, **T. Kampf**, T. C. Basse-Lüsebrink, U. C. Hoelscher, P. M. Jakob, F. Fidler, and X. Helluy. Spatial phase encoding exploiting the Bloch-Siegert Shift effect. *Proc. ESMRMB*, 30:80, 2013.
- Y. Ye, M. Sauter, T. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, X. Helluy, K.-H. Hiller, A. Yilmaz, U. Sechtem, R. Kandolf, W. R. Bauer, P. Jakob, and K. Klingel. Non-invasive detection of inflammation in viral myocarditis by <sup>19</sup>F-MRI cell tracking. *Clin. Res. Cardiol. Suppl* 1, 102:V555, 2013.

## 2014

- F. T. Kurz, **T. Kampf**, S. Heiland, M. Bendszus, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Quantification of CPMG relaxation rate in MRI of lung tissue. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 22:2302, 2014.
- P. Winter, **T. Kampf**, X. Helluy, F. T. Gutjahr, C. B. Meyer, E. Rommel, W. R. Bauer, P. M. Jakob, and Volker Herold. An improved method for self-gated Cardiac T1 mapping in mice. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 22:2435, 2014.
- F. T. Gutjahr, **T. Kampf**, X. Helluy, P. Winter, C. H. Ziener, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Dynamic T1-Quantification in Small Rodents: A Retrospective Approach with Variable Temporal Resolution. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 22:2455, 2014.
- G. Lykowsky, T. C. Basse-Lüsebrink, **T. Kampf**, M. Hess, S. Weibel, A. A. Szalay, P. M. Jakob, and D. Haddad. <sup>1</sup>H/<sup>19</sup>F MRI of histological tumor sections using a double tunable surface coil. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 22:2802, 2014.
- M. A. Rückert, P. Vogel, **T. Kampf**, W. H. Kullmann, P. M. Jakob, and V. C. Behr. Simulating the Signal Generation of RDS. *Proc. on IWMPPI*, 4:14, 2014.

- P. Vogel, S. Herz, M. A. Rückert, C. Brede, **T. Kampf**, S. Veldhoen, P. M. Jakob, A. Beilhack, T. A. Bley, and V. C. Behr. First pre-clinical measurements using Traveling Wave Magnetic Particle Imaging and beyond. *Proc. on DGMP*, 45:74, 2014.
- F. T. Kurz, **T. Kampf**, H. P. Schlemmer, H. Sabine, M. Bendszus, and C. H. Ziener. CPMG inter pulse delay time variation and capillary diameter quantification in muscle tissue. *Proc. on DGMP*, 45:121, 2014.
- C. H. Ziener, F. T. Kurz, T. Kampf. Quantification of myocardial microstructure by T2\* relaxation in a capillary model. *Proc. on DGMP*, 45:123, 2014.
- F. T. Kurz, **T. Kampf**, H. P. Schlemmer, H. Sabine, B. Martin, and C.H. Ziener. A theoretical model to determine spin-echo relaxation times of cells labeled with magnetic nanoparticles and of iron oxide agglomerations. *Proc. on DGMP*, 45:125, 2014.
- F. T. Kurz, **T. Kampf**, S. Heiland, M. Bendszus, H. P. Schlemmer and C. H. Ziener. Theoretisches Modell der Single Spin-Echo Relaxationszeit für sphärische magnetische Objekte. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 17:107, 2014.
- C. H. Ziener, F. T. Kurz, and T. Kampf. Propagatoren für die Diffusion um Zylinder und Kugel. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 17:125, 2014.
- **T. Kampf**, F. T. Kurz, P. M. Jakob, W. R. Bauer, and C. H. Ziener. The influence of the Look-Locker readout on the blood pool and its effect on T1 - based quantification of myocardial perfusion with FAIR-ASL. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 17:127, 2014.
- S. M. Herz, P. Vogel, M. A. Ruckert, C. Brede, **T. Kampf**, S. Veldhoen, P. M. Jakob, A. Beilhack, V. C. Behr, and T A. Bley. Visualizing Immune Processes with 3D Magnetic Particle / Magnetic Resonance Fusion Imaging: Proof of Concept in a Murine Graft-versus-Host Disease Model. *Proc. on RSNA*, 100:MIS127, 2014.
- T. Reiter, **T. Kampf**, and W. R. Bauer. Myocardial Fibrosis and extracellular Volume in DCM -clinical application of an improved post processing strategy of MOLLI based T1 quantification. *Clin. Res. Cardiol. Suppl 1*, 103:V847, 2014.
- J. Oberberger, P. Mörchel, S. Hoffmeister, **T. Kampf**, V. Herold, W. R. Bauer, and T. Reiter. A computation of the local intracavitary energy dissipation during the cardiac cycle with 4D-flow MRI. *Clin. Res. Cardiol. Suppl 1*, 103:P1406, 2014.
- F. T. Gutjahr, **T. Kampf**, P. Winter, X. Helluy, C. Ziener, P. Jakob, and W. R. Bauer. Quantification of Perfusion in Murine Myocardium: A Fast Method Without Contrast Agents Using Variable Model Based Reconstruction. *Clin. Res. Cardiol. Suppl 1*, 103:P1407, 2014.

- P. Winter, **T. Kampf**, X. Helluy, F. T. Gutjahr, C. Meyer, W. R. Bauer, P. Jakob, and V. Herold. Quantitative myokardiale Gewebecharakterisierung in der Maus über selbstnavigierte T1 Messungen. *Clin. Res. Cardiol. Suppl* 1, 103:P1414, 2014.

## 2015

- F. T. Kurz, **T. Kampf**, L. R. Buschle, S. Heiland, M. Bendszus, and C. H. Ziener. Inter-echo time dependence of CPMG relaxation rate around capillaries in skeletal muscle tissue. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 23:1229, 2015.
- P. Vogel, S. Herz, M. A. Rückert, C. Brede, A. Brandl, **T. Kampf**, S. Veldhoen, P. M. Jakob, A. Beilhack, T. A. Bley, and V. C. Behr. Traveling Wave MPI goes pre-clinical application. *Proc. on IWMPI*, 5:12, 2015.
- M. A. Rückert, A. Vilter, P. Vogel, **T. Kampf**, and V. C. Behr. Zero dead time rotational drift spectroscopy for magnetic particle imaging. *Proc. on IWMPI*, 5:19, 2015.
- A. Vilter, M. Rückert, V. J. F. Sturm, **T. Kampf**, and V. C. Behr. 3D Motion of Magnetic Particles in Rotational Drift Spectroscopy. *Proc. on ICMRM*, 13:L-015, 2015.
- P. Vogel, **T. Kampf**, M. A. Rückert, A. Vilter, P. M. Jakob, and V. C. Behr. Nuclear magnetic signal generation with variable field amplitudes. *Proc. on ICMRM*, 13:L-071, 2015.
- M. A. Rückert, A. Vilter, P. Vogel, **T. Kampf**, and V. C. Behr. Rotating Drift Spectroscopy: Generating Signal Echo Trains in Magnetic Nanoparticle Ensembles. *Proc. on ICMRM*, 13:L-072, 2015.
- F. Kurz, **T. Kampf**, M. Bendszus, S. Heiland, and C. Ziener. Relaxationsraten-Dispersion über Inter-Echo-Zeit zur Lungengerüst-Mikrostruktur-Evaluation. *Proc. on DGMP*, 46:28, 2015.
- P. Vogel, S. Herz, M. A. Rückert, C. Brede, A. Brandl, **T. Kampf**, S. Veldhoen, P. M. Jakob, A. Beilhack, T. A. Bley, and V. C. Behr. Magnetic Particle Imaging – initial results of a murine small cell lung cancer model study. *Proc. on DGMP*, 46:54, 2015.
- L. R. Buschle, F. T. Kurz, **T. Kampf**, and C. H. Ziener. Freier Induktionszerfall und Linienform im Lungengewebe – Einfluss von Suszeptibilitäts- und Diffusionseffekten. *Proc. on DGMP*, 46:P56, 2015.
- **T. Kampf**, F. T. Kurz, L. Buschle, P. M. Jakob, W. R. Bauer, C. H. Ziener, and T. Reiter. T1-Korrektur bei Look-Locker-Sequenzen mit nicht kontinuierlichen Auslesepulsen. *Proc. on DGMP*, 46:P58, 2015.

- S. Herz, P. Vogel, M. A. Rückert, C. Brede, **T. Kampf**, S. Veldhoen, P. M. Jakob, A. Beilhack, V. C. Behr, and T. A. Bley. Magnetic Particle Imaging/MRT-Fusionsbildgebung: Machbarkeitsstudie an einem murinen Graft-versus-Host Disease Modell. *Proc. on DRK*, 187:WISS 403.3 2015.
- S. Herz, P. Vogel, C. Brede, A. Brandl, M. A. Rückert, **T. Kampf**, S. Veldhoen, P. M. Jakob, V. C. Behr, and T. A. Bley. Magnetic Particle Imaging with labeled tumor cells: proof of principle study in a murine small cell lung cancer model. *Proc. on RSNA*, 101:MI232-SD-THA2, 2015.
- L. R. Buschle, F. T. Kurz, **T. Kampf**, S. M. F. Triphan, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Freier Induktionszerfall und Linienform im dreidimensionalen magnetischen Dipolfeld. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 18:76, 2015.
- F. T. Kurz, **T. Kampf**, L. R. Buschle, and C.H. Ziener. Mikrostrukturanalyse von Hydrogelschaum durch NMR R2 Dispersion. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 18:92, 2015.

## 2016

- L. R. Buschle, F. T. Kurz, **T. Kampf**, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Asymmetric line broadening in lung tissue. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 24:1614, 2016.
- L. R. Buschle, F. T. Kurz, **T. Kampf**, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Dephasing and diffusion on the alveolar surface. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 24:1615, 2016.
- F. T. Gutjahr, **T. Kampf**, S. M. Guenster, V. Herold, P. Winter, X. Helluy, W. Bauer, and P. Jakob. Fast myocardial perfusion mapping in mice using heart cycle dependent data weighting. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 24:3139, 2016.
- P. Winter, **T. Kampf**, F. T. Gutjahr, C. B. Meyer, V. Herold, W. R. Bauer, and P. M. Jakob. Self-navigated cardiac T1 mapping using an ultra short echo time (UTE) inversion recovery acquisition. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 24:3168, 2016.
- F. T. Kurz, **T. Kampf**, L. R. Buschle, S. Heiland, and C. H. Ziener. Local peripheral lung tissue microstructure quantification through CPMG relaxation rate dispersion. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 24:3303, 2016.
- A. Vilter, M. A. Rückert, **T. Kampf**, V. J. F. Sturm, and V. C. Behr. RDS Toolbox – Simulation of 3D Rotational Drift. *Proc. on IWMPPI*, 6:64, 2016.
- P. Vogel, **T. Kampf**, M. A. Rückert, A. Vilter, P. M. Jakob, and V. C. Behr. MPI meets MRI – simultaneous measurement of MPI and MRI signals. *Proc. on IWMPPI*, 6:69, 2016.

- **T. Kampf**, P. Vogel, M. A. Rückert, and V. C. Behr. Flexible reconstruction method for Traveling Wave Magnetic Particle Imaging. *Proc. on IWMPI*, 6:129, 2016.
- S. Herz, P. Vogel, **T. Kampf**, S. Veldhoen, V. C. Behr, and T. A. Bley. Quantification of Vascular Stenosis Phantoms using Magnetic Particle Imaging. *Proc. on DGMP*, 47:93, 2016.
- A. Hahn, M. Breckwoldt, J. Bode, B. Tews, M. Bendszus, S. Heiland, **T. Kampf**, C. H. Ziener, and F. T. Kurz. Reduzierte Ordnung der Gliom-Gefäßarchitektur im Gibbs'schen Punktfeldmodell. *Proc. on DGMP* 47:109, 2016.
- P. Vogel, **T. Kampf**, M. A. Rückert, A. Vilter, M. P. Jakob, and V. C. Behr. MPI meets MRI – simultane Akquisition von MPI und MRI Datensätzen. *Proc. on DGMP* 47:111, 2016.
- L. R. Buschle, F. T. Kurz, **T. Kampf**, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Quantitative Bestimmung des Luftanteils im Lungengewebe mittels MR-Messung. *Proc. on DGMP* 47:P22, 2016.
- L. R. Buschle, F. T. Kurz, **T. Kampf**, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Bestimmung des Sauerstoffextraktionskoeffizienten in Gewebe mit großem regionalem Blutvolumenverhältnis. *Proc. on DGMP* 47:P106, 2016.
- P. Winter, **T. Kampf**, F. Gutjahr, W. Bauer, P. Jakob, and V. Herold. Retrospective time-resolved angiography measurements in the mouse with a self-navigated 3D UTE time-of-flight sequence. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:136, 2016.
- L. R. Buschle, F. T. Kurz, **T. Kampf**, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Quantitative Bestimmung des Luftanteils im Lungengewebe mittels MR-Messung. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:159, 2016.
- M. Rückl, S. Straub, F. T. Kurz, C. H. Ziener, and T. Kampf. Relaxationseigenschaften in Abhängigkeit verschiedener Kapillargeometrien. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:174, 2016.
- F. Gutjahr, **T. Kampf**, W. Bauer, and P. M. Jakob. A Measurement for the Extracellular Extravascular Volume Fraction. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:212, 2016.
- L. R. Buschle, F. T. Kurz, **T. Kampf**, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Quantification of microscopic tissue parameters in lung. *Proc ESMRMB*, 33:191, 2016.
- T. Reiter, C. Schirpenbach, **T. Kampf**, N. Rugenstein, A. L. Martinez, C. Kwasny, I. Perdijk, S. Hahner, and W. R. Bauer. Myocardial characteristics of patients with Addison disease and long term Cortisol replacement therapy in cardiac MRI. *Clin. Res. Cardiol.*, 105 Suppl 1:P756, 2017.

- **T. Kampf**, F. Kurz, L. Buschle, F. T. Gutjahr, P. Winter, C. Ziener, X. Xelluy, P. M. Jakob, T. Reiter, and W. R. Bauer. Bestimmung des wahren myokardialen T1 aus EKG getriggerten Look Locker Sequenzen. *Clin. Res. Cardiol.*, 105 Suppl 1:V1131, 2017.
- F. T. Gutjahr, **T. Kampf**, P. Winter, P. M. Jakob, and W. R. Bauer. Highly Efficient Non Contrast-Agent Dependent Perfusion Measurement in Murine Myocardium using Cardiac Cycle Dependent Data Weighting. *Clin. Res. Cardiol.*, 105 Suppl 1:P1402, 2017.
- P. Winter, **T. Kampf**, F. T. Gutjahr, C. 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 Suppl 1:P1403, 2017.
- K. A. Riedl, **T. Kampf**, P. Winter, V. Herold, and W. R. Bauer. Anwendung einer 2D Phasenkontrast-Messmethode zur Quantifizierung der Wandschubspannung in der Aorta am Kleintiermodell mittels 17.6 T NMR. *Clin. Res. Cardiol.*, 105 Suppl 1:P1789, 2017.

## 2017

- **T. Kampf**, T. Reiter, and W. R. Bauer. Inversion quality independent robust T1-quantification of MOLLI sequence data. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 25:1434, 2017.
- F. T. Gutjahr, **T. Kampf**, S. M. Günster, P. Winter, V. Herold, W. R. Bauer, and P. M. Jakob. Coronal View Renal Perfusion FAIR-ASL Measurements in Mice. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 25:2063, 2017.
- K. Andelovic, P. Winter, **T. Kampf**, V. Herold, P. M. Jakob, and W. 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. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 25:2778, 2017.
- K. Andelovic, P. Winter, **T. Kampf**, V. Herold, S. Schuerlein, J. Hansmann, P. Jakob, and W. Bauer. A novel platform to study hemodynamics and morphology in an ex vivo carotid artery model under pulsatile flow conditions. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 25:2830, 2017.
- P. Winter, K. Andelovic, **T. Kampf**, P. Jakob, W. Bauer, and V. Herold. Fast self-gated 4D flow measurements in the murine aortic arch with retrospective radial sampling. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 25:3212, 2017.
- P. Vogel, S. Herz, P. Dietrich, **T. Kampf**, V. C. Behr, and T. A. Bley. Real-time Percutaneous Transluminal Angioplasty with Traveling Wave Magnetic Particle Imaging. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 25:4428, 2017.

- S. Herz, P. Vogel, M. A. Rückert, **T. Kampf**, V. C. Behr, and T. A. Bley. Selective Signal Suppression in MPI: Focusing on Areas of high Signal Intensity Range. *Proc. on IWMPPI*, 7:95, 2017.
- P. Vogel, M. A. Rückert, **T. Kampf**, S. Herz, V. C. Behr, and T. A. Bley. Real-time Reconstruction for (TW)MPI Systems. *Proc. on IWMPPI*, 7:47, (2017).
- P. Vogel, M. A. Rückert, P. Klauer, **T. Kampf**, S. Herz, T. A. Bley, and V. C. Behr. Real-time 3D Dynamic Rotational Slice-Scanning Mode for Traveling Wave MPI. *Proc. on IWMPPI*, 7:125, 2017.
- S. Herz, P. Vogel, P. Dietrich, **T. Kampf**, J. Kunz, V. C. Behr, and T. A. Bley. Magnetic Particle Imaging: Dynamische Darstellung einer Ballondilatation im Gefäßmodell in Echtzeit. *RöKo (Thieme)*, 189(S01):S1-S124, 2017.
- **T. Kampf**, V. J. F. Sturm, F. T. Kurz, C. H. Ziener, P. M. Jakob, and M Pham. Reduktion von Artefakten infolge imperfekter Refokussierpulse in Bloch-Siegert-Phasen basierten B1+ -Mapping mit CPMG-Sequenzen. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:62, 2016.
- L. R. Buschle, **T. Kampf**, F. T. Kurz, V. J. F. Sturm, A. Hahn, H. P. Schlemmer, and C. H. Ziener. Quantitative Suszeptibilitätsbildgebung von Mikrogefäßen. *Proc. German. Chap. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 19:64, 2016.
- L. Buschle, F. Kurz, H.-P. Schlemmer, **T. Kampf**, and C. Ziener. Determination of the capillary diameter from T2 and T2\* measurements. *Proc. on BMT*, V144, 2017.
- V. Herold, **T. Kampf**, and P. Jakob. Magnetic Resonance Probing Ensemble Dynamics in k-Space. *Proc ESMRMB*, 34:672, 2017.
- K. A. Riedl, **T. Kampf**, E. Bauer, G. Riehl, V. Herold, and W. R. Bauer. Optimierung und Validierung einer 2D Phasenkontrast MR Messmethode am Hochfeldtomographie 17,6 Tesla MRT zur Quantifizierung von Wandschubspannung und Oszillatorischem Scherindex im Kleintiermodell. *Clin. Res. Cardiol.*, 106 Suppl 1: P716, 2017.
- T. Reiter, **T. Kampf**, and W. R. Bauer. Waiting time induced error in T-Quantification of MOLLI sequence data – theoretical analysis and experimental results. *Clin. Res. Cardiol.*, 106 Suppl 1: P1428, 2017.
- K. Andelovic, P. Winter, **T. Kampf**, V. Herold, S. Schürlein, J. Hansmann, P. Jakob, and W. R. Bauer. Eine neue Plattform zur Untersuchung arterieller Hämodynamiken und Morphologie unter variablen Flusskonditionen in einem ex vivo Arterienmodell. *Clin. Res. Cardiol.*, 106 Suppl 1: P1429, 2017.
- K. A. Riedl, **T. Kampf**, E. Bauer, G. Riehl, V. Herold, and W. R. Bauer. Longitudinale Kleintier-Studie zur Untersuchung der Korrelation der Wandschubspannung und Wandmorphologie in der Aorta mittels in vivo MR-Hochfeldtomographie

17,6 Tesla und histologischer Analyse. *Clin. Res. Cardiol.*, 106 Suppl 1: P1442, 2017.

- V. Herold, **T. Kampf**, and P. M. Jakob. Magnetic Resonance Probing Ensemble Dynamics in k-Space. *Proc. on ICMRM*, 14:O-23, 2017.

## 2018

- K. Andelovic, P. Winter, **T. Kampf**, J. Heidenreich, A. Xu, P. M. Jakob, W. R. 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. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 24:2925, 2016.
- V. J. F. Sturm, **T. Kampf**, L. R. Buschle, K Zhang, P. M. Jakob, M. Pham, C. Ziener, M. Bendszus, S. Heiland, and F. T. Kurz. Reduction of artefacts in Bloch-Siegert based B1+ -Mapping in CPMG-Sequences with imperfect refocussing pulses. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*, 24:4211, 2016.
- P. Vogel, **T. Kampf**, S. Herz, M. A. Rückert, T. Bley, and V. Behr. Parallel Magnetic Particle Imaging. *Proc. on IWMPI*, 8:T36, 2018.
- F. Piekarek, P. Vogel, M. A. Rückert, J. Markert, **T. Kampf**, T. A. Bley, and V. C. Behr. iMPI – inverted Magnetic Particle Imaging. *Proc. on IWMPI*, 8:P34, 2018.
- M. A. Rückert, P. Vogel, **T. Kampf**, S. Herz, T. A. Bley, and V. C. Behr. Adaptive hardware lens for Traveling Wave MPI. *Proc. on IWMPI*, 8:T12, 2018.
- **T. Kampf**, P. Vogel, S. Herz, M. A. Rückert, T. A. Bley, and V. C. Behr. A comparison of image-based system matrices. *Proc. on IWMPI*, 8:P10, 2018.
- K. Andelovic, P. Winter, **T. Kampf**, P. Jakob, W. R. Bauer, and V. Herold. Quantifizierung der Wandschubspannung im murinen Aortenbogen mittels hochaufgelöster, radialer 4D-Phasenkontrast-MRT bei 17.6T. *Clin. Res. Cardiol.*, P691, 2018.
- K. A. Riedl, **T. Kampf**, E. Bauer, G. Riehl, V. Herold, and W. R. Bauer. Wandschubspannungsanalyse im Aortenbogen der Maus mit histologischen Untersuchungen der arteriosklerotischen Plaqueeentwicklung: longitudinale ApoE -/-Maus Studie mittels 17,6 Tesla Hochfeld-MRT. *Clin. Res. Cardiol.*, P724, 2018.

# Danksagung

An diesem Punkt ist es Zeit, sich bei all jenen zu bedanken, die mich über die Jahre hinweg beim Erstellen dieser Arbeit begleitet haben. So gilt mein Dank:

- Meinen beiden Betreuern Prof. Jakob und Prof. Bauer, welche mir diese Arbeit ermöglichten und über die Jahre eine schier unendliche Geduld mit mir bewiesen haben.
- Christian, mit dem ich nicht nur seit nun mehr fast 20 Jahren befreundet bin, sondern auch schon ebenso lang zusammenarbeite. Er hatte am Entstehen der Arbeit einen wesentlichen Anteil.
- Den anderen „Heidelbergern“ Volker, Simon, Lukas, Felix und Artur, bei denen ich mich immer wohl fühle, wenn ich mal wieder zu Besuch bin.
- Carmen & Carmen sowie den Zwergen, für die es immer in Ordnung war, wenn mich ihre Männer/Väter mal wieder zu Besuch mit nach Hause brachten.
- Thomas und Andre, mit denen ich so manches mal am Limit und viel zu oft weit darüber hinaus war.
- Gert, Johannes und Reiner mit denen ich lernen mußte, daß Eisenoxid-Nanopartikel nicht nur Freude, sondern auch sehr viel Frust in der MR verursachen.
- Xavier, der niemals versiegenden Quelle von originellen und manchmal auch verrückten Ideen. Ohne Ihn hätte ich niemals die Möglichkeit gehabt Krokodile im MR zu sehen!
- Fabian, Patrick und Volker mit denen ich Freud und Leid der Bildgebung am Kleintierherzen teilen durfte.
- Volker, Patrick, Martin, Anna, Peter und den Rest der MPI-Gruppe, die mir den Glauben zurückgegeben haben, daß Eisenoxid-Nanopartikel doch zu irgendwas in der Bildgebung gut sind.
- Theresa und Irmgard, mit denen ich mich immer mal wieder über die Besonderheiten des Philipsgerätes wunderte, was zu einem enormen Anstieg im Verbrauch von Süßigkeiten führte.
- Steffi und Anne; ich erinnere mich immer wieder gern an die Ausflüge in die Chemie, wo man fast immer mit Kuchen oder anderem empfangen wurde.

- Sabine, denn ohne sie, ihr Organisationstalent sowie ihre Hilfe beim Handling der „kleinen Mitarbeiter“ wären viele Projekte schlicht unmöglich gewesen.
- Den viele Leute mit denen ich in meiner Zeit bei EP5 zusammengearbeitet oder ein Zimmer geteilt habe: Martin, Yu-Xiang, Carmen, Steffen, Stefan, Steffen, Ralf, Martha, Kerstin, Carmen, Philipp, Karl-Heinz, Marco, Alexander, Thorsten, Marcos, Thomas, Johannes, Gerd, Daniel, Cord, Jakob und so vielen mehr.
- Alle die ich vergessen habe namentlich zu nennen, es ist nicht böse gemeint, wirklich nicht.
- Allen meinen Verwandten und Freunden mit denen ich meine seltene Zeit außerhalb der Uni verbracht habe. Der Tapetenwechsel hat immer geholfen den Kopf mal für ein paar Tage freizubekommen. Ohne das, wäre die Arbeit niemals fertig geworden.
- Dir geneigter Leser, der es tatsächlich bis hierher geschafft hat. Ich hoffe die Arbeit konnte Dir bei deinem Projekt weiterhelfen.