

**Methoden der  
 $^{23}\text{Na}$ -NMR-Bildgebung zur  
Diagnose am ischämischen und  
infarzierten Herzen**

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

vorgelegt von  
**Reza Kharrazian Charandabi**

Würzburg

2005

Eingereicht am: 06.02.2006

bei der Fakultät für Physik und Astronomie

der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg.

1. Gutachter: Professor Dr. Peter M. Jakob

2. Gutachter: Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Wolfgang R. Bauer  
der Dissertation.

1. Prüfer: Professor Dr. Peter M. Jakob

2. Prüfer: Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Wolfgang R. Bauer

3. Prüfer: Prof. Dr. Georg Reents

des Promotionskolloquiums.

Tag des Promotionskolloquiums: 31.01.2007

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen der Kernspinresonanz</b>	<b>4</b>
2.1	Allgemeine physikalische Grundlagen . . . . .	4
2.2	Grundlagen der NMR-Bildgebung . . . . .	12
<b>3</b>	<b>NMR-Eigenschaften von <math>^{23}\text{Na}</math></b>	<b>21</b>
3.1	Quantenmechanische Beschreibung . . . . .	21
3.2	Wichtige Spezialfälle . . . . .	31
<b>4</b>	<b>Grundlagen der Physiologie</b>	<b>34</b>
4.1	Aufbau und Funktion des gesunden Herzen . . . . .	34
4.2	Vorgänge bei Ischämie und Myokardinfarkt . . . . .	35
<b>5</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>38</b>
5.1	NMR-Instrumentation . . . . .	38
5.2	Shiftreagenzien . . . . .	40
5.3	Tierversuche . . . . .	41
<b>6</b>	<b>Lokalisierte Messung des Natriumgehaltes und <math>T_1</math></b>	<b>45</b>
6.1	Einleitung . . . . .	45
6.2	Effiziente Messung von $M_0$ und $T_1$ . . . . .	47
6.3	Messmethoden . . . . .	50

---

6.4	Messprotokoll . . . . .	57
6.5	Prozessierung der Messdaten . . . . .	58
6.6	Ergebnisse der Messungen am isolierten Herz . . . . .	61
6.7	Diskussion . . . . .	69
<b>7</b>	<b>Dynamik von <math>^{23}\text{Na}</math> bei SSFP</b>	<b>77</b>
7.1	Einleitung . . . . .	77
7.2	Theorie . . . . .	79
7.3	Methoden . . . . .	82
7.4	Ergebnisse . . . . .	87
7.5	Diskussion . . . . .	98
7.6	Ausblick: Gemischte Systeme . . . . .	103
<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>109</b>
	<b>Brief Summary</b>	<b>111</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>113</b>
	<b>Eigene Veröffentlichungen</b>	<b>123</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>125</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>127</b>
	<b>Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>128</b>

# Tabellenverzeichnis

5.1	Zusammensetzung von Krebs-Henseleit- und kardioplegischem Puffer . . .	43
6.1	Vorgegebene Parameter für die Simulationen zur Messgenauigkeit . . . .	61
6.2	In Simulationen ermittelte Messfehler . . . . .	62
6.3	Ergebnisse der lokalisierten $T_1$ -Messung . . . . .	68
6.4	Ergebnisse der globalen $T_1$ -Messung . . . . .	68
6.5	Ergebnisse der lokalisierten $T_2^*$ -Messung . . . . .	69
6.6	Literaturwerte longitudinaler und transversaler Relaxationszeiten. . . .	74
7.1	Koeffizienten $\tilde{a}_{lm}$ . . . . .	81
7.2	Übersicht über die in den Simulationen verwendeten Probenparameter .	83

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Schematische Darstellung des NMR-Signals . . . . .	7
2.2	Magnetisierung in einer SSFP-Sequenz . . . . .	11
2.3	Gradientenecho . . . . .	14
2.4	SRF bei äquidistanter Abtastung im k-Raum . . . . .	16
2.5	CSI-Sequenz . . . . .	18
3.1	$^{23}\text{Na}$ -Energieniveaus bei Zeeman- und quadrupolarer Wechselwirkung . . . . .	25
4.1	Aufbau des menschlichen Herzen . . . . .	35
4.2	Intra- und extrazellulärer Natriumgehalt bei Ischämie und im Infarkt (Skizze) . . . . .	36
5.1	$^{23}\text{Na}$ -Birdcage-Resonator . . . . .	39
5.2	$B_1$ -Karte des $^{23}\text{Na}$ -Birdcage-Resonators . . . . .	39
5.3	Strukturformel des Shiftreagenz-Aniones $\text{TmDOTP}^{5-}$ . . . . .	40
5.4	Isoliertes Herz . . . . .	44
6.1	Methode der variablen Anregungswinkel: Abtastschema. . . . .	47
6.2	Normierte Verlässlichkeit, mit der Cramér-Rao-Methode berechnet . . . . .	49
6.3	Normierte Verlässlichkeit, in Simulationen bestimmt . . . . .	51
6.4	CSI-Sequenz . . . . .	52
6.5	AWCSI: Wichtungsmatrix und SRF . . . . .	53

6.6	Abfolge der Datensätze zur Kompensation zeitlicher Schwankungen des Natriumgehaltes . . . . .	55
6.7	Intra- und extrazelluläre $^{23}\text{Na}$ -Bilder, $^1\text{H}$ -Bilder, Histologie . . . . .	63
6.8	Intra- und extrazelluläre $^{23}\text{Na}$ -Bilder, Histologie . . . . .	65
6.9	Typische Spektren im Infarkt und im gesunden Gewebe . . . . .	66
6.10	Intra- und extrazellulärer Natriumgehalt im Infarkt und im gesunden Gewebe . . . . .	66
6.11	Natriumgehalt der extrazellulären Kompartimente . . . . .	67
6.12	Normierte Verlässlichkeit als Funktion von $\eta$ . . . . .	70
7.1	Schematische Darstellung einer SSFP-Sequenz . . . . .	78
7.2	Vergleich zwischen SSFP-Simulation und Experiment . . . . .	88
7.3	$\hat{T}_{11}(s, a)$ , $\hat{T}_{21}(s, a)$ und $\hat{T}_{31}(s, a)$ als Funktion von $\omega_Q$ . . . . .	89
7.4	$\hat{T}_{11}(s, a)$ , $\hat{T}_{21}(s, a)$ und $\hat{T}_{31}(s, a)$ als Funktion des Anregungswinkels . . . . .	90
7.5	$\hat{T}_{11}(s, a)$ , $\hat{T}_{21}(s, a)$ und $\hat{T}_{31}(s, a)$ als Funktion von $\beta$ . . . . .	91
7.6	NMR-Signal in einer $^{23}\text{Na}$ -SSFP-Sequenz und dessen Beiträge von $\hat{T}_{11}(s, a)$ , $\hat{T}_{21}(s, a)$ und $\hat{T}_{31}(s, a)$ . . . . .	92
7.7	$\hat{T}_{11}(s, a)$ , $\hat{T}_{21}(s, a)$ und $\hat{T}_{31}(s, a)$ als Funktion von TR . . . . .	93
7.8	Amplituden der schnell und langsam relaxierenden Komponenten . . . . .	95
7.9	Amplitudenanteil der langsam relaxierenden Komponente als Funktion von TR . . . . .	96
7.10	Akkumuliertes NMR-Signal . . . . .	97
7.11	Signalphase eines Voxels, das intra- und extrazelluläres Natrium enthält . . . . .	103
7.12	Extremwerte der Signalphase als Funktion des Anteils intrazellulären Natriums . . . . .	104
7.13	Probenröhrchen mit Blut unterschiedlichen Hämatokrits . . . . .	106
7.14	Phasenamplitude $\hat{\varphi}$ als Funktion des Hämatokrit bei verschiedenen Werten von TR . . . . .	107





# Kapitel 1

## Einleitung

Herz- und Kreislauferkrankungen zählen in Deutschland zu den am häufigsten gestellten Diagnosen (Männer: etwa 10,4%, Frauen: ca. 2,5% aller Diagnosen) und sind die Ursache für etwa 25% der Sterbefälle [1]. Darunter fallen die chronische ischämische Herzkrankheit, der akute Myokardinfarkt und die Herzinsuffizienz. In diesem Kontext sind diagnostische Verfahren zur Bestimmung der Vitalität des Herzmuskels eine wichtige Voraussetzung für die genau abgestimmte Therapie. Während im Narbengewebe die Durchführung von Interventionen zur Erzielung einer erneuten Perfusion kaum Besserung bringt (statt dessen nur ein nicht vernachlässigbares Operationsrisiko birgt), ist beim Auftreten von Stunning (Gewebe mit Lähmung des Metabolismus) und Hibernation (Gewebe im Winterschlaf) die Wiederaufnahme der Perfusion angezeigt, um die Rückkehr zur normalen Stoffwechsellage, und damit der Pumpfunktion des Herzens, zu erreichen. Des Weiteren ist die Darstellung und Verfolgung des Heilungsverlaufes wichtig, da ein verbesserter Heilungsprozess auf lange Sicht zu einer Wiedergewinnung der Pumpfunktion führen kann und mit einer verbesserten Prognose einhergeht [2–4].

Bisher existieren verschiedene klinische Verfahren zur Diagnose im chronischen, subakuten und akuten Infarkt. Die myokardiale, linksventrikuläre Wandbewegung kann mittels Echo-Kardiografie oder NMR-cine-Bildgebung vermessen werden. Durch Vergleich der Wandbewegung im Ruhezustand und unter Dobutamin-Streß kann infarziertes Gewebe von Gewebe im Stunning oder in Hibernation unterschieden werden [5]. Dies ist unter Umständen mit Streß für den Patienten verbunden. Eine weitere diagnostische Modalität stellt die Methode des Delayed-Hyperenhancement (oder: Late Enhancement) dar

[6–8]. Bei dieser Methode wird ausgenutzt, dass Kinetik<sup>1</sup> und Verteilungsvolumen eines exogenen,  $T_1$ -verkürzenden Kontrastmittels im Infarkt Unterschiede zeigen gegenüber gesundem Gewebe. Delayed-Hyperenhancement ermöglicht eine gut aufgelöste Darstellung des Infarkts und einen guten Kontrast zum gesunden Gewebe, erlaubt allerdings keine weitere Differenzierung zwischen gesundem Gewebe und devitalem, aber nicht infarziertem Gewebe.

In diesem Zusammenhang könnte die  $^{23}\text{Na}$ -NMR-Bildgebung eine wichtige Rolle spielen. Die intra- und extrazelluläre Natriumkonzentration zeigt während Ischämie [9–12], im Infarkt [13] und in der Heilungsphase [14–16] einen charakteristischen Verlauf; Natrium ist damit ein sehr spezifischer Marker für die Vitalität des Gewebes.  $^{23}\text{Na}$ , das einzig natürlich vorkommende Natrium-Isotop, ist NMR-sensitiv und hat von den Zellelektrolyten das höchste gyromagnetische Verhältnis. Die Natriumbildgebung am Herzen wurde erstmals von DeLayre et al. am isolierten, Puffer-perfundierten Herzen durchgeführt [17]. Erste *in-vivo*-Bilder am Katzenhirn wurden von Hilal et al. veröffentlicht [18], während die  $^{23}\text{Na}$ -NMR-Bildgebung am Menschen 1988 von Ra et al. realisiert wurde [19]. 1997 wurde von Kim et al. gezeigt, dass der Infarkt sich in  $^{23}\text{Na}$ -Bildern gut vom gesunden Gewebe kontrastiert [20]; später demonstrierten Kim et al. und Horn et al., dass die Infarktgröße mit hyperintensiven Arealen im  $^{23}\text{Na}$ -Bild korreliert [14, 21].

Verglichen mit Protonen ist die Natriumkonzentration *in-vivo* einen Faktor 2000 niedriger. Das resultiert in einem entsprechend niedrigeren Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) bei gleicher Feldstärke, gleicher räumlicher Auflösung und Messdauer. Des Weiteren relaxiert ein Teil des  $^{23}\text{Na}$ -NMR-Signals sehr schnell und ist daher für Sequenzen mit einer entsprechend langen Echozeit nicht mehr sichtbar [22].

Die  $^{23}\text{Na}$ -NMR-Bildgebung kann ihre Vorteile gegenüber anderen bildgebenden Verfahren vor allem dann zur Geltung bringen, wenn es gelingt, intra- und extrazelluläres Natrium getrennt abzubilden. Das ist bisher auf eindeutige Weise nur mit Hilfe sogenannter Shift-Reagenzien möglich. Bisher verfügbare Shiftreagenzien wirken jedoch toxisch und sind daher für den Einsatz *in-vivo* nicht geeignet. Dennoch sind Shiftreagenzien ein probates Mittel zur Validierung anderer Techniken und für *in-vitro*-Studien. Eine weitere Methode zur Trennung des intra- und extrazellulären Natriums beruht auf den Spin-3/2-Eigenschaften des  $^{23}\text{Na}$ . Als quadrupolarer Kern tritt  $^{23}\text{Na}$  in Wechselwirkung mit Makromolekülen in seiner Umgebung. Im Intrazellularraum führt die quadrupolare Wechselwirkung zu biexponentieller Relaxation und zur Anregung von

---

<sup>1</sup>Zeitlicher Verlauf der Konzentration

Mehrquantenkohärenzen, während der größte Teil des extrazellulären Natriums monoexponentiell relaxiert. Mehrquantenfilter nutzen das aus und können mit der NMR-Bildgebung kombiniert werden [23–25]. Problem dieser Methoden ist ihr niedriges SNR und die Kontamination des nominell intrazellulären Signals durch extrazelluläre Beiträge.

Die  $^{23}\text{Na}$ -NMR-Bildgebung birgt also ein erhebliches Potential; ihre Umsetzung bringt aber auch Schwierigkeiten mit sich. Die vorliegende Arbeit befaßt sich daher mit Methoden der  $^{23}\text{Na}$ -NMR-Bildgebung. Die Arbeit ist eingeteilt in zwei thematische Blöcke. Im ersten Teil (Kapitel 6) wird eine Methode zur lokalisierten Messung des intra- und extrazellulären Natriumgehaltes und  $T_1$  vorgestellt. Sie wurde im Rahmen dieser Arbeit entwickelt und in einer Studie angewandt, in der der Verlauf des Natriumgehaltes und  $T_1$  in der Heilungsphase nach Myokardinfarkt untersucht wurde. Die Arbeit wurde von der DFG im Rahmen des Projektes HI 658/2-1 und 2-2 gefördert. Im zweiten Teil (Kapitel 7) wurde die Fragestellung bearbeitet, wie sich  $^{23}\text{Na}$  bei freier Präzession im stationären Zustand (steady-state free precession, SSFP) verhält. Diese Studie wurde größtenteils in [26] veröffentlicht. Die Ergebnisse sind für die Implementierung und Optimierung von  $^{23}\text{Na}$ -SSFP-Sequenzen von Bedeutung. Über das Grundlagenverständnis hinaus wurde untersucht, ob die Dynamik bei SSFP zur Messung des Gewebeanteils intra- bzw. extrazellulären Natriums genutzt werden kann. Beiden Teilen gehen einige Kapitel voraus, die die wichtigsten Grundlagen zusammenfassen (Kapitel 2 bis 4) und einen Überblick über die verwendeten Materialien und Methoden geben (Kapitel 5).

# Kapitel 2

## Grundlagen der Kernspinresonanz

### 2.1 Allgemeine physikalische Grundlagen

#### 2.1.1 Kernspins im Magnetfeld

Atomkerne besitzen zusätzlich zu Translation und Rotation einen weiteren Freiheitsgrad, den Kernspin. Formal ist der Kernspin ein quantenmechanischer Drehimpuls, repräsentiert durch den Drehimpulsoperator  $\mathbf{I} = (I_x, I_y, I_z)$ . Er ist durch die Spinquantenzahl  $I$  charakterisiert, die halbzahlige Werte annehmen kann. Mit dem Kernspin ist ein magnetisches Moment verknüpft; beide hängen über die Beziehung

$$\boldsymbol{\mu} = \gamma \mathbf{I} \tag{2.1}$$

zusammen. Hier ist  $\gamma$  das gyromagnetische Verhältnis, eine Größe, die für das jeweilige Isotop spezifisch ist. Der Hamiltonoperator eines Kernspins in einem Magnetfeld der Flußdichte  $\mathbf{B}_0 = (0, 0, B_0)$  lautet

$$H = -\hbar \mathbf{I} \cdot \mathbf{B}_0 = -\hbar I_z B_0. \tag{2.2}$$

Zur Beschreibung dieses Systems verwendet man die Basis  $\{H, \mathbf{I}^2, I_z\}$ ; deren Eigenwerte sind gegeben durch

$$\langle H \rangle = -m\hbar\gamma B_0 \quad (2.3)$$

$$\langle I^2 \rangle = \hbar^2 I(I+1) \quad (2.4)$$

$$\langle I_z \rangle = m\hbar \quad (2.5)$$

$$m = -I, -I+1, \dots, I-1, I. \quad (2.6)$$

Entsprechend den  $2I+1$  Werten, die die magnetische Quantenzahl  $m$  annehmen kann, findet eine Energieaufspaltung durch das Magnetfeld in  $2I+1$  Energieniveaus statt. Der Erwartungswert  $\langle I \rangle$  des Spinoperators kann als Vektor dargestellt werden. Die Lösung der zeitabhängigen Schrödingergleichung ergibt, dass  $\langle I \rangle$  eine Präzessionsbewegung um die z-Achse ausführt; Präzessionsfrequenz ist die Larmorfrequenz

$$\omega_0 = \gamma B_0. \quad (2.7)$$

In einer makroskopischen Probe, die  $N$  Spins enthalten soll, verteilen sich die Spins im thermischen Gleichgewicht auf die Energieniveaus gemäß der Boltzmann-Statistik. Durch die stärkere Besetzung von Niveaus niedrigerer Energie entsteht eine resultierende, makroskopische Magnetisierung  $M_0$  der Probe in Richtung der Feldlongitudinalen:

$$M_0 = \frac{N\gamma^2\hbar^2 I(I+1)B_0}{3kT}. \quad (2.8)$$

Senkrecht zum Magnetfeld, in der Transversalebene, ist die resultierende Magnetisierung null.

Betrachten wir nun die Effekte bei Anlegen eines zusätzlichen, in der Transversalebene rotierenden Magnetfeldes  $\mathbf{B}_1(t) = (\hat{B}_1 \cos(\omega t), \hat{B}_1 \sin(\omega t), 0)$ . Der Hamilton-Operator in diesem System lautet

$$H = -\omega_0 I_z - \omega_1 I_x e^{i\omega t} \quad (2.9)$$

$$\text{mit } \omega_1 = \gamma B_1 \quad (2.10)$$

Zur besseren Anschaulichkeit führt man eine Transformation in ein Bezugssystem durch, das mit der Frequenz des rotierenden Magnetfeldes um die z-Achse rotiert; seine

Koordinaten seien  $x' = x \cos(\omega t)$ ,  $y' = y \sin(\omega t)$  und  $z' = z$ . Der Hamilton-Operator im rotierenden Bezugssystem lautet

$$H' = -(\omega - \omega_0)I_z - \omega_1 I_x \quad (2.11)$$

Analog zu der durch Gl. 2.2 beschriebenen Situation führt auch hier der Erwartungswert des Spinoperators im rotierenden Bezugssystem eine Präzessionsbewegung aus. Präzessionsachse bzw. -frequenz sind gegeben durch

$$\boldsymbol{\Omega}' = (\omega_1, 0, \omega_0 - \omega)^T \quad \text{und} \quad (2.12)$$

$$\omega_{eff} = \sqrt{\omega_1^2 + (\omega - \omega_0)^2}. \quad (2.13)$$

Ist  $\omega$  sehr verschieden von  $\omega_0$ , liegt die Präzessionsachse  $\boldsymbol{\Omega}'$  praktisch auf der  $z'$ -Achse, und es tritt kein Effekt auf. Im Resonanzfall ( $\omega = \omega_0$ ) dagegen fallen Präzessionsachse  $\boldsymbol{\Omega}'$  und die  $x'$ -Achse zusammen, und die Auswirkung der Präzession ist maximal. Dieser Effekt ist die Grundlage der Kernspinresonanz. Er bewirkt zum einen eine mit  $\omega_1$  oszillierende Umbesetzung der Energieniveaus; dadurch oszilliert auch die longitudinale Magnetisierung. Zum anderen wird die Gleichverteilung der quantenmechanischen Phase aufgehoben, also Kohärenz erzeugt. Diese äußert sich als makroskopisch messbare Transversalmagnetisierung, die in einer Empfangsspule eine Spannung, das NMR-Signal, induziert. Dieses Signal wird als freier Induktionszerfall (free induction decay, FID, Abb. 2.1) bezeichnet. In der NMR liegt  $\omega_0/(2\pi)$  üblicherweise in der Größenordnung von ca. 1 MHz bis 1 GHz, also im Bereich der Hochfrequenz (HF). Das hochfrequente Magnetfeld wird, je nach Typ des Experimentes, entweder dauerhaft (continuous wave, CW) oder gepulst eingestrahlt. Im letzteren Fall spricht man von HF-Pulsen zur Anregung des Systems. Ein HF-Puls ist durch sein zeitliches Profil  $\mathbf{B}_1(t)$  und den Anregungswinkel  $\alpha$  charakterisiert. Für einen on-resonanten Blockpuls der Dauer  $\tau$  ist der Anregungswinkel durch  $\alpha = \omega_1 \tau$  gegeben.

### 2.1.2 Relaxation

Relaxation beschreibt den Übergang des Systems von einem angeregten Zustand ins thermische Gleichgewicht. Verantwortlich dafür sind Wechselwirkungen der Spins mit

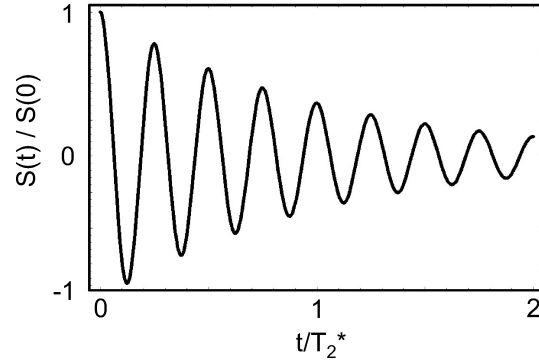


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des NMR-Signals (freier Induktionszerfall, FID).

dem Wärmebad, in dem sie sich befinden (Spin-Gitter-Relaxation) und der Spins untereinander (Spin-Spin-Relaxation). In diesem Kapitel findet sich eine phänomenologische Beschreibung der Relaxation; auf die Relaxation des  $^{23}\text{Na}$  wird in Kapitel 3 eingegangen.

Im einfachsten Fall erfolgt die Relaxation exponentiell mit einer Zeitkonstanten  $T_1$  für longitudinale und  $T_2$  für transversale Magnetisierung:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(t=0)e^{-t/T_2} \quad (2.14)$$

$$M_{\parallel}(t) = M_0 - (M_0 - M(t=0))e^{-t/T_1} \quad (2.15)$$

Makroskopische Proben weisen auf Grund räumlicher Inhomogenitäten des Magnetfeldes  $\mathbf{B}_0$  eine Verteilung  $\rho(\omega)$  der Resonanzfrequenz auf. Dies führt zu zusätzlicher Dephasierung der Spins. Die transversale Relaxation wird dann beschrieben durch

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-t/T_2} \int d\omega \rho(\omega) e^{i\omega t} \quad (2.16)$$

Für viele Betrachtungen kann  $\rho(\omega)$  durch eine Lorentzlinie angenähert werden, wodurch das Integral in Gl. 2.16 die Form  $e^{-t/T_2'}$  annimmt. Die transversale Relaxation läßt sich dann schreiben als

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-t/T_2}e^{-t/T_2'} := M_{xy}(0)e^{-t/T_2^*}, \text{ mit} \quad (2.17)$$

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}. \quad (2.18)$$

Die Annäherung durch eine Lorentzlinie erlaubt also eine einfache mathematische Beschreibung des NMR-Signalzerfalls; hier ist  $T_2^*$  die direkt beobachtbare transversale Relaxationszeit. Bei einer rein zufälligen Verteilung des  $B_0$ -Feldes in der Probe ist aber die phänomenologische Beschreibung durch eine Gaussverteilung,  $\rho(\omega) \propto \exp(-\omega^2/2\sigma^2)$ , plausibler (zentraler Grenzwertsatz). Der Zerfall der transversalen Magnetisierung schreibt sich dann als

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0)e^{-\sigma^2 t^2/2}e^{-t/T_2}. \quad (2.19)$$

Beide Modelle, Gauss und Lorentz, stellen nur eine grobe Vereinfachung dar, da die Verteilung der Resonanzfrequenz besonders von der mikro- und makroskopischen Geometrie der Probe abhängt. Sie eignen sich aber gut für allgemeine Betrachtungen (z.B. SNR) und dienen in der Praxis oft als Modellfunktion zum Anfitten von Daten.

### 2.1.3 Bloch-Gleichungen

Die Bloch-Gleichungen finden neben der NMR auch in der Festkörperphysik und in der Optik ihre Anwendung. In der NMR leisten sie eine phänomenologische Beschreibung der Dynamik eines Spin-Isochromates<sup>1</sup> [27–29]:

$$\begin{aligned} \frac{dM_x}{dt} &= \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_z - \frac{M_z - M_0}{T_1} \end{aligned} \quad (2.20)$$

---

<sup>1</sup>System, das aus  $N$  Spins besteht, die bezüglich der Resonanzfrequenz und der Relaxationszeiten identisch sind.



Die Magnetisierung gemischter Systeme, also von Systemen, die aus verschiedenen Isochromaten bestehen, berechnet sich durch Lösung der Bloch-Gleichungen für jedes einzelne Isochromat und anschließende Addition. Man kann zeigen, dass ohne Relaxation ( $T_1, T_2 \rightarrow \infty$ ) der Betrag des Magnetisierungsvektors konstant bleibt. Die Magnetfelder  $\mathbf{B}_0$  und  $\mathbf{B}_1$  bewirken also lediglich Drehungen des Magnetisierungsvektors im dreidimensionalen Raum. Relaxation dagegen bewirkt eine Änderung des Betrags der longitudinalen und transversalen Komponenten. Im mit der Larmorfrequenz rotierenden Bezugssystem läßt sich deshalb die Dynamik der Magnetisierung sehr anschaulich darstellen.

### 2.1.4 Verhalten der Magnetisierung bei kurzer Repetitionszeit

Das thermische Gleichgewicht stellt sich mit der charakteristischen Zeitkonstanten  $T_1$  ein. In der Praxis übliche Sequenzen strahlen die HF-Pulse in Intervallen TR (Repetitionszeit) ein, die wesentlich kürzer sind als  $T_1$ . Vor Anliegen eines HF-Pulses befindet sich das System dann nicht im thermischen Gleichgewicht. Genügt die NMR-Sequenz folgenden Bedingungen [30–34]:

- Die Zeit TR zwischen zwei HF-Pulsen ist konstant
- Der Anregungswinkel  $\alpha$  der HF-Pulse ist konstant
- Die Phase des n-ten HF-Pulses erfüllt folgende Bedingungen:  
 $\phi_n = a + bn + cn^2$  ( $a$ ,  $b$  und  $c$  sind frei wählbare reelle Konstanten)
- Die Netto-Dephasierung zwischen zwei HF-Pulsen ist konstant,

dann stellt sich nach einer gewissen Einschwingdauer, die ebenfalls in der Größenordnung von  $T_1$  liegt, ein stationärer Zustand (steady-state) ein. Das heißt, die Periodizität der NMR-Sequenz führt dazu, dass die makroskopische Magnetisierung auf einer festen Trajektorie (Attraktor) verläuft. Mitunter haben longitudinale und transversale Magnetisierung nach jeder Anregung bis auf einen Phasenfaktor den selben Wert<sup>2</sup>. In diesem Zusammenhang gibt es zwei grundsätzliche Klassen von Sequenzen, die im Folgenden dargestellt sind.

---

<sup>2</sup>Das entspricht dem Fixpunkt bzw. den Fixpunkten bei Poincaré-Schnitten.

### a) FLASH

FLASH (Fast Low Angle Shot, [35]) bezeichnet eine Klasse von Sequenzen, bei denen dafür gesorgt wird, dass die transversale Magnetisierung direkt vor der HF-Anregung vernachlässigbar klein ist (idealerweise null; die Netto-Dephasierung zwischen zwei HF-Pulsen ist also unendlich groß). Die Realisierung von FLASH geschieht in der Praxis durch die Verwendung kleiner Anregungswinkel [35], spezieller Zyklen der Pulsphase [36] und das Schalten eines so genannten Spoiler-Gradienten nach der Datenaufnahme, der verbleibende transversale Magnetisierung stark dephasiert [37, 38]. Befindet sich das System im stationären Zustand, ist die transversale Magnetisierung direkt nach der Anregung durch die Ernst-Formel [39] gegeben:

$$M_{xy} = M_0 \frac{1 - \exp(-TR/T_1)}{1 - \cos(\alpha) \exp(-TR/T_1)} \sin(\alpha). \quad (2.21)$$

Das Signal ist beim so genannten Ernst-Winkel,  $\alpha_E$ , maximal, für welchen gilt:

$$\cos(\alpha_E) = e^{-TR/T_1}. \quad (2.22)$$

### b) Freie Präzession im stationären Zustand (SSFP)

Die freie Präzession im stationären Zustand (SSFP) ist dadurch gekennzeichnet, dass direkt vor dem HF-Puls auch transversale Magnetisierung vorliegt. Direkt *nach* der Anregung ist die transversale Magnetisierung durch den Ausdruck

$$M_x = M_0(1 - e_1)((1 - e_2 \cos \beta) \sin \alpha)/d \quad (2.23)$$

$$M_y = M_0(1 - e_1)(e_2 \sin \alpha \sin \beta)/d \quad (2.24)$$

gegeben, wobei

$$d = (1 - e_1 \cos \alpha)(1 - e_2 \cos \beta) - (e_1 - \cos \alpha)(e_2 - \cos \beta)e_2 \quad (2.25)$$

$$e_1 = e^{-TR/T_1} \quad (2.26)$$

$$e_2 = e^{-TR/T_2}. \quad (2.27)$$

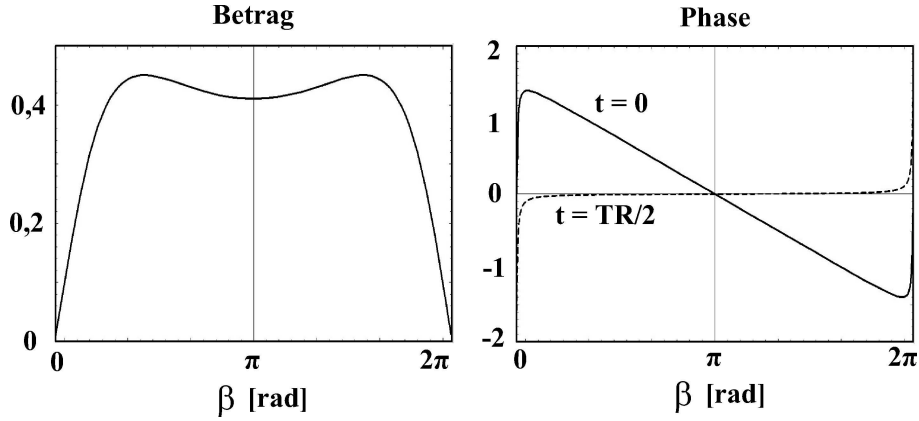


Abbildung 2.2: Betrag und Phase der Magnetisierung als Funktion des Präzessionswinkels  $\beta$  zwischen zwei Anregungspulsen. Parameter sind:  $\alpha = 60^\circ$ ,  $TR = 12 \text{ ms}$ ,  $T_1 = 1 \text{ s}$  und  $T_2 = 0,8 \text{ s}$ .

Dieser Ausdruck wurde erstmals in [40] hergeleitet. Betrag und Phase der Magnetisierung hängen in charakteristischer Weise von  $\beta$ , der Netto-Präzession zwischen zwei HF-Pulsen ab (Abb. 2.2). Diese kommt durch Offresonanzen ( $\omega$ ), durch das Phaseninkrement des HF-Pulses,  $\Delta\varphi$ , und die Dephasierung auf Grund von Bildgebungsgradienten (siehe Kapitel 2.2) zustande:

$$\beta = \Delta\varphi - \omega TR + \phi. \quad (2.28)$$

Im Fall  $\phi = 0$  spricht man von komplett rephasierter SSFP (completely balanced SSFP, cbSSFP). Aus Gl. 2.28 wird deutlich, dass die Breite der Verteilung der Resonanzfrequenz in der  $\beta$ -Domäne,  $\Delta\beta$ , mit  $TR$  skaliert.  $\Delta\beta$  hängt also ganz allgemein von Inhomogenitäten des  $B_0$ -Feldes und von  $TR$  ab. Für  $\Delta\beta \ll 2\pi$  und  $TR \ll T_2$  haben alle Isochromate zum Zeitpunkt  $t = TR/2$  die selbe Phase, unabhängig von der konkreten Verteilung der Resonanzfrequenz. Liegt  $\Delta\beta$  in der Größenordnung von  $2\pi$  oder darüber, findet nur noch teilweise Refokussierung statt. Das NMR-Signal hängt dann stark von der Form der Verteilung der Resonanzfrequenz, insbesondere auch ihres Medians, ab. Im Grenzfall  $\Delta\beta \rightarrow \infty$ , der in der Praxis durch ein relativ langes  $TR$  oder große Werte von  $\phi$  eintreten kann, liegt eine FLASH-Sequenz vor.

## 2.2 Grundlagen der NMR-Bildgebung

Das NMR-Signal kann dazu genutzt werden, räumliche Bilder einer Probe zu erstellen. In der NMR-Bildgebung (Magnetic Resonance Imaging, MRI ) kommen linear mit dem Ort in ihrer Stärke variierende Magnetfelder, so genannte Gradientenfelder, zum Einsatz:

$$\Gamma = \begin{pmatrix} \frac{\partial B_x}{\partial x} & \frac{\partial B_x}{\partial y} & \frac{\partial B_x}{\partial z} \\ \frac{\partial B_y}{\partial x} & \frac{\partial B_y}{\partial y} & \frac{\partial B_y}{\partial z} \\ \frac{\partial B_z}{\partial x} & \frac{\partial B_z}{\partial y} & \frac{\partial B_z}{\partial z} \end{pmatrix} \quad (2.29)$$

Durch Anlegen der Gradientenfelder wird die Resonanzfrequenz eine Funktion des Ortes:

$$\omega_0(\mathbf{r}) = \gamma \mathbf{B}(\mathbf{r}). \quad (2.30)$$

Für die Lokalisation spielen nur diejenigen Terme in Gl. 2.29 eine Rolle, die  $B_z$  enthalten.<sup>3</sup> Für sie gelten folgende Abkürzungen:

$$G_x = \frac{\partial B_z}{\partial x}, \quad G_y = \frac{\partial B_z}{\partial y} \quad \text{und} \quad G_z = \frac{\partial B_z}{\partial z}. \quad (2.31)$$

Gradientenfelder können auf unterschiedliche Weise zur Ortskodierung genutzt werden; man unterscheidet zwischen Schichtselektion, Frequenzkodierung und Phasenkodierung. Die letzten beiden Methoden lassen sich gut durch das Konzept des k-Raumes verstehen.

---

<sup>3</sup>Es ist zwar physikalisch nicht möglich,  $\partial B_z/\partial x$ ,  $\partial B_z/\partial y$  und  $\partial B_z/\partial z$  verschieden von null zu wählen, ohne dass andere Matrixelemente in Gl. 2.29 auch verschieden von null sind. Das ergibt sich aus  $\nabla \cdot \mathbf{B} = 0$  und  $\nabla \times \mathbf{B} = \mathbf{0}$  (keine Stromdichte, keine zeitlich variablen E-Felder). In der Praxis können aber die Terme, die  $B_x$  und  $B_y$  enthalten, vernachlässigt werden, da die magnetischen Flußdichten, die dabei auftreten, klein gegenüber  $B_0$  sind.

### 2.2.1 Schichtselektion

Zur Schichtselektion wird gleichzeitig zum HF-Puls ein Gradient der Stärke  $G_s$  in Richtung der Flächennormalen der auszuwählenden Schicht geschaltet. Da der HF-Puls eine endliche Bandbreite  $\Delta\omega$  in der Frequenzdomäne besitzt, werden nur Spins in einem Bereich  $\Delta\omega$  um die Resonanzfrequenz angeregt. Das entspricht im Ortsraum einer Schicht der Dicke  $\Delta z = \Delta\omega/\gamma G_s$ . Das genaue Anregungsprofil in Richtung senkrecht zur Schicht hängt vom zeitlichen Profil  $B_1(t)$  des HF-Pulses ab. Für kleine Anregungswinkel ( $\alpha < 10^\circ$ ) ist das Schichtprofil in guter Näherung durch die Fourier-Transformierte des Pulsprofils gegeben. Die Position der Schicht in Richtung der Flächennormalen ist durch die Frequenz festgelegt, mit der der HF-Puls eingestrahlt wird. Die Selektion eines Voxels<sup>4</sup> kann durch sukzessive Schichtanregung in unterschiedlichen Raumrichtungen realisiert werden.

### 2.2.2 k-Raum

Das Konzept des k-Raumes ist für die NMR-Bildgebung von zentraler Bedeutung. Betrachten wir eine Probe im Magneten, in der durch einen HF-Puls transversale Magnetisierung erzeugt worden ist. Schaltet man einen Gradienten  $\mathbf{G}$ , rotiert die Magnetisierung am Ort  $\mathbf{r}$  mit der Frequenz  $\omega_0 + \gamma\mathbf{G}\mathbf{r}$ . Das Gesamtsignal aus der Probe mit einer räumlichen Verteilung der Spindichte  $I(\mathbf{r})$  ist dann

$$S(t) = \int d^3r I(\mathbf{r}) e^{i\gamma\mathbf{G}\mathbf{r}t}. \quad (2.32)$$

In dieser Formel wurden der Einfachheit halber Relaxation und räumliche Inhomogenität des  $B_0$ -Feldes nicht berücksichtigt. Setzt man

$$\gamma\mathbf{G}t = \mathbf{k} \quad (2.33)$$

und setzt dies in Gl. 2.32 ein, wird deutlich, dass das Signal bis auf Konstanten durch die Fourier-Transformierte der Spindichte gegeben ist:

---

<sup>4</sup>Voxel = Volumen-Pixel, ein NMR-Bild ist aus Voxeln aufgebaut; auch räumlich begrenzter, oft annähernd quaderförmiger Bereich der Probe.

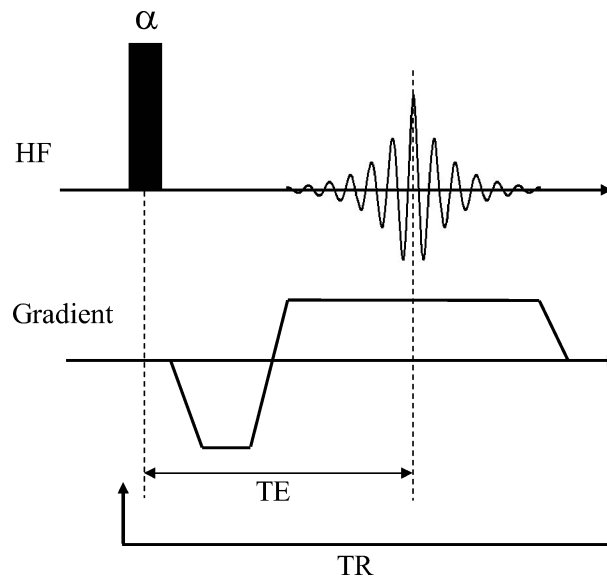


Abbildung 2.3: Das Gradientenecho, eine Variante der Frequenzkodierung.

$$S(t) = \int d^3r \rho(\mathbf{r}) e^{i\mathbf{k}\mathbf{r}}. \quad (2.34)$$

Kennt man das NMR-Signal in einem genügend großen und ausreichend dicht abgetasteten Bereich des  $k$ -Raumes, kann durch inverse Fourier-Transformation ein räumliches Bild der Probe rekonstruiert werden. Durch geeignetes Schalten der Gradienten (s.u.) kann der  $k$ -Raum durchlaufen und das Signal gemessen werden; für zeitlich variable Gradienten wird Gl. 2.33 zu

$$\mathbf{k}(t) = \gamma \int_0^t dt' \mathbf{G}(t'). \quad (2.35)$$

### 2.2.3 Frequenzkodierung

Die Frequenz- oder Lesekodierung zeichnet sich dadurch aus, dass der  $k$ -Raum *während* der Datenaufnahme durchlaufen wird. Eine einfache und häufig verwendete Variante der Frequenzkodierung ist in Abb. 2.3 gezeigt. Nach dem Anregungspuls wird zunächst ein negativer Gradient geschaltet, der  $k$ -Raum wird also in negative Richtung durchlaufen. Nach einer Zeit  $t_1$  wird die Polarität des Gradienten umgekehrt; dadurch wechselt

die Trajektorie im  $k$ -Raum die Richtung. Zu diesem Zeitpunkt wird mit der Datenaufnahme begonnen. Der Lesegradient bleibt an, bis die Zeile im  $k$ -Raum durchlaufen worden ist. Zum Zeitpunkt  $t = TE$  befindet sich das System an der Stelle  $k = 0$ , und ein Echo, das so genannte Gradienten-Echo (GE) tritt auf. Die Intensität des Echos fällt mit  $e^{-TE/T_2^*}$  ab.

### 2.2.4 Phasenkodierung

Bei der Bildgebung mittels Phasenkodierung wird *vor* der Datenaufnahme ein Gradientenpuls geschaltet. Dadurch wird der transversalen Magnetisierung am Ort  $\mathbf{r}$  eine Phase  $\varphi(\mathbf{k}, \mathbf{r}) = \mathbf{k}\mathbf{r}$  aufgeprägt. Der  $k$ -Raum wird durch Schalten unterschiedlich starker oder langer Gradientenpulse durchlaufen. Ein wichtiger Unterschied zur Frequenzkodierung ist, dass durch Phasenkodierung immer nur ein Punkt im  $k$ -Raum angesteuert und ausgelesen wird, während bei der Frequenzkodierung zeilenweise, im allgemeinen Fall entlang einer Trajektorie, ausgelesen wird.

Vorraussetzung für die artefaktfreie Lokalisation mittels Schicht- und Lesekodierung ist, dass die Resonanzfrequenz in der Probe eine ausreichend schmale Verteilung  $\rho(\omega)$  aufweist. Die Bildgebung mittels Phasenkodierung dagegen ist darauf nicht empfindlich, da die Kodierung im  $k$ -Raum *vor* der Aufnahme des Signals erfolgt.

### 2.2.5 Abbildungseigenschaften der Fourier-NMR-Bildgebung

Zur Herleitung der Abbildungseigenschaften kann man das NMR-Signal schreiben als Produkt der Fourier-Transformierten der Spindichte,  $\tilde{I}(\mathbf{k})$ , und der Abtastfunktion  $\xi(\mathbf{k})$  des Experimentes :

$$S(\mathbf{k}) = \xi(\mathbf{k}) \cdot \tilde{I}(\mathbf{k}). \quad (2.36)$$

Die Abtastfunktion ergibt sich daraus, dass der  $k$ -Raum nur an diskreten Stellen und nur in einem endlichen Bereich abgetastet werden kann. Formal können in der Abtastfunktion auch die Form des NMR-Signales, also Effekte durch Relaxation und Offresonanzen, mit berücksichtigt werden. Das NMR-Bild  $P(\mathbf{r})$  wird durch Fourier-Transformation des Signals  $S(\mathbf{k})$  rekonstruiert. Die Multiplikation in Gl 2.36 wird dadurch zur Faltung:

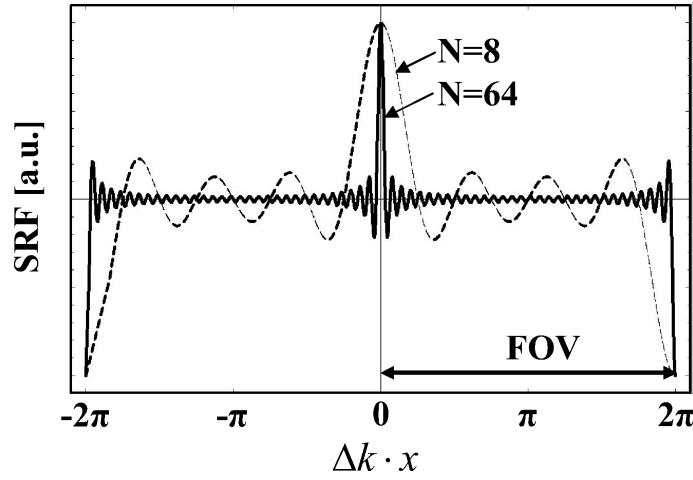


Abbildung 2.4: SRF bei äquidistanter Abtastung im  $k$ -Raum ( $N=8$  bzw. 64 Abtastpunkte mit Abstand  $\Delta k = k_{max}/N$ ).

$$P(\mathbf{r}) = F\{S(\mathbf{k})\} = F\{\xi(\mathbf{k})\} \otimes F\{\tilde{I}(\mathbf{k})\}. \quad (2.37)$$

Die Fourier-Transformierte der Abtastfunktion,  $F\{\xi(k)\}$ , nennt man die räumliche Antwortfunktion oder engl. Spatial Response Function (SRF). Die SRF gibt den räumlichen Ursprung der Signalanteile in einem Voxel an und ist damit ein Maß für die Lokalisation einer Bildgebungsmethode. Im Idealfall ist sie durch die Diracsche Deltafunktion gegeben. Je schmaler die SRF und je geringer die Ausprägung der Seitenbanden, desto besser ist im allgemeinen die Lokalisation.

In einem einfachen, eindimensionalen Experiment wird der  $k$ -Raum an  $N_x$  diskreten, äquidistant verteilten Stellen in einem Bereich  $-k_{max}/2$  bis  $k_{max}/2$  abgetastet. Die SRF nimmt dann folgende Form an:

$$SRF(x) = e^{-i\Delta kx/2} \frac{\sin(N\Delta kx/2)}{\sin(\Delta kx/2)}. \quad (2.38)$$

Ihr Verlauf ist in Abb. 2.4 dargestellt. Die SRF ist periodisch auf einer Länge  $2L$ ,  $L = 2\pi/\Delta k$ . Befinden sich Teile des Objektes im Bereich der Seitenmaxima, erscheinen diese in der Bildmitte eingefaltet und überlagern das dortige Signal. Um dieses Artefakt



zu vermeiden, muß die Länge  $L$ , das sogenannte Field of View (FOV) genügend groß gewählt werden; es gilt:

$$FOV = \frac{2\pi}{\Delta k}. \quad (2.39)$$

Die nominelle Auflösung des Bildes ist dann durch

$$\Delta x = \frac{FOV}{N_x} = \frac{2\pi}{k_{max}} \quad (2.40)$$

bestimmt. Für die Qualität der Lokalisation ist allerdings der genaue Verlauf der SRF von Bedeutung. In diesem Beispiel entspricht die nominelle Auflösung ca. dem Abstand der mittleren beiden Nulldurchgänge der SRF. Die Seitenbanden führen zu Signalbeiträgen, die von Bereichen außerhalb des Voxels stammen. An Stellen in der Probe, an denen die Spindichte Sprünge aufweist, sind sie als wellenartige Artefakte, so genanntes Gibbs-Ringing zu sehen.

### 2.2.6 Chemical Shift Imaging

Chemical Shift Imaging (CSI [41, 42]) bezeichnet Methoden, die zusätzlich zur räumlichen noch spektrale Information liefern. Konventionelles, dreidimensionales CSI wird durch Schalten von Phasenkodier-Gradienten in allen drei Raumrichtungen realisiert. Die minimale Dauer zur Aufnahme eines Datensatzes ist dadurch im Vergleich zur zeilenweisen Aufnahme relativ lang. Es existieren auch CSI-Methoden, die auf Kosten spektraler Information bzw. der Sensitivität (SNR pro Messzeit) mit einer kürzeren minimalen Messdauer auskommen [43]. Diese kommen aber nicht in Betracht, wenn das SNR die hauptsächliche Limitation einer Anwendung darstellt. CSI hat den Vorteil, dass die spektralen Bereiche, die zur Bildrekonstruktion verwendet werden, noch nach der Aufnahme ausgewählt werden können. Das kann sich auch als SNR-Vorteil äußern, da die spektrale Bandbreite pro Voxel unabhängig von der räumlichen Auflösung eingestellt werden kann. Des weiteren hängen die Lokalisationseigenschaften nicht vom zeitlichen Verlauf des NMR-Signals ab; das ist besonders für Proben mit kurzen transversalen Relaxationszeiten von Bedeutung. Die NMR-Sequenz des konventionellen CSI ist in Abb. 2.5 skizziert.

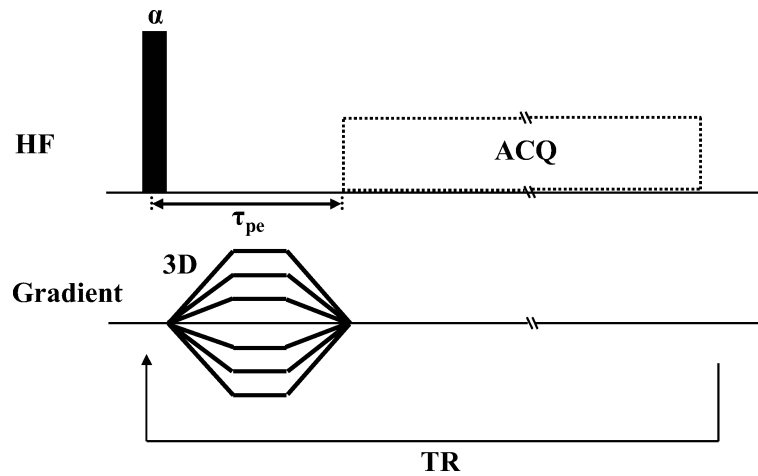


Abbildung 2.5: CSI-Sequenz.  $\tau_{pe}$  ist die Phasenkodierzeit, analog zur Echozeit TE beim Gradientenecho (Abb. 2.3).

Bedingt durch die relativ lange Messzeit und die große Datenmenge wählt man beim CSI kleine Matrixgrößen. Das führt bei kartesischer, uniform gewichteter Abtastung des  $k$ -Raumes (uniform weighted CSI, UWCSI) zu stark ausgeprägten Seitenbanden der SRF und damit zu einer schlechten Lokalisation [44]. Eine Möglichkeit zur Verbesserung der Lokalisation ist die Apodisation, also die nachträgliche Multiplikation der  $k$ -Raum-Daten mit einer in etwa glockenförmigen, bei  $\mathbf{k} = \mathbf{0}$  zentrierten Funktion. Dies führt zu einer SRF, die sich durch geringer ausgeprägte Seitenbanden auszeichnet. Nachteil ist, dass mit der Apodisation ein Verlust an SNR einhergeht [44]. Dies lässt sich aber vermeiden, wenn die Wichtung der Daten schon bei deren Akquisition durchgeführt wird. Dazu existieren zwei Ansätze: Akkumulations-Wichtung und Dichte-Wichtung.

### a) AWCSI

Bei akkumulations-gewichtetem CSI (accumulation weighted CSI, AWCSI [45]) werden die Messpunkte im  $k$ -Raum wie bei UWCSI auf einem kartesischen Gitter mit  $N_x \times N_y \times N_z$  Gitterpunkten verteilt. Das Signal wird aber an unterschiedlichen Stellen des Gitters unterschiedlich oft akkumuliert<sup>5</sup>. Mareci und Brooker [45] verwendeten zur Wichtung eine Hanning-Funktion

<sup>5</sup>Ein ähnlicher Effekt lässt sich durch entsprechende Variation des Flipwinkels erzielen [46].

$$h(k) = \frac{\beta}{2} \left( 1 + \cos \left( \frac{k\Delta r}{\alpha} \right) \right) \quad (2.41)$$

Damit wird die Anzahl der Aufnahmen als Funktion der Position im k-Raum

$$NA(\mathbf{k}) = \begin{cases} \text{round} \left( \frac{NA(\mathbf{k}=\mathbf{0})}{2} \left( 1 + \cos(\pi\tilde{k}) \right) \right) & 0 \leq \tilde{k} \leq 1 \\ 0 & \tilde{k} > 1 \end{cases} \quad (2.42)$$

$$\text{mit } \tilde{k} = \sqrt{\left( \frac{k_x}{\hat{k}_x} \right)^2 + \left( \frac{k_y}{\hat{k}_y} \right)^2 + \left( \frac{k_z}{\hat{k}_z} \right)^2}. \quad (2.43)$$

Die Funktion  $\text{round}()$  symbolisiert hier die Rundung zur nächsten ganzen Zahl —  $NA(\mathbf{k})$  kann nur diskrete Werte annehmen. Ein Beispiel einer Wichtungsmatrix findet sich in Abb. 6.5 (S. 53). Die tatsächliche Form (Gl. 2.42) kommt der gewünschten Form der Wichtungsfunktion (Gl. 2.41) umso näher, je größer das Verhältnis der Gesamtanzahl der Phasenkodierschritte,  $NA_{tot} = \sum_{\mathbf{k}} NA(\mathbf{k})$ , zur Anzahl der Gitterpunkte ist. Bei ausreichend großem  $NA_{tot}$  ist die nominelle Auflösung durch

$$\Delta x = \frac{\alpha\pi}{\hat{k}_x}, \quad \Delta y = \frac{\alpha\pi}{\hat{k}_y} \quad \text{und} \quad \Delta z = \frac{\alpha\pi}{\hat{k}_z} \quad (2.44)$$

gegeben. Sie entspricht der 64%-Linienbreite der SRF. Die Konstante  $\alpha$  hängt von der Dimensionalität des Experiments ab,  $\alpha = 1.78(1.71)$  für 3D-(2D)-Experimente. Sie ist so gewählt, dass die Volumina bzw. Flächen der SRF von UWCSI und AWCSI innerhalb des 64%-Limits identisch sind [44]. Das FOV ist wie bei UWCSI durch

$$\text{FOV}_x = \frac{2\pi}{\Delta k_x}, \quad \text{FOV}_y = \frac{2\pi}{\Delta k_y} \quad \text{und} \quad \text{FOV}_z = \frac{2\pi}{\Delta k_z} \quad (2.45)$$

bestimmt. Vergleicht man AWCSI mit UWCSI bei gleicher räumlicher Auflösung und gleichem  $NA_{tot}$ , so hat bei einem AWCSI-Experiment die SRF wesentlich schwächer ausgeprägte Seitenbanden, das FOV ist aber um den Faktor  $1/\alpha$  kleiner.

**b) DWCSI**

Bei der k-Raum-Abtastung mittels dichtegewichtetem CSI (density weighted CSI, DW-CSI) ist die lokale Dichte der Messpunkte nicht mehr konstant, sondern eine Funktion der Position im k-Raum. Auch hier wird oft eine Hanning-Funktion zur Wichtung verwendet. Die dichtegewichtete Abtastung des k-Raumes geht auf Adalsteinsson et al. zurück [47]; für konventionelles CSI wurde sie von Greiser et al. realisiert [48, 49]. Ein wichtiges Ergebnis ist, dass bei gleicher nomineller räumlicher Auflösung und gleichem  $NA_{tot}$  das FOV bei der Bildgebung mit DWCSI größer ist als mit AWCSI. Genauer formuliert ist bei DWCSI der Artefaktgehalt durch weit entfernte Bereiche der Probe geringer als bei AWCSI. Dadurch wiegt DWCSI den Nachteil des AWCSI gegenüber UWCSI, nämlich das geringere FOV, auf, hat aber den Vorteil einer SRF mit deutlich reduzierten Seitenbanden.

# Kapitel 3

## NMR-Eigenschaften von $^{23}\text{Na}$

$^{23}\text{Na}$ , das einzige natürlich vorkommende Natrium-Isotop, ist ein Spin-3/2-Kern. Sein gyromagnetisches Verhältnis  $\gamma$  ist mit 11.080 MHz/T um einen Faktor 3.8 geringer als das des Protons. Der Kern weist dipolare und quadrupolare Wechselwirkungen auf; die quadrupolare Wechselwirkung dominiert in Lösung und ist die Ursache einiger Effekte, die eine quantenmechanische Beschreibung erfordern.

### 3.1 Quantenmechanische Beschreibung

Die Beschreibung der Dynamik von  $^{23}\text{Na}$  erfolgt mit Hilfe des Dichteoperator - Formalismus; eine gute Zusammenfassung findet sich in [50]. Aus praktischen Gründen wird in dieser Arbeit die Darstellungsweise der sphärischen Tensoroperatoren  $\hat{T}_{lm}$  gewählt (Multipolbasis [51]). In dieser Basis wird der Dichteoperator

$$\sigma = \sum_{l=0}^3 \sum_{m=-l}^l c_{lm} \hat{T}_{lm}. \quad (3.1)$$

Die  $\hat{T}_{lm}$ -Operatoren sind orthonormal und haben die selbe Symmetrie unter Drehung des Koordinatensystems wie die Kugelflächenfunktionen  $Y_{lm}$ . Ihre physikalische Bedeutung ist:

$\hat{T}_{00}$	Durchschnitts-Population
$\hat{T}_{10}$	Longitudinale Magnetisierung, Zeeman-Wechselwirkung
$\hat{T}_{1\pm 1}$	transversale Magnetisierung, Wechselwirkung mit dem $B_1$ -Feld
$\hat{T}_{20}$	quadrupolare Polarisation und Wechselwirkung
$\hat{T}_{2\pm 1}$	Einquantenkohärenz zweiter Ordnung
$\hat{T}_{2\pm 2}$	Doppelquantenkohärenz zweiter Ordnung
$\hat{T}_{30}$	Oktopolare Polarisation
$\hat{T}_{3\pm 1}$	Einquantenkohärenz dritter Ordnung
$\hat{T}_{3\pm 2}$	Doppelquantenkohärenz dritter Ordnung
$\hat{T}_{3\pm 3}$	Tripelquantenkohärenz.

Die symmetrischen (s) und antisymmetrischen (a) Kombinationen sind wie folgt definiert [51]:

$$\hat{T}_{lm}(s) = \frac{1}{\sqrt{2}}(\hat{T}_{l,-m} + \hat{T}_{lm}) \quad (3.2)$$

$$\hat{T}_{lm}(a) = \frac{1}{\sqrt{2}}(\hat{T}_{l,-m} - \hat{T}_{lm}), \quad (3.3)$$

mit

$$\begin{aligned} 0 &\leq l \leq 3, \\ 0 &\leq m \leq l. \end{aligned} \quad (3.4)$$

$\hat{T}_{11}(a)$  entspricht der x- und  $\hat{T}_{11}(s)$  der negativen y-Magnetisierung; nur diese beiden sind observabel.  $\hat{T}_{21}(s)$  und  $\hat{T}_{21}(a)$  sowie  $\hat{T}_{31}(s)$  und  $\hat{T}_{31}(a)$  sind zwar nicht direkt observabel, entwickeln sich jedoch durch quadrupolare Relaxation in observables  $\hat{T}_{11}(s)$  bzw.  $\hat{T}_{11}(a)$  (s.u.). Da die  $\hat{T}_{lm}(a)$  rein reelle und die  $\hat{T}_{lm}(s)$  rein imaginäre Größen sind, können sie in der komplexen Größe

$$\hat{T}_{lm}(s, a) = \hat{T}_{lm}(s) + \hat{T}_{lm}(a) = \sqrt{2} \hat{T}_{l,-m} \quad (3.5)$$

zusammengefaßt werden. Es hängt von der konkreten Problemstellung ab, ob es geschickter ist, zur Darstellung den Satz  $\{\hat{T}_{lm}(s), \hat{T}_{lm}(a)\}$  oder  $\{\hat{T}_{lm}, \hat{T}_{l-m}\}$  zu verwenden.

Für den Satz  $\{\hat{T}_{lm}(s), \hat{T}_{lm}(a)\}$  spricht, dass das Spektrometer die Daten als Real- und Imaginärteil abspeichert, was  $\hat{T}_{11}(a)$  bzw.  $\hat{T}_{11}(s)$  entspricht, und dass die Wechselwirkung durch einen HF-Puls kürzer dargestellt werden kann. Deshalb wurde weitgehend dieser Satz verwendet. Phase und (bis auf Konstanten) Betrag des NMR-Signals sind durch negative Phase und Betrag von  $\hat{T}_{11}(s, a)$  gegeben.

Die folgende Darstellung erfolgt in einem mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$  rotierenden Bezugssystem. Es wird der Spin-Hamilton-Operator für ein  $\text{Na}^+$ -Ion in Lösung betrachtet. Dieser setzt sich aus einem statischen ( $H_S$ ) und einem zeitlich fluktuierenden Anteil ( $H_{QF}$ ) zusammen:

$$H = H_S + H_{QF}. \quad (3.6)$$

Der statische Anteil läßt sich weiter in drei Anteile zerlegen, den Anteil der Zeeman-Wechselwirkung ( $H_Z$ ), den Anteil auf Grund der Wechselwirkung mit dem Hochfrequenzfeld ( $H_{HF}$ ) und den Anteil, der die statische quadrupolare Wechselwirkung repräsentiert ( $H_Q$ ):

$$H_S = H_Z + H_{HF} + H_Q \quad (3.7)$$

Der fluktuierende Anteil hat folgende Gestalt [50, 52]:

$$H_{QF}(t) = C_Q \sum_m = -2^2(-1)^m T_{2m} \exp(im\omega_0 t) [F_{2,-m}(t) - \langle F_{2,-m} \rangle] \quad (3.8)$$

Hier ist  $C_Q = eQ/(\hbar\sqrt{6})$ , wobei Q das Quadrupolmoment des Kernes ist.  $F_{2,m}$  sind die Komponenten des Tensors des elektrischen Feldgradienten in sphärischer Darstellung (nachzulesen z.B. in [50]).

Die zeitliche Entwicklung des Dichteoperators ist gegeben durch

$$\frac{d\sigma}{dt} = -i[H_S, \sigma] - f(\sigma, H_{QF}) \quad (3.9)$$

Die Relaxationsfunktion  $f(\sigma)$  ist durch den fluktuierenden Anteil bedingt; eine Herleitung findet sich in [50, 52].

Auf Grund der linearen Natur des Dichteoperator-Formalismus kann jede Wechselwirkung als Matrixoperation dargestellt werden. Dies ist insbesondere für eine Implementierung des Formalismus als Computerprogramm von praktischem Nutzen. Hierzu wird der Dichteoperator  $\sigma$  als Vektor geschrieben:

$$\begin{aligned} \sigma = & \{ \hat{T}_{10}, \hat{T}_{11}(s), \hat{T}_{11}(a), \\ & \hat{T}_{20}, \hat{T}_{21}(s), \hat{T}_{21}(a), \hat{T}_{22}(s), \hat{T}_{22}(a), \\ & \hat{T}_{30}, \hat{T}_{31}(s), \hat{T}_{31}(a), \hat{T}_{32}(s), \hat{T}_{32}(a), \hat{T}_{33}(s), \hat{T}_{33}(a) \}^T. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Operationen am System haben folgende Gestalt:

$\sigma \rightarrow \mathbf{\Omega}(\varphi)\sigma$	Larmor-Präzession um den Winkel $\varphi$
$\sigma \rightarrow \mathbf{P}(\alpha)\sigma$	Ein HF-Puls, der im rotierenden Bezugssystem entlang der y-Achse eingestrahlt wird.
$\sigma \rightarrow \mathbf{\Omega}(\varphi)\mathbf{P}(\alpha)\mathbf{\Omega}(-\varphi)\sigma$	Ein HF-Puls, der entlang einer beliebigen Achse eingestrahlt wird, die den Winkel $\varphi$ mit der y-Achse einschließt
$\sigma \rightarrow \mathbf{R}(\omega_Q, t)[\sigma - \sigma_0] + \sigma_0$	Quadrupolare Relaxation

Hier sind  $\mathbf{\Omega}$ ,  $\mathbf{P}$  und  $\mathbf{R}$   $15 \times 15$ -Matritzen, deren Gestalt durch die entsprechenden Wechselwirkungen gegeben ist. Diese werden nun im Einzelnen diskutiert.

### 3.1.1 Zeeman-Wechselwirkung

Der Zeeman-Term lautet

$$H_Z = \sqrt{5} \omega \hat{T}_{10}. \quad (3.11)$$

Die Zeeman-Wechselwirkung bewirkt eine Aufspaltung in vier äquidistante Energieniveaus (Abb. 3.1) und dadurch Larmor-Präzession. Offresonanzen führen in einer Zeit  $t$



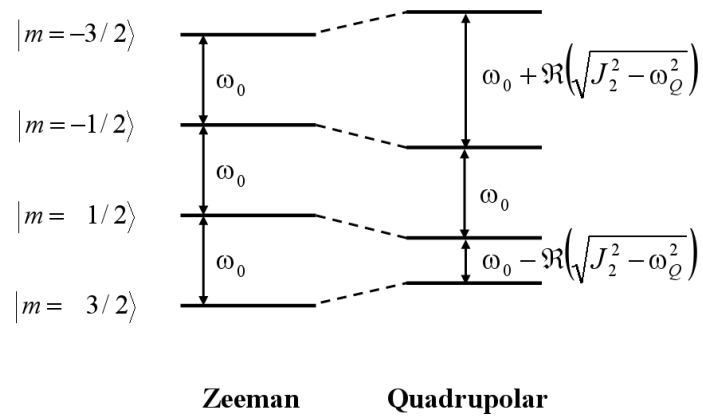


Abbildung 3.1: Skizze der  $^{23}\text{Na}$ -Energieniveaus bei Vorliegen der Zeeman-Wechselwirkung (links) und mit zusätzlicher statischer quadrupolarer Wechselwirkung (rechts).

zu Larmorpräzession um den Winkel  $\varphi = \omega t$ . Dies wird im Dichteoperator-Formalismus wie folgt ausgedrückt:

$$T_{lm}(a) \rightarrow T_{lm}(a) \cos(m\varphi) + iT_{lm}(s) \sin(m\varphi) \quad (3.12)$$

$$T_{lm}(s) \rightarrow T_{lm}(s) \cos(m\varphi) + iT_{lm}(a) \sin(m\varphi). \quad (3.13)$$

$\Omega$  hat also folgende Gestalt:

$$\Omega = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & c_\varphi & is_\varphi & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & is_\varphi & c_\varphi & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & c_\varphi & is_\varphi & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & is_\varphi & c_\varphi & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{2\varphi} & is_{2\varphi} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & is_{2\varphi} & c_{2\varphi} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_\varphi & is_\varphi & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & is_\varphi & c_\varphi & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{2\varphi} & is_{2\varphi} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & is_{2\varphi} & c_{2\varphi} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & c_{3\varphi} & is_{3\varphi} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & is_{3\varphi} & c_{3\varphi} \end{pmatrix} \quad (3.14)$$

Hier ist  $s_\varphi = \sin(\varphi)$  und  $c_\varphi = \cos(\varphi)$ .

### 3.1.2 Hochfrequenzpulse

Der Term für die Wechselwirkung mit Hochfrequenzpulsen der Stärke  $B_1 = \omega_1/\gamma$ , die in Richtung der  $y'$ -Achse angelegt werden, hat die Form

$$H_{HF} = -\omega_1 \sqrt{5} T_{11}(s). \quad (3.15)$$

Liegt der Puls für eine Dauer  $t$  an, so ist die zeitliche Entwicklung des Systems beschrieben durch

$$\sigma \rightarrow e^{-iH_{HF}t} \sigma e^{iH_{HF}t}. \quad (3.16)$$

Die rechte Seite wurde explizit in [51] ausgewertet. HF-Pulse bewirken Drehungen in Unterräumen, in denen nur Operatoren des selben Ranges  $l$  beteiligt sind.  $\mathbf{P}$  ist also blockdiagonal,

$$\mathbf{P} = \begin{pmatrix} \mathbf{P}_{l=1} & & \\ & \mathbf{P}_{l=2} & \\ & & \mathbf{P}_{l=3} \end{pmatrix}, \quad (3.17)$$

und die Matrizen  $\mathbf{P}_l$  haben folgende Gestalt:

$$\mathbf{P}_{l=1} = \begin{pmatrix} \cos(\alpha) & 0 & \sin(\alpha) \\ 0 & 1 & 0 \\ -\sin(\alpha) & 0 & \cos(\alpha) \end{pmatrix}, \quad (3.18)$$

$$\mathbf{P}_{l=2} = \begin{pmatrix} \frac{1}{4}(1 + 3 \cos(2\alpha)) & 0 & \frac{\sqrt{3}}{2} \sin(2\alpha) & \frac{\sqrt{3}}{4}(1 - \cos(2\alpha)) & 0 \\ 0 & \cos(\alpha) & 0 & 0 & \sin(\alpha) \\ -\frac{\sqrt{3}}{2} \sin(2\alpha) & 0 & \cos(2\alpha) & \frac{1}{2} \sin(2\alpha) & 0 \\ \frac{\sqrt{3}}{4}(1 - \cos(2\alpha)) & 0 & -\frac{1}{2} \sin(2\alpha) & \frac{1}{4}(\cos(2\alpha) + 3) & 0 \\ 0 & -\sin(\alpha) & 0 & 0 & \cos(\alpha) \end{pmatrix} \quad (3.19)$$

und

$$\mathbf{P}_{l=3} = \begin{pmatrix} P_{99} & 0 & P_{9b} & P_{9c} & 0 & 0 & P_{9f} \\ 0 & P_{aa} & 0 & 0 & P_{ad} & P_{ae} & 0 \\ P_{b9} & 0 & P_{bb} & P_{bc} & 0 & 0 & P_{bf} \\ P_{c9} & 0 & P_{cb} & P_{cc} & 0 & 0 & P_{cf} \\ 0 & P_{da} & 0 & 0 & P_{dd} & P_{de} & 0 \\ 0 & P_{ea} & 0 & 0 & P_{ed} & P_{ee} & 0 \\ P_{f9} & 0 & P_{fb} & P_{fc} & 0 & 0 & P_{ff} \end{pmatrix}, \quad (3.20)$$

mit den Einträgen

$$\begin{aligned}
P_{99} &= \frac{1}{8}(5 \cos(3\alpha) + 3 \cos(\alpha)), & P_{cc} &= \frac{1}{8}(3 \cos(3\alpha) + 5 \cos(\alpha)), \\
P_{9b} &= \frac{1}{8}\sqrt{\frac{3}{2}}(5 \sin(3\alpha) + \sin(\alpha)), & P_{cf} &= \frac{1}{8}\sqrt{\frac{3}{2}}(\sin(3\alpha) + 5 \sin(\alpha)), \\
P_{9c} &= -\frac{\sqrt{15}}{8}(\cos(3\alpha) - \cos(\alpha)), & P_{da} &= -P_{ad}, \\
P_{9f} &= -\frac{1}{8}\sqrt{\frac{5}{2}}(\sin(3\alpha) - 3 \sin(\alpha)), & P_{dd} &= \cos(2\alpha), \\
P_{aa} &= \frac{1}{8}(5 \cos(2\alpha) + 3), & P_{de} &= \frac{1}{2}\sqrt{\frac{3}{2}} \sin(2\alpha), \\
P_{ad} &= \frac{1}{2}\sqrt{\frac{5}{2}} \sin(2\alpha), & P_{ea} &= P_{ae}, \\
P_{ae} &= \frac{\sqrt{15}}{8}(1 - \cos(2\alpha)), & P_{ed} &= -P_{de}, \\
P_{b9} &= -P_{9b}, & P_{ee} &= \frac{3}{8} \cos(2\alpha) + \frac{5}{8}, \\
P_{bb} &= \frac{1}{16}(15 \cos(3\alpha) + \cos(\alpha)), & P_{f9} &= -P_{9f}, \\
P_{bc} &= \frac{1}{8}\sqrt{\frac{5}{2}}(3 \sin(3\alpha) - \sin(\alpha)), & P_{fb} &= P_{bf}, \\
P_{bf} &= -\frac{\sqrt{15}}{16}(\cos(3\alpha) - \cos(\alpha)), & P_{fc} &= -P_{cf} \text{ und} \\
P_{c9} &= P_{9c}, & P_{ff} &= \frac{1}{16}(\cos(3\alpha) + 15 \cos(\alpha)). \\
P_{cb} &= -P_{bc},
\end{aligned}$$

### 3.1.3 Quadrupolare Relaxation

*Zeitlich fluktuierende* Feldgradienten am Ort des Kernes führen über die quadrupolare Wechselwirkung zu Relaxation. Solche Feldgradienten treten zum Beispiel im Umfeld großer Moleküle auf. Die Fluktuationen werden durch räumliche Bewegung der  $\text{Na}^+$ -Ionen und der Moleküle verursacht. Demnach sind für eine korrekte Beschreibung mindestens zwei Korrelationszeiten  $\tau_c$  notwendig; die lange Korrelationszeit wird aber oft vernachlässigt. Die Beschreibung der Wechselwirkung erfolgt über die so genannte spektrale Dichte  $J(\omega)$ ; eine gute Veranschaulichung dieser Größe findet sich in [53]. Unter Zuhilfenahme gewisser Näherungen [52] können die Relaxationsraten als Kombination der spektralen Dichte bei der Frequenz 0 ( $J_0 = J(0)$ ), beim Einfachen ( $J_1 = J(\omega_0)$ ) und beim Doppelten ( $J_2 = J(2\omega_0)$ ) der Larmorfrequenz ausgedrückt werden [50].

Bei anisotropen Verhältnissen in der Probe ist der elektrische Feldgradient im zeitlichen Mittel nicht null; solche als *statisch* bezeichnete elektrische Feldgradienten werden durch die Quadrupolfrequenz

$$\omega_Q = \frac{eQ}{4\hbar}(3 \cos^2 \theta - 1 + \eta \sin^2 \theta \cos 2\phi) \quad (3.21)$$

charakterisiert. Die Quadrupolfrequenz hängt von der Stärke und der Orientierung der elektrischen Feldgradienten zum Hauptmagnetfeld ab; hier ist  $\eta = (V_{xx} - V_{yy})/V_{zz}$  der Asymmetrie-Parameter, und  $\theta$  und  $\phi$  sind die Winkel der Hauptachse der elektrischen Feldgradienten bezüglich  $\mathbf{B}_0$ . Der statische Anteil des quadrupolaren Hamilton-Operators lautet:

$$H_Q = \omega_Q \hat{T}_{20}. \quad (3.22)$$

In der Multipolbasis führt quadrupolare Relaxation zu einer Kopplung von Kohärenzen der gleichen Quantenzahl  $m$ . Die zeitliche Entwicklung kann mit Hilfe von Gl. 3.9 berechnet werden; die Kohärenzen entwickeln sich wie folgt:

$$\hat{T}_{lm}(s, a) \rightarrow \sum_{l'=1}^3 q_{l,l'}^m(t) \hat{T}_{l'm}(s, a). \quad (3.23)$$

Hier sind  $q_{l,l'}^m(t)$  die Relaxationsfunktionen. Die von null verschiedenen Relaxationsfunktionen lauten:

$$\begin{aligned} q_{11}^0(t) &= 1/5 [4 \exp(-t/T_{1s}) + \exp(-t/T_{1f})], \\ q_{13}^0(t) &= q_{31}^0(t) = 2/5 [-\exp(-t/T_{1s}) + \exp(-t/T_{1f})], \\ q_{33}^0(t) &= 1/5 [\exp(-t/T_{1s}) + 4 \exp(-t/T_{1f})], \\ q_{11}^1(t) &= 1/5 [3/2(1 + J_2/(J_2^2 - \omega_Q^2)^{1/2}) \exp(-R_1^1 t) + 2 \exp(-t/T_{2s}) \\ &\quad + 3/2(1 - J_2/(J_2^2 - \omega_Q^2)^{1/2}) \exp(-R_3^1 t)], \\ q_{12}^1(t) &= q_{21}^1(t) = i/2 \sqrt{3/5} \omega_Q / (J_2^2 - \omega_Q^2)^{1/2} [\exp(-R_1^1 t) - \exp(-R_3^1 t)], \\ q_{13}^1(t) &= q_{31}^1(t) = \sqrt{6}/5 [1/2(1 + J_2/(J_2^2 - \omega_Q^2)^{1/2}) \exp(-R_1^1 t) - \exp(-t/T_{2s}) \\ &\quad + 1/2(1 - J_2/(J_2^2 - \omega_Q^2)^{1/2}) \exp(-R_3^1 t)], \\ q_{22}^1(t) &= 1/2 [(1 - J_2/(J_2^2 - \omega_Q^2)^{1/2}) \exp(-R_1^1 t) \\ &\quad + (1 + J_2/(J_2^2 - \omega_Q^2)^{1/2}) \exp(-R_3^1 t)], \\ q_{23}^1(t) &= q_{32}^1(t) = i/\sqrt{10} \omega_Q / (J_2^2 - \omega_Q^2)^{1/2} [\exp(-R_1^1 t) - \exp(-R_3^1 t)] \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
q_{33}^1(t) &= 1/5[(1 + J_2/(J_2^2 - \omega_Q^2)^{1/2}) \exp(-R_1^1 t) + 3 \exp(-t/T_{2s}) \\
&\quad + (1 - J_2/(J_2^2 - \omega_Q^2)^{1/2}) \exp(-R_3^1 t)] \\
q_{22}^2(t) &= 1/2[(1 + J_1/(J_1^2 - \omega_Q^2)^{1/2}) \exp(-R_1^2 t) \\
&\quad + (1 - J_1/(J_1^2 - \omega_Q^2)^{1/2}) \exp(-R_2^2 t)] \\
q_{23}^2(t) &= q_{32}^2(t) = -i/2 \omega_Q/(J_1^2 - \omega_Q^2)^{1/2} [\exp(-R_1^2 t) - \exp(-R_2^2 t)] \\
q_{33}^2(t) &= 1/2[(1 - J_1/(J_1^2 - \omega_Q^2)^{1/2}) \exp(-R_1^2 t) \\
&\quad + (1 + J_1/(J_1^2 - \omega_Q^2)^{1/2}) \exp(-R_2^2 t)] \\
q_{33}^3(t) &= \exp(-t/T_{2s}). \tag{3.24}
\end{aligned}$$

Die zugehörigen Relaxationsraten sind:

$$\begin{aligned}
R_1^1 &= J_0 + J_1 + J_2 - (J_2^2 - \omega_Q^2)^{1/2} \\
R_2^1 &= J_1 + J_2 \\
R_3^1 &= J_0 + J_1 + J_2 + (J_2^2 - \omega_Q^2)^{1/2} \\
R_1^2 &= J_0 + J_1 + J_2 + (J_1^2 - \omega_Q^2)^{1/2} \\
R_2^2 &= J_0 + J_1 + J_2 - (J_1^2 - \omega_Q^2)^{1/2} \\
T_{1f} &= 1/(2J_1), \\
T_{1s} &= 1/(2J_2), \\
T_{2s} &= 1/R_2^1. \tag{3.25}
\end{aligned}$$

Oft wird auch die Größe  $T_{2f} = Re(R_1^1)$  verwendet.  $\mathbf{R}$  nimmt folgende Gestalt an:

$$\mathbf{R} = \begin{pmatrix} q_{11}^0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{13}^0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & q_{11}^1 & 0 & 0 & 0 & q_{12}^1 & 0 & 0 & 0 & q_{13}^1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q_{11}^1 & 0 & q_{12}^1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{13}^1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & q_{22}^0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q_{21}^1 & 0 & q_{22}^1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{23}^1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & q_{21}^1 & 0 & 0 & 0 & q_{22}^1 & 0 & 0 & 0 & q_{23}^1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{22}^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{23}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{22}^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{23}^2 & 0 & 0 \\ q_{31}^0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{33}^0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & q_{31}^1 & 0 & 0 & 0 & q_{32}^1 & 0 & 0 & 0 & q_{33}^1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & q_{31}^1 & 0 & q_{32}^1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{33}^1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{32}^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{33}^2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{32}^2 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{33}^2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{33}^3 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & q_{33}^3 \end{pmatrix} \quad (3.26)$$

## 3.2 Wichtige Spezialfälle

Abhängig von der Beweglichkeit der  $\text{Na}^+$ -Ionen und der makromolekularen Umgebung (elektrische Feldgradienten) treten verschiedene Grenzfälle auf, die im folgenden beschrieben sind. Die Darstellung beschränkt sich auf die Effekte in Lösung.

### 3.2.1 Extreme Narrowing

Der Bereich des sog. Extreme Narrowing<sup>1</sup> ist durch die Bedingung  $\omega_0\tau_c \ll 1$  charakterisiert. Er beschreibt die Relaxation in räumlich isotroper Umgebung bei hoher Beweglichkeit der  $\text{Na}^+$ -Ionen. Dies ist für den großen Teil der  $\text{Na}^+$ -Ionen im Blut (Intravaskularraum, Ventrikel) der Fall. Es wird  $J_0 \approx J_1 \approx J_2$ , und daher ist  $T_{1f} = T_{1s} = T_{2f} = T_{2s} = 1/(2J_0)$ . Das  $^{23}\text{Na}$ -Spektrum ist durch eine einzige, relativ schmale Resonanzlinie gekennzeichnet. Mehrquantenkohärenzen werden nicht angeregt; die Dynamik kann mit Hilfe der Bloch-Gleichungen beschrieben werden.

<sup>1</sup>Bei Relaxation spricht man von Extreme Narrowing, bei Diffusion z.B. von Motional Narrowing. Beide Begriffe werden in unterschiedlichen Zusammenhängen verwendet, meinen aber das selbe: Schmalere Resonanzlinien durch räumliche Bewegung.

### 3.2.2 Biexponentielle Relaxation

Kommt  $\omega_0\tau_c$  in die Größenordnung von 1 oder darüber, unterscheiden sich alle spektralen Dichten. Eine eingeschränkte Beweglichkeit der  $\text{Na}^+$ -Ionen tritt z.B. beim intrazellulären, aber auch bei einem Teil (ca. 4% [54]) des extrazellulären Natriums auf. Wir betrachten zunächst den Fall  $\omega_Q = 0$ , also ein isotropes Medium. Das Signal nach einem  $90^\circ$  Puls hat folgende Gestalt:

$$S(t) \propto (3/5) \exp(-t/T_{2f}) + (2/5) \exp(-t/T_{2s}). \quad (3.27)$$

Das  $^{23}\text{Na}$ -Spektrum setzt sich aus einer breiten und einer schmalen Resonanzlinie der selben Frequenz, mit den Anteilen (3/5) bzw. (2/5) zusammen. Auch die longitudinale Relaxation ist biexponentiell,

$$M_{\parallel}(t) \propto (1/5) \exp(-t/T_{1f}) + (4/5) \exp(-t/T_{1s}). \quad (3.28)$$

Mehrquantenkohärenzen entstehen während der Relaxationsperiode über die Kohärenzpfade  $\hat{T}_{11}(s, a) \rightarrow \hat{T}_{31}(s, a)$  und  $\hat{T}_{10} \rightarrow \hat{T}_{30}$ . Letzterer ist nur dann praktisch relevant, wenn sich  $J_1$  signifikant von  $J_2$  unterscheidet (Hochfrequenzdispersion) und dadurch  $T_{1f}$  von  $T_{1s}$  stark verschieden ist. Es treten Effekte auf, die nicht mehr durch die Bloch-Gleichungen beschrieben werden können.

### 3.2.3 Quadrupolare Aufspaltung

Im allgemeinen Fall ist sowohl das Medium anisotrop ( $\omega_Q \neq 0$ ) als auch die Beweglichkeit der  $\text{Na}^+$ -Ionen niedrig. Sobald  $\omega_Q$  nicht null ist, werden auch Kohärenzen vom Rang 2 angeregt. Man kann die Dynamik in verschiedene Teilbereiche einteilen:

1. Für  $|\omega_Q| \gg J_2$  kann das Signal nach einem  $90^\circ$ -Puls in guter Näherung durch

$$S(t) \propto (3/5) \exp(-t/T_{2f}) \cos(\omega_Q t) + (2/5) \exp(-t/T_{2s}) \quad (3.29)$$

beschrieben werden. Das Spektrum besteht aus einer schmalen Resonanzlinie bei  $\omega_0$  und zwei breiten Satelliten bei  $\omega_0 \pm \omega_Q$ . Die relative Intensität der Linien (Peak-Integral) ist 3:4:3.



2. Für  $-J_2 \leq \omega_Q \leq J_2$  ist die transversale Relaxation triexponentiell mit den Relaxationsraten  $R_1^1$ ,  $R_2^1$  und  $R_3^1$ . Das Spektrum besteht aus drei Resonanzlinien derselben Frequenz; ihre jeweiligen Intensitäten hängen von  $\omega_Q$  ab. Solch ein Signal ist in der Praxis nur schwer anzufitten. Die beiden schnellen Relaxationsraten  $R_1^1$  und  $R_3^1$  unterscheiden sich allerdings nur dann merklich, wenn  $J_2$  in der Größenordnung von  $J_0$  liegt. Das ist nur im Bereich des Extreme-Narrowing der Fall, wo  $\omega_Q$  in der Regel null ist und der mit  $R_3^1$  relaxierende Beitrag deshalb verschwindet. Der Effekt wird also in der Regel nicht bemerkt. Da die beiden Satelliten sich nicht in der Resonanzfrequenz von der zentralen Linie unterscheiden, spricht man auch von latenter quadrupolarer Aufspaltung.
3. Ist  $|\omega_Q| > J_2$ , tauchen die Satelliten wieder auf. Damit sie aber in der Praxis beobachtet werden können, muß  $\omega_Q$  in der Größenordnung der Linienbreiten oder darüber liegen.

# Kapitel 4

## Grundlagen der Physiologie

### 4.1 Aufbau und Funktion des gesunden Herzen

Das gesunde Herz besteht aus vier Kammern: Dem linken und rechten Vorhof und dem linken und rechten Ventrikel. Linker und rechter Ventrikel sind von den Vorhöfen einerseits und seitens der Ausflusstrakte andererseits durch die Segelklappen bzw. die Taschenklappen getrennt. Die mechanische Pumparbeit wird vom Myokard, einem Hohlmuskel, verrichtet, während die Vorhöfe und Klappen zur Regulierung des Blutflusses dienen. Während der Diastole (Entspannungsphase) strömt das venöse Blut über den rechten Vorhof in den rechten Ventrikel ein. In der Systole (Kontraktionsphase) wird es über die pulmonale Arterie in die Lunge gepumpt. Dort reichert es sich mit Sauerstoff an und fließt in den linken Vorhof, von wo es in der Diastole in den linken Ventrikel gelangt. Dieser pumpt das nun arterielle Blut in der Systole in den Körperkreislauf. Die Herzklappen öffnen sich nur in die vom Vorhof abgewandte Richtung und legen so die Richtung des Blutflusses fest. Der schematische Aufbau des Herzens ist allen Säugetieren gemeinsam; die Proportionen sind allerdings unterschiedlich. So ist z.B. beim Rattenherzen das Volumenverhältnis zwischen rechtem und linkem Ventrikel kleiner als beim Menschen. Das isolierte Herz *in-vitro* wird retrograd, also entgegen der natürlichen Blutflussrichtung perfundiert; darauf wird in Kapitel 5 eingegangen.

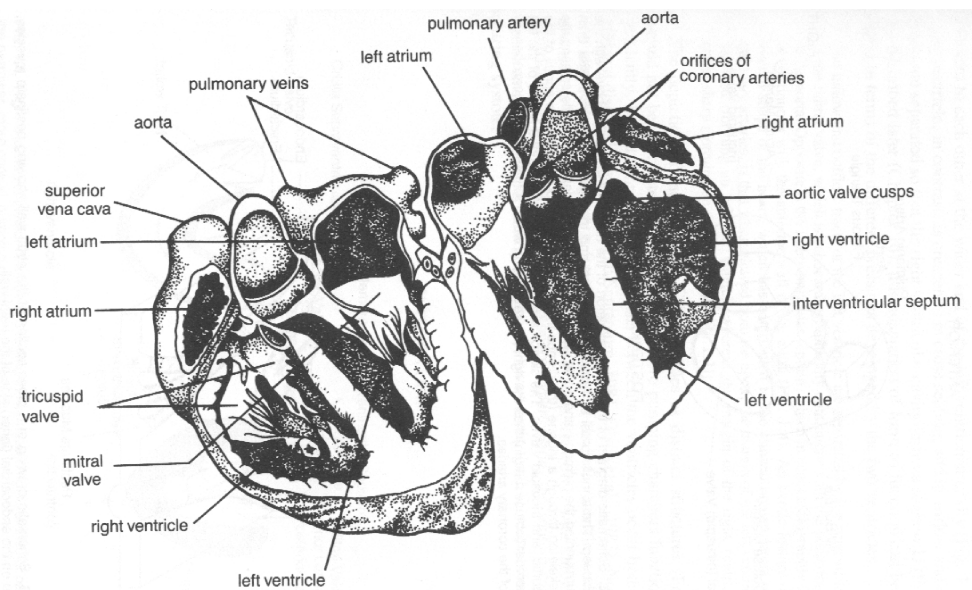


Abbildung 4.1: Aufbau des menschlichen Herzen. Aus [55] entnommen.

## 4.2 Vorgänge bei Ischämie und Myokardinfarkt

Ein Merkmal lebender Zellen im Gewebeverband ist die Kontrolle über die intra- und extrazellulären Konzentrationen wichtiger Elektrolyte, wie z.B.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  oder  $\text{Cl}^-$ . Die unterschiedlichen Konzentrationen der Anionen und Kationen im Intra- und Extrazellularraum bewirkt eine elektrische Potenzialdifferenz über die Zellmembran. Dieses thermodynamische Ungleichgewicht ist ein Kennzeichen der lebenden Zelle und Grundvoraussetzung für viele Funktionen wie z.B. Bewegung in Muskelzellen oder Reizleitung in Nervenzellen. Die Vitalität des Gewebes läßt sich deshalb möglicherweise an den intra- und extrazellulären Konzentrationen der Zellelektrolyte ablesen. Für die NMR sind davon die  $\text{Na}^+$ -Ionen am besten zugänglich.  $^{23}\text{Na}$  hat von den Zellelektrolyten das höchste gyromagnetische Verhältnis und kommt *in-vivo* in Konzentrationen vor, die die NMR-Bildgebung erlauben.

Im gesunden Myokard befinden sich etwa 75% des Gewebewassers im Intra- und 25% im Extrazellularraum [56]. Die intrazelluläre Natriumkonzentration beträgt ca. 15 mM/L, während sie im Extrazellularraum bei etwa 145 mM/L liegt. Durch die unterschiedliche  $\text{Na}^+$ -Konzentration im Intra- und Extrazellularraum entsteht ein osmotischer Druck, dem ein Pumpmechanismus in der Zellmembran, die  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ , entgegen wirkt. Die  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  benötigt Energie in Form von ATP. Liegt nicht genügend ATP

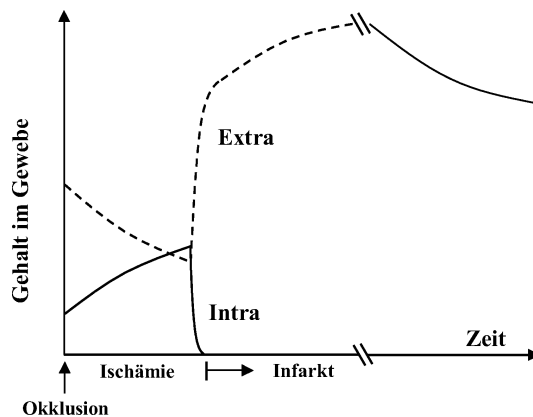


Abbildung 4.2: Verlauf des intra- und extrazellulären Natrium-Gewebegehaltes bei Ischämie und Infarkt (Skizze).

vor, z.B. weil der Blutfluss unterbrochen ist (Ischämie) oder weil Sauerstoff fehlt (Hypoxie), kommt der Pumpmechanismus zum Erliegen, und  $\text{Na}^+$ -Ionen fließen in die Zellen ein. Der dadurch bedingte intrazelluläre Druckanstieg läßt die Zellen anschwellen [57], während der extrazelluläre Volumenanteil sinkt [58]. Diese Vorgänge sind bei kurzem Andauern der Ischämie reversibel, führen aber bei ausreichend lang andauernder Ischämie zum Zelltod und zur Zerstörung der Zellmembran. Die irreversible ischämische Gewebeschädigung wird als Infarkt bezeichnet. Die Infarktfront, also die Grenze zwischen irreversibel und reversibel geschädigtem Gewebe, wandert dabei in der Regel vom Endokardium Richtung Epikardium [59].

Die Frühphase der Infarktheilung ist gekennzeichnet durch die Bildung von Ödemen [14] und das Einwandern von Entzündungszellen (Granulozyten) zur Beseitigung des nekrotischen Gewebes. Das Granulationsgewebe ist einige Tage nach Infarkt maximal ausgeprägt; es weicht im späteren Verlauf den Kollagenfasern, die das Gewebe versteifen. Es wurde beobachtet, dass in der Narbe der Gewebewasseranteil wieder sinkt, vermutlich durch die Bildung von Kollagen und das Einwandern von Fibroblasten [14].

Ein mögliches Szenario des Verlaufes des intra- und extrazellulären Natriumgehaltes während Ischämie und in der Frühphase des Infarktes ist in Abb. 4.2 skizziert. Im ischämischen Gewebe steigt der intrazelluläre Natriumgehalt an, unter Umständen auf den drei- bis fünffachen Ausgangswert [9, 10]. Im Infarkt fällt der intrazelluläre Natriumgehalt ab auf einen Wert, der von der Morphologie des Infarktes abhängt. Sind im infarzierten Areal komplett alle Zellen geschädigt, ist der intrazelluläre Natriumgehalt

null. Ein Infarkt kann auch von gesundem Gewebe durchsetzt sein oder Granulationsgewebe enthalten. In diesem Fall kann der intrazelluläre Natriumgehalt von Null verschieden sein.

Der Verlauf des extrazellulären Natriumgehaltes während Ischämie und im akuten Infarkt ist dadurch bestimmt, wie schnell Natrium in die Zellen einströmt, und wie gut Natrium aus dem umgebenden Gewebe in das ischämische bzw. infarzierte Areal gelangen kann. In der Skizze in Abb. 4.2 wurde ein Abfallen des extrazellulären Natriumgehaltes angenommen; er kann, bei ausreichender mikrovaskulärer Durchblutung, aber auch ansteigen [13].

Im akuten Infarkt steigt der Gesamt-Natriumgehalt (intra- plus extrazellulär) auf das Zwei- bis Dreifache des Normalwertes an [13–15, 20, 21]. Das Verhältnis des intra- versus extrazellulären Natriumgehaltes im Infarkt ist bisher nicht bekannt. Im chronischen Infarkt und während der Infarktheilung fällt der Gesamt-Natriumgehalt ab, bleibt aber erhöht im Vergleich zu gesundem Gewebe [15, 16].

# Kapitel 5

## Material und Methoden

### 5.1 NMR-Instrumentation

#### 5.1.1 NMR-Spektrometer

Alle Messungen wurden an einem Bruker AMX-500-Spektrometer durchgeführt. Der Magnet (Oxford Instruments) hat im Isozentrum eine Flußdichte  $B_0$  von 11.75 T; dies entspricht einer Resonanzfrequenz von ca. 500,14 MHz für  $^1\text{H}$  und 132,298 MHz für  $^{23}\text{Na}$ . Das Gradientensystem S040 hat eine maximale Stärke von 660 mT/m und einen Innendurchmesser von 40 mm. Es wurde eine Preemphasis verwendet, die für eine Anstiegszeit (rise time,  $\tau_r$ ) von 120  $\mu\text{s}$  optimiert war. Bei den in Kapitel 6 beschriebenen Messungen wurde eine AMX-500 – Konsole genutzt, während die in Kapitel 7 gezeigten Messungen an einer Avance-500 – Konsole durchgeführt wurden (Hersteller beider Konsolen: Bruker Biospin, Ettlingen, Deutschland).

#### 5.1.2 HF-Resonator

Als HF-Resonator wurde ein linear polarisierter Birdcage Resonator verwendet (Foto siehe Abb. 5.1). Er hat einen Außendurchmesser von 39,5 mm und einem nutzbaren Innendurchmesser von 21,5 mm. Resonator und Probenkopf wurden von T. Lanz am Institut hergestellt. Die Verteilung des  $B_1$ -Feldes für einen Hartpuls ist in Abb. 5.2 dargestellt; die zugehörige Messmethode findet sich in Kapitel 6.3.4.



Abbildung 5.1: In dieser Arbeit verwendeter Birdcage-Resonator. Links: Resonator, rechts: Abschirmung.

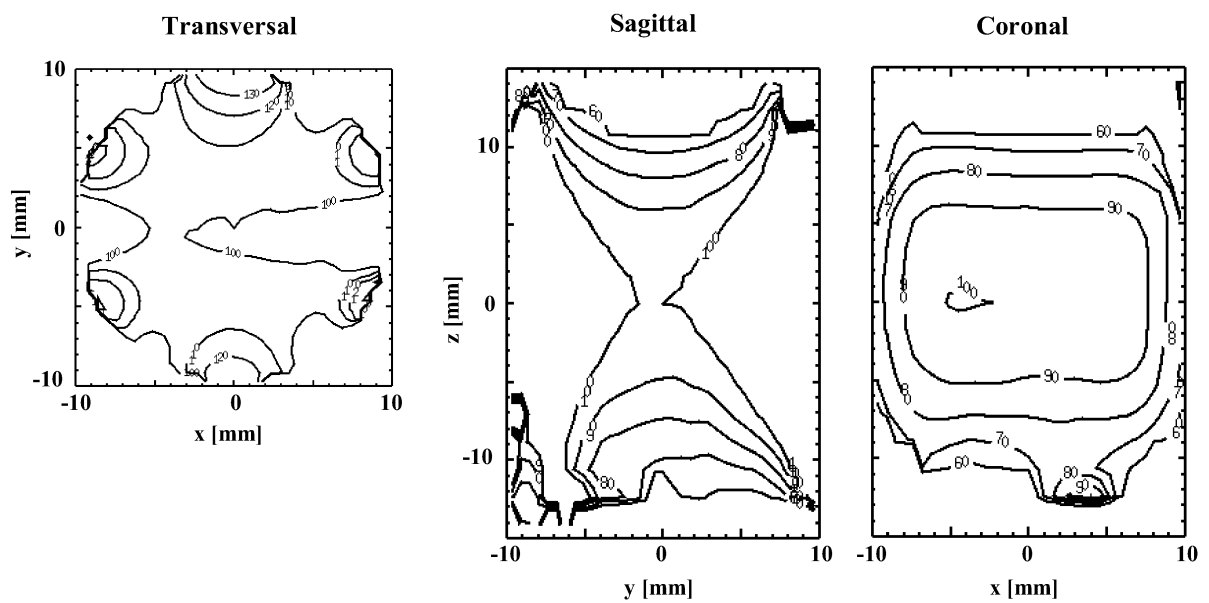


Abbildung 5.2: Stärke des  $B_1$ -Feldes als Funktion des Ortes, normiert auf die Mitte des Resonators (100%). Zur Bestimmung der  $B_1$ -Karte siehe 6.3.4.

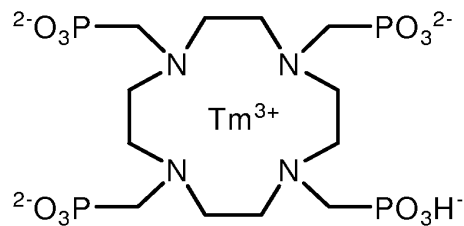


Abbildung 5.3: Strukturformel des Shiftreagenz  $\text{TmDOTP}^{5-}$  (Anion). Quelle: Produktkatalog von Macrocyclics Inc., Dallas TX, USA.

## 5.2 Shiftreagenzien

Shiftreagenzien zur Verschiebung der Resonanzfrequenz des extrazellulären Natriums wurden erstmals von Gupta angewandt [60]. Heute verfügbare Shiftreagenzien bestehen aus einem Chelatkomplex, in dessen Zentrum sich ein Lanthanoid-Ion befindet; typische Shiftreagenzien sind  $\text{Dy}(\text{PPP})_2^{7-}$  oder  $\text{Dy}(\text{TTHA})^{3-}$ . Das in dieser Arbeit verwendete Shiftreagenz  $\text{Tm}(\text{DOTP})^{5-}$  wurde 1990 von Buster et al. vorgestellt [61]; die heute erhältliche Form weicht leicht in ihrer chemischen Zusammensetzung von der damaligen ab (persönliche Mitteilung Macrocyclics Inc., Dallas TX, USA). Shiftreagenzien gelangen auf Grund ihrer Größe und elektrischen Ladung nicht durch die Zellmembran und verschieben dadurch nur die Resonanzfrequenz des extrazellulären Natriums. Die gewünschte Verschiebung der Resonanzfrequenz kommt durch die Hyperfeinstruktur-Wechselwirkung des  $\text{Tm}^{3+}$ -Ions mit  $\text{Na}^+$ -Ionen zustande. Dazu müssen die  $\text{Na}^+$ -Ionen sich an den Komplex anlagern; es besteht ein schneller Austausch zwischen angelagerten  $\text{Na}^+$ -Ionen und  $\text{Na}^+$ -Ionen in Lösung:



Die gemessene chemische Verschiebung ist also ein Mittelwert zwischen der chemischen Verschiebung gebundener und ungebundener  $\text{Na}^+$ -Ionen. Der Anteil gebundener  $\text{Na}^+$ -Ionen hängt dabei von der Temperatur, dem pH-Wert und der elektrischen Ladung des Komplexes ab [61]. Außerdem stehen  $\text{Na}^+$ -Ionen mit anderen Ionen im Wettbewerb um die Bindungsstellen am Shiftreagenz-Komplex. Diese haben zum Teil sogar eine höhere Affinität zum Shiftreagenz-Komplex (z.B.  $\text{Ca}^{2+}$ ). Durch die Anlagerung von  $\text{Ca}^{2+}$  wird zum Einen die Wirkung auf die chemische Verschiebung verringert. Zum



Anderen wird die Konzentration an freiem  $\text{Ca}^{2+}$  erniedrigt, was sich ungünstig auf den  $\text{Ca}^{2+}$ -Haushalt auswirkt. Heutzutage erhältliche Shiftreagenzien sind vor allem durch letzteren Effekt toxisch. Auch wenn das Shiftreagenz  $\text{Tm}(\text{DOTP})^{5-}$  in einer Arbeit von Winter et al. schon *in-vivo* verwendet wurde [62], so zeigen doch die Erfahrungen in unserer Gruppe, dass die Schlagtätigkeit der Herzen nach etwa 30 Minuten deutlich beeinträchtigt ist und nach ca. 45 Minuten zum Erliegen kommt.

Idealerweise wirken Shiftreagenzien nur auf die Resonanzfrequenz; auf Grund ihres magnetischen Moments sind Shiftreagenzien aber paramagnetisch und wirken damit durch paramagnetische Relaxation verkürzend auf die Relaxationszeiten. Des weiteren ist der sogenannte Bulk Magnetic Susceptibility Effekt (BMS-Effekt) von Bedeutung [63]; abhängig von der Form des Kompartimentes, in dem sich das Shiftreagenz befindet, wird das  $B_0$ -Feld verändert. Dies führt zu einer Verkürzung der Relaxationszeiten und zu einer Verzerrung der Resonanzlinie; außerdem wird auch die Resonanzfrequenz verschoben, in der Regel – ungünstigerweise – in der Gegenrichtung wie die Verschiebung durch die Hyperfeinstruktur - Wechselwirkung. Als weiteres Problem sei noch die Stabilität der Komplexe erwähnt; diese dürfen auf keinen Fall die Lanthanoid-Ionen (Tm, Dy etc.) freigeben, da diese extrem giftig sind.

In dieser Arbeit wurde  $\text{Tm}(\text{DOTP})^{5-}$  verwendet, weil es sich im Vergleich zu anderen Shiftreagenzien durch eine niedrige Affinität zu  $\text{Ca}^{2+}$ , ein relativ niedriges magnetisches Moment, also schwächer ausfallende paramagnetische Effekte, und eine relativ schwache Abhängigkeit der chemischen Verschiebung vom pH-Wert auszeichnet<sup>1</sup> [61].

## 5.3 Tierversuche

Die Tierversuche wurden von der Regierung von Unterfranken genehmigt und wurden ausschließlich von fachkundigem Personal durchgeführt. Im Rahmen der Tierversuche wurde alles Mögliche und Nötige getan, um das Leiden der Tiere zu minimieren.

---

<sup>1</sup>Letztere Eigenschaft ist vor allem im ischämischen Gewebe von Bedeutung, da sich hier der pH-Wert gegenüber gesundem Gewebe ändert [64].

### 5.3.1 Tiere

Die Studie wurde mit ca. 250 g schweren weiblichen Wistar-Ratten (Charles River GmbH, Sulzfeld, Deutschland) durchgeführt. Die Tiere wurden in Käfigen bei 20 °C und 12-Stunden Tag-/ Nachtzyklus gehalten und erhielten Standard-Trockenfutter sowie Wasser ad libidum.

### 5.3.2 Infarzierung

Die Infarzierung erfolgte nach der von Pfeffer et al. beschriebenen Methode [65]. Unter Isofluran-Narkose (Intubation) wurde der Thorax geöffnet und das Herz herausluxiert. Die linke Koronararterie wurde mit einem Faden umstochen und ligiert. Bei einer Gruppe von Tieren wurde die so erzeugte Okklusion nach 60 oder 90 Minuten wieder aufgehoben (Reperfusion). Bei der anderen Gruppe blieb die Okklusion permanent bestehen. Nach der Ligation bzw. Reperfusion wurde das Herz wieder in den Thorax zurückgeschoben und die Operationswunde desinfiziert und verschlossen.

### 5.3.3 Modell des isolierten Herzen

In der vorliegenden Arbeit wurde das Modell des isolierten Herzen angewandt, da das Shiftreagenz nicht *in-vivo* appliziert werden kann. Weitere Gründe für die Wahl dieses Modells waren die Möglichkeit, die Schlagtätigkeit des Herzen gezielt ausschalten zu können, und die Verwendung eines auf die Herzgröße optimierten HF-Resonators.

Das Modell des perfundierten, schlagenden Herzen wurde 1895 von Langendorff etabliert [66]; die heute übliche Methode wurde von Morgan und Neely in den 60er-Jahren, basierend auf Langendorffs Arbeiten entwickelt [67]. Das Herz wird dem Tier entnommen und durch eine geeignete Nährlüssigkeit weiter versorgt. Dadurch ist innerhalb gewisser Grenzen eine Simulation der *in-vivo*-Verhältnisse möglich. Das perfundierte Herz schlägt noch einige Stunden, für die annähernde Simulation der *in-vivo*-Verhältnisse sind aber nur die ersten 90 Minuten nach Entnahme brauchbar. Während der Pufferperfusion wird das Herz retrograd, also entgegen der Blutflussrichtung *in-vivo*, perfundiert. Das Perfusat fließt dabei durch die Kanüle über die Aorta in die Koronararterien. Über die Koronarvenen gelangt das Perfusat in den rechten Vorhof und in den rechten Ventrikel. Von dort wird es in das umgebende Probenröhrchen gepumpt.

**Krebs-Henseleit-Puffer**

Substanz	NaCl	KCl	MgSO <sub>4</sub> x 6H <sub>2</sub> O	CaCl <sub>2</sub> x 2H <sub>2</sub> O	Na <sub>2</sub> EDTA x 2H <sub>2</sub> O	Glucose x H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub>
Einwaage [g/L]	6,90	0,35	0,26	0,26	0,19	1,98	2,10
Konz. [mM]	118	4,71	1,12	1,75	0,50	11,0	25,0

**Kardioplegischer Puffer**

Substanz	NaCl	KCl	MgSO <sub>4</sub> x 6H <sub>2</sub> O	CaCl <sub>2</sub> x 2H <sub>2</sub> O	Na <sub>2</sub> EDTA x 2H <sub>2</sub> O	Glucose x H <sub>2</sub> O	NaHCO <sub>3</sub>
Einwaage [g/L]	5,14	2,59	0,26	0,59	0,19	0	2,10
Konz. [mM]	88,0	34,7	1,12	1,5	0,50	0	25,0

Tabelle 5.1: Zusammensetzung der in dieser Arbeit verwendeten Perfusate. Zum Kardioplegischen Puffer kommen noch 5 g/L des Shiftreagenz TmDOTP<sup>5-</sup> und weitere 2,5 mM Ca<sup>2+</sup> hinzu (siehe Text).

Das Perfusat enthält die wichtigsten Elektrolyte in ähnlicher Konzentration, wie dies im Blut der Fall ist, und wird auf 37 °C temperiert. In der vorliegenden Arbeit wurden zwei verschiedene Perfusate verwendet, Krebs-Henseleit-Puffer und modifizierter kardioplegischer Puffer. Ihre Zusammensetzungen sind in Tab. 5.1 wiedergegeben. Kardioplegischer Puffer verhindert die Schlagtätigkeit des Herzens. In der vorliegenden Arbeit enthielt er keinen Zucker, da dieser zusammen mit dem Shiftreagenz zu Verstopfungen in der Perfusionsapparatur führt. Außerdem wurden dem kardioplegischen Puffer 5 g/Liter des Shiftreagenz TmDOTP<sup>5-</sup> und weitere 2,5 mM Ca<sup>+</sup> zugesetzt. Letzteres diente dazu, dass die Konzentration an freiem Ca<sup>2+</sup> nicht zu niedrig wird. Der Puffer wurde mit Carbogen, einem Gemisch aus 95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxid begast; der pH-Wert wurde auf 7,4 eingestellt. Der Perfusionsdruck wurde konstant auf 100 mmHg gehalten.

Die Tiere wurden mit einer intraperitonealen Injektion von 160 mg/kg Körpergewicht Pentobarbital narkotisiert, thorakotomiert, und das Herz wurde entnommen (Schnitt). Sofort nach Entnahme wurde das verbleibende Blut in kaltem kardioplegischem Puffer abgewaschen, und das Herz wurde seitens der Aorta an die Perfusionsapparatur angeschlossen und mit Krebs-Henseleit-Puffer perfundiert. Es wurde darauf geachtet, dass die Zeit zwischen Schnitt und Aufnahme der Perfusion weniger als eine Minute betrug. Herzen, bei denen zu Beginn keine Schlagtätigkeit erreicht werden konnte, wurden von

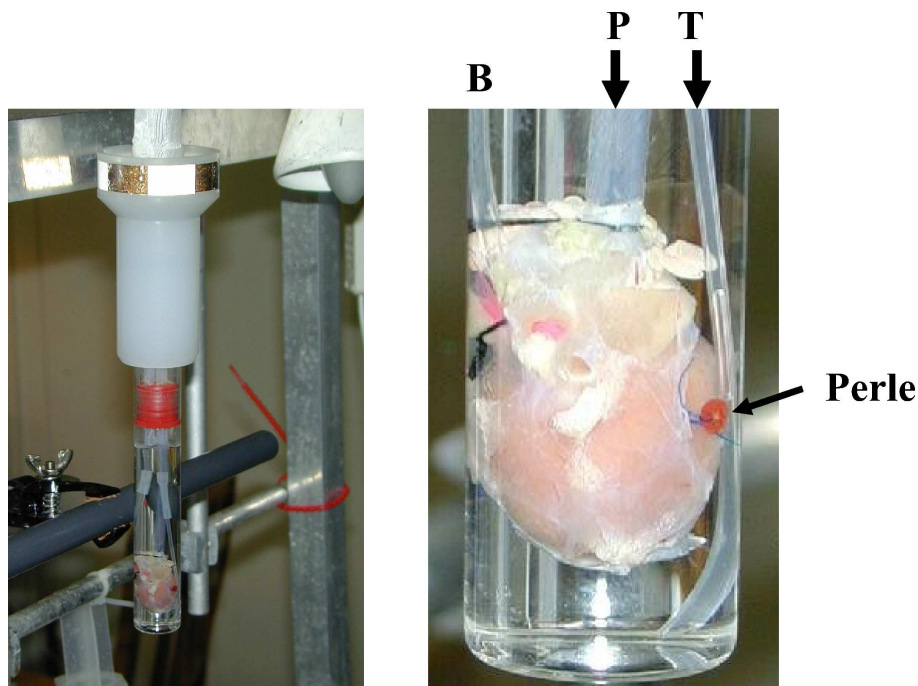


Abbildung 5.4: Links: Vorrichtung zur Positionierung des Herzens im Magneten. Rechts: An die Perfusionsapparatur angeschlossenes Herz; die Pufferperfusion (P) erfolgt retrograd über die Aorta, T ist ein Schlauch zur Umspülung des Herzens mit Puffer bei Einsatz von kardioplegischem Puffer. B: Leitung für den Druckballon.

der späteren Auswertung ausgeschlossen. Ein Drainageröhrchen wurde über den linken Vorhof in den linken Ventrikel eingeführt und dieser apikal durchstoßen. Sodann wurde in den linken Ventrikel ein Ballon eingebracht, der zum Einen zur Messung der Schlagtätigkeit, zum Anderen als Widerstand für den sich kontrahierenden Ventrikel diente. Fett- und Bindegewebereste sowie verbleibende Gefäßstümpfe wurden abpräpariert. Eine Perle wurde als epikardialer Marker an den rechten Ventrikel angenäht. Das Herz wurde in ein 20 mm -NMR-Röhrchen gebracht, auf das der Aufsatz für den Spinner geschoben wurde. Dadurch war die axiale Position im Magneten fest definiert. Das an die Apparatur angeschlossene Herz sowie die gesamte Vorrichtung sind in Abb. 5.4 gezeigt.

# Kapitel 6

## Lokalisierte Messung des Natriumgehaltes und $T_1$

### 6.1 Einleitung

Die Messung und Beobachtung des Gewebe-Natriumgehaltes im Verlauf nach Myokardinfarkt ist für das Verständnis der Wundheilung und zur Gewinnung von Informationen, die der Diagnostik mittels  $^{23}\text{Na}$ -NMR dienen können, von großer Bedeutung. Der Gesamt-Natriumgehalt steigt bei Einsetzen der Ischämie und im Infarkt [68]. Die Stärke des Anstiegs hängt davon ab, wie gut  $\text{Na}^+$ -Ionen aus dem umgebenden Gewebe in das Infarkt-Areal gelangen können [13]. Im späteren Verlauf fällt der Gesamt-Natriumgehalt wieder ab, bleibt aber erhöht im Vergleich zu gesundem Gewebe [14, 15, 69]. Änderungen des Gesamt-Natriumgehaltes gehen Hand in Hand mit verschiedenen Heilungsprozessen [16]. Bis dato wurde über die Ischämie hinausgehend nicht untersucht, inwiefern die Unterscheidung zwischen intra- und extrazellulären Anteilen des Natriumgehaltes über Heilungsprozesse, Mikrostruktur und Morphologie des Infarktes Aufschluß geben kann. Verschiedene Szenarien sind dabei möglich, in deren Kontext die Unterscheidung zwischen intra- und extrazellulärem Natriumgehalt von Interesse ist. So kann zum Beispiel ein Infarkt aus gesundem Gewebe bestehen, das von nekrotischen Inseln durchsetzt ist. Ein weiteres Beispiel ist das Einwandern von Granulationsgewebe, das ebenfalls den Verlauf des intrazellulären Natriumgehalts mit beeinflussen könnte.

Bei der Messung des Natriumgehaltes mittels  $^{23}\text{Na}$  MRI ist der Einfluß der Relaxationszeiten mit zu berücksichtigen. Longitudinale Relaxation führt abhängig von TR zu Sättigungseffekten; durch transversale Relaxation während der Präparations- oder Echozeit findet ebenfalls ein Signalabfall statt, der, falls Probe und Referenz unterschiedlich sind, mit einbezogen werden muß. Die Quantifizierung des Gesamt-Natriumgehaltes unter Berücksichtigung dieser Effekte wurde erstmals *in-vivo* von Constantinides et al. realisiert [70]. Es wurde ein Gradientenecho mit langem TR ( $> 3T_1$ ) und kurzer Echozeit ( $TE < 0.5T_2^*$ ) angewandt. Vorteil dieser Methode ist ihre Einfachheit, da das Signal aus der Probe direkt mit dem Signal einer Referenz bekannter Natriumkonzentration verglichen, und so auf den Natriumgehalt rückgeschlossen werden kann. Nachteil ist zum Einen, dass man dadurch keine Information über  $T_1$  erhält, und zum Anderen die SNR-ineffiziente Ausnutzung der Messzeit, da wegen des langen TR ein Großteil der Messzeit aus reiner Wartezeit besteht. Eine Trennung der intra- und extrazellulären Anteile war bei dieser *in-vivo*-Studie nicht möglich.

Auch den Relaxationszeiten an sich kommt eine gewisse Bedeutung zu. Zwar wurden in bisherigen Arbeiten keine signifikanten Änderungen des intrazellulären  $T_1$  während Ischämie beobachtet [71]. Kim et al. stellten jedoch einen Unterschied des  $T_1$  zwischen vitalem und devitalem Gewebe fest [20]. Ebenfalls wurden unterschiedliche transversale Relaxationszeiten in ischämischem und vitalem Gewebe gemessen [64].

Der Einsatz eines Shiftreagenz ermöglicht die spektroskopische Unterscheidung zwischen intra- und extrazellulären Signalbeiträgen. Dies wurde von Weidensteiner und Horn [11], später auch von Jansen et al. [12] zur getrennten Bildgebung des intra- und extrazellulären Natriums genutzt. Eine Absolutquantifizierung des intra- und extrazellulären Natriums wurde bisher nicht vorgenommen. Die Messung des *globalen* intra- und extrazellulären  $T_1$  wurde schon in mehreren Arbeiten durchgeführt [11, 71]; Methoden zur *lokalisierten* Messung des intra- und extrazellulären  $T_1$  existieren dagegen bisher nicht.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, eine Methode zur lokalisierten Messung des intra- und extrazellulären Natriumgehaltes und  $T_1$  zu entwickeln. Die Methode wurde auf das isolierte Herz optimiert. Ihre prinzipielle Vorgehensweise besteht darin, CSI-Datensätze bei verschiedenen Anregungswinkeln aufzunehmen (Methode der variablen Anregungswinkel, [72]). Dadurch kann über den Zusammenhang in Gl. 2.21 (Ernst-Formel) auf  $T_1$ , und darüber auf  $M_0$  bzw. nach Vergleich mit einer Referenz auf den Natriumgehalt geschlossen werden. Als Nebenprodukt erhält man Information über  $T_2^*$ .

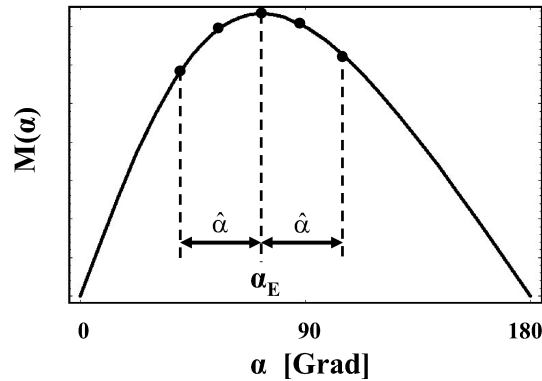


Abbildung 6.1: Methode der variablen Anregungswinkel (variable nutation angle, VNA [72]). Das Schaubild zeigt die Ernst-Formel (Gl. 2.21) als Funktion des Anregungswinkels  $\alpha$  bei konstantem TR und  $T_1$ . Datensätze werden bei unterschiedlichen Werten von  $\alpha$  aufgenommen. Die Verteilung der  $N_P$  Messpunkte erfolgte hier äquidistant und symmetrisch um den Ernst-Winkel  $\alpha_E$ . Das Beispiel zeigt den Fall  $N_P = 5$ .

Die Methode kam im Rahmen einer Studie am isolierten Rattenherzen zum Einsatz, in der der intra- und extrazelluläre Natriumgehalt und  $T_1$  im Verlauf der Infarktheilung beobachtet wurden. Randbedingungen waren zum Einen eine minimale Akquisitionszeit von ca. 35 ms zur Trennung der intra- und extrazellulären Komponenten, und zum Anderen die maximal verfügbare Messzeit am isolierten Herzen von etwa 90 min.

## 6.2 Effiziente Messung von $M_0$ und $T_1$

Auf Grund der begrenzten Messzeit können nur wenige, etwa drei bis fünf CSI-Datensätze aufgenommen werden. Es ist deshalb besonders wichtig, die Messpunkte optimal zu platzieren. Deshalb wurde in Simulationen und mit Hilfe der Cramér-Rao-Methode die optimale Anzahl an Messpunkten sowie deren optimale Lage bestimmt. Die Betrachtung war dabei auf die Klasse von Abtastschemata beschränkt, die äquidistant und symmetrisch um den Ernst-Winkel abtasten (Abb. 6.1). Zu variierende (und zu optimierende) Parameter sind also die Breite des Abtastbereiches ( $2\hat{\alpha}$ ) und die Anzahl der Abtastpunkte,  $N_P$ .

### 6.2.1 Cramér-Rao-Methode

Das Cramér-Rao-Theorem trifft eine Aussage über die minimale Varianz, die ein Schätz- oder Messwert<sup>1</sup> annehmen kann, und damit über dessen maximal zu erreichende Genauigkeit. Eine gute Beschreibung und Herleitung findet sich in [73]. Es beruht auf folgenden Annahmen: (i) Das zu Grunde liegende Modell beschreibt die Daten korrekt, und (ii) das SNR ist ausreichend hoch. Das Cramér-Rao-Theorem gibt nur eine prinzipielle untere Grenze für die Genauigkeit eines Schätz- oder Messwertes an; es besagt nicht, dass diese auch erreicht wird. In Anwendungen hat sich aber gezeigt, dass die Beurteilung einer Messmethode oder einer Abtaststrategie mit Hilfe des Cramér-Rao-Theorems von praktischem Nutzen ist [74].

Die Unsicherheit  $s(\theta_k)$  eines Parameters  $\theta_k$  ist gegeben durch

$$s(\theta_k) = \sqrt{(\mathbf{F}^{-1})_{kk}}. \quad (6.1)$$

Hier ist  $\mathbf{F}$  die Fisher Informations-Matrix. Deren Elemente sind unter der Annahme normalverteilten Rauschens, charakterisiert durch die Rauschamplitude  $\sigma$ , durch den Ausdruck

$$F_{ij} = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{\alpha} \frac{\partial M}{\partial \theta_i} \frac{\partial M}{\partial \theta_j} \quad (6.2)$$

gegeben. Hier ist  $M$  die Modellfunktion (Fitfunktion); die Summe läuft über die Messwerte  $\alpha$ , an denen das Signal aufgenommen wurde.  $s(\theta_k)$  läßt sich also explizit durch Gln. 6.1 und 6.2 berechnen. Die relative Verlässlichkeit  $R$  eines Parameters ist definiert durch

$$R = \frac{\theta_k}{s(\theta_k)}. \quad (6.3)$$

Aus Gln. 6.1 und 6.2 wird ersichtlich, dass  $s(\theta_k)$  proportional zu  $\sigma$  ist. Da in dieser Betrachtung der absolute Fehler nicht interessiert, sondern nur der Unterschied

---

<sup>1</sup>Bei dieser statistischen Betrachtungsweise wird der Messwert als Punktschätzwert des „wahren“ Wertes angesehen.



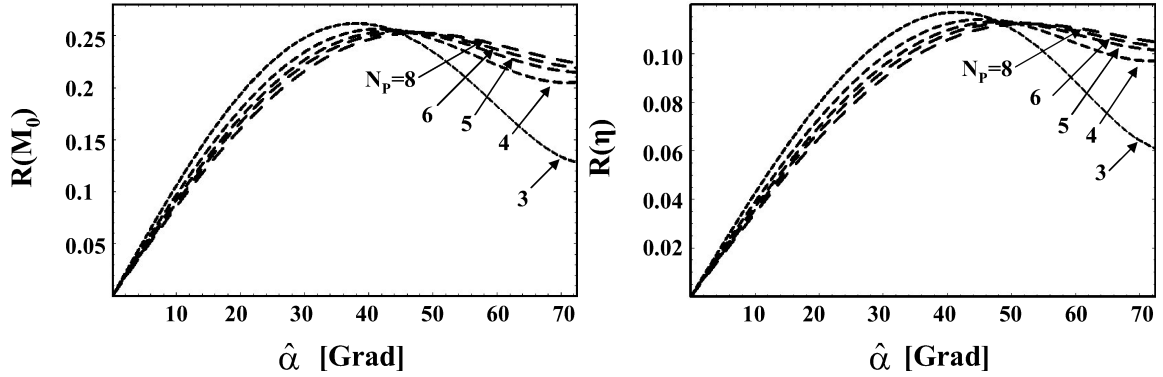


Abbildung 6.2: Normierte Verlässlichkeit  $\tilde{R}$  (Gl. 6.4) der Schätzwerte von  $M_0$  (links) und  $\eta$  (rechts), mit Hilfe der Cramér-Rao-Methode berechnet. Zur Definition von  $\hat{\alpha}$  siehe Text und Abb. 6.1. Parameter:  $\eta = 1, 2$ ,  $M_0=1$ , Ernstwinkel  $\alpha_E = 72, 5^\circ$ .

zwischen verschiedenen Abtaststrategien betrachtet wird, macht es Sinn, die relative Verlässlichkeit auf  $1/\sigma$  zu normieren. Für die Betrachtung der Effizienz einer Methode ist weiterhin zu berücksichtigen, dass der Fehler, mit dem ein Messpunkt behaftet ist, mit der Gesamtanzahl der Messpunkte steigt:  $\sigma \propto \sqrt{N_P}$ . Die normierte Verlässlichkeit ist daher durch den Ausdruck

$$\tilde{R} = \sqrt{N_P} \frac{\theta_k}{s(\theta_k)}. \quad (6.4)$$

gegeben. In der vorliegenden Arbeit wurde  $\tilde{R}$  für  $M_0$  und  $\eta = TR/T_1$  in Gl. 2.21 berechnet. Als Zahlenwerte wurden  $M_0 = 1$  und  $\eta = 1, 2$  eingesetzt; letzteres entspricht dem Mittel der experimentell erhaltenen Werte. Die erhaltenen Ausdrücke sind länglich und daher nicht hier explizit angegeben; die Grafen der normierten Verlässlichkeit für  $M_0$  und  $\eta$  sind in Abb. 6.2 gezeigt. Der maximale Wert wird für  $N_P = 3$  und  $\hat{\alpha}_{opt} \approx 36^\circ$  erzielt. Im Bereich von  $\hat{\alpha}$  zwischen  $0^\circ$  und ca.  $45^\circ$  werden  $M_0$  und  $T_1$  am effizientesten bestimmt, wenn mit  $N_P = 3$  Punkten abgetastet wird. Bei größeren Werten von  $\hat{\alpha}$  ist es besser, mit mehr Punkten abzutasten.

## 6.2.2 Simulationen

Die Aussagen der Cramér-Rao-Methode wurden in numerischen Simulationen überprüft. Dies ist vor allem bei niedrigem SNR wichtig, da hier die Aussagen des Cramér-

Rao-Theorems keine gute Näherung mehr darstellen. Das Signal wurde nach der Ernst-Formel berechnet, und zum Signal wurde normalverteiltes Rauschen addiert. Die Rauschamplitude wurde proportional zu  $\sqrt{N_P}$  gesetzt; dies berücksichtigt, dass bei einer größeren Anzahl an Messpunkten in gegebener Messzeit ein geringeres SNR pro Messpunkt zur Verfügung steht. Durch Anfitzen der Ernst-Formel wurden  $M_0$  und  $\eta$  bestimmt. Die Standardabweichung der Fitergebnisse wurde als  $s(\theta_k)$  in Gl. 6.3 eingesetzt und so die Verlässlichkeit berechnet. Dieser Wert ist schon auf  $\sqrt{N_P}$  normiert und kann – bis auf eine Konstante – mit der aus der Cramér-Rao-Methode erhaltenen normierten Verlässlichkeit verglichen werden. Die Ergebnisse sind in Abb. 6.3 gezeigt. Für hohes SNR (200) stimmt der Verlauf der Kurven sehr gut mit den aus der Cramér-Rao-Methode erhaltenen Kurven überein, sowohl für  $M_0$  als auch  $\eta$ . Selbst bei einem SNR von 10 ändert sich nichts im Vergleich zu den qualitativen Aussagen, die mit der Cramér-Rao-Methode getroffen wurden. Bei einem SNR von 5 zeigen sich deutliche Abweichungen, die vor allem darauf zurückzuführen sind, dass der Fitalgorithmus nicht mehr stabil konvergiert. Aus letzterem Grund konnte die Verlässlichkeit nicht für alle Werte von  $\hat{\alpha}$  berechnet werden. Die bei SNR=5 erhaltenen Werte sind deshalb mit Vorsicht zu betrachten. Ergebnis der Simulationen ist aber, in Übereinstimmung mit dem Ergebnis aus der Cramér-Rao-Methode, dass die Abtastung mit  $N_P = 3$  Punkten und  $\hat{\alpha} \approx 35^\circ$  bis  $40^\circ$  optimal ist.

## 6.3 Messmethoden

### 6.3.1 Pulssequenz

Die Pulssequenz (Abb. 6.4) bestand aus einem Anregungspuls (Dauer  $p$ , maximale Stärke), einem Gradientenpuls zur Phasenkodierung ( $320 \mu\text{s}$ ), Datenakquisition (Bandbreite 14 kHz, 512 komplexe Datenpunkte, Aufnahmezeit  $T_{AQ} = 36,6 \text{ ms}$ ), einem  $320 \mu\text{s}$  langen Gradientenpuls (Stärke 50%) zur Dephasierung verbleibender Magnetisierung und 1,5 ms Wartezeit, die das Spektrometer zum Abspeichern der Daten benötigte. Das TR war 38.8 ms; damit ergibt sich eine Gesamtmessdauer für einen AWCSI-Datensatz von knapp 16 min. Ein ausgefeilteres Schema zur Unterdrückung verbleibender Transversalmagnetisierung war auf Grund des langen TR nicht notwendig [75].

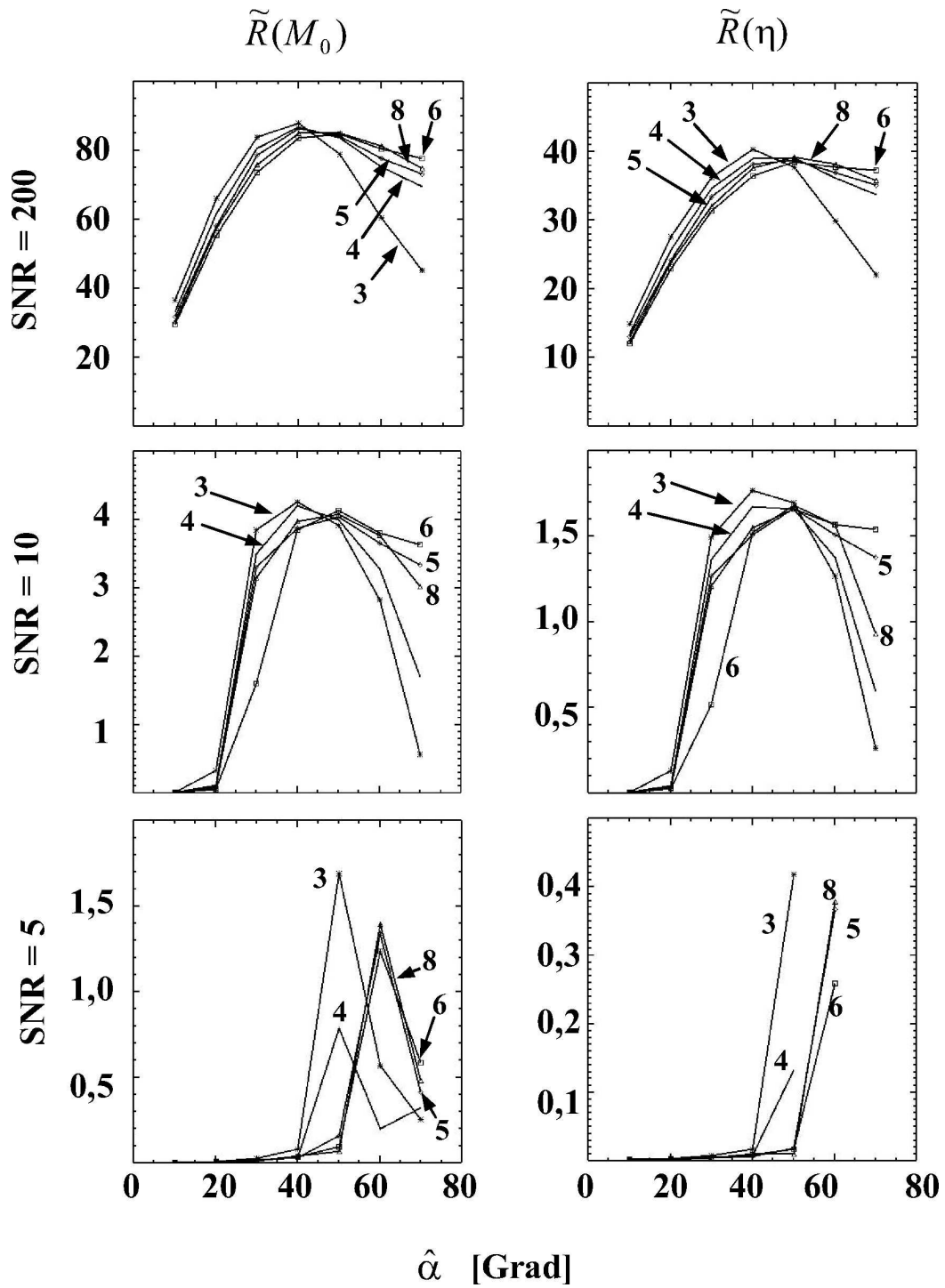


Abbildung 6.3: Normierte Verlässlichkeit von  $M_0$  und  $\eta$ , ermittelt in Simulationen mit  $\eta = 1, 2$  und  $M_0 = 1$  für verschiedene Werte von  $N_P$  (durch Zahlen gekennzeichnet).

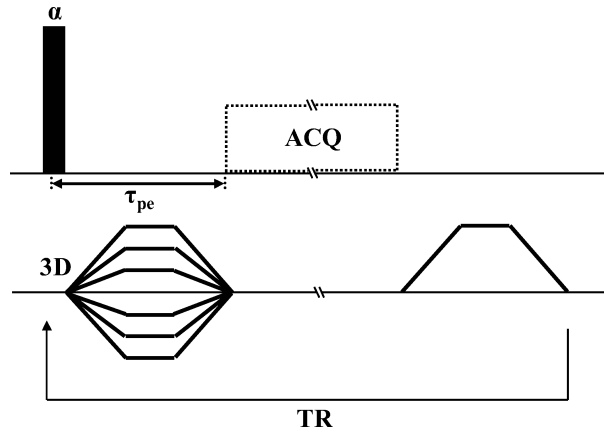


Abbildung 6.4: Hier verwendete CSI-Sequenz.

### 6.3.2 Lokalisation

Zur Lokalisation wurde AWCSI (Kapitel 2.2.6) angewandt. Die Anzahl der Mittelungen im Zentrum des  $k$ -Raumes wurde auf  $NA(\mathbf{0}) = 13$  gesetzt, und die Phasenkodierschritte wurden auf einem Gitter mit  $35 \times 35 \times 17$  Punkten verteilt. Dadurch ergab sich  $NA_{tot} = 24405$ . Das erlaubte in der zur Verfügung stehenden Messzeit die Aufnahme von vier Datensätzen. Die Wichtungsmatrix ist in Abb. 6.5 dargestellt. Die maximale Gradientenstärke wurde so eingestellt, dass sich in einem  $20 \times 20 \times 30 \text{ mm}^3$  FOV eine nominelle räumliche Auflösung (Gl. 2.44) von  $1.0 \times 1.0 \times 3.0 \text{ mm}^3$  ergab.

### 6.3.3 Signalmodell

Typische  $^{23}\text{Na}$ -Spektren am isolierten Herzen in Anwesenheit eines Shiftreagenz bestehen aus einem intrazellulären und einem extrazellulären Anteil:

$$S(t) = S_{in}(t) + S_{ex}(t). \quad (6.5)$$

Beide Anteile wurden hier als Summe exponentiell zerfallender Signale angenommen:

$$S_x(t) = e^{i\varphi_s} \sum_{n=1}^{N_x} M_x(p, \omega_n) \exp((t + \tau)(i\omega_n - 1/T_{2,n}^*)) \quad (6.6)$$

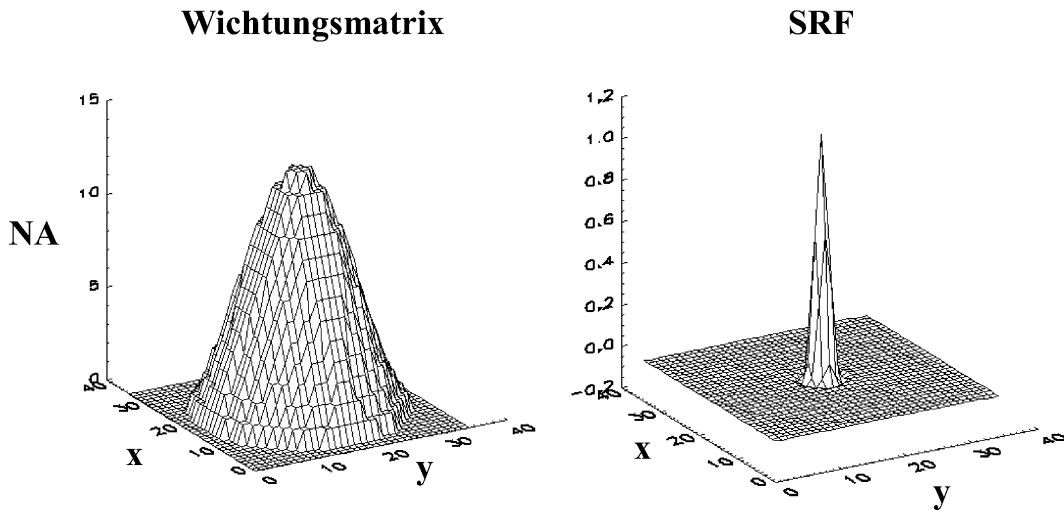


Abbildung 6.5: Ortskodierung: Wichtungsmatrix und Realteil der SRF (mittlere Schicht aus dem 3D-Datensatz).

Hier steht  $x$  für intra- bzw. extrazellulär.  $\varphi_S$  symbolisiert die Spektrometerphase (siehe Kapitel 6.3.6), und  $\tau$  die Zeit zwischen Anregungspuls und Datenaufnahme. Für den intrazellulären Signalanteil wurde monoexponentieller Zerfall ( $N_{in} = 1$ ) angenommen; Simulationen hatten gezeigt, dass das SNR für biexponentielles Anfitzen nicht ausreichend hoch ist (siehe Kapitel 6.5.6). Der extrazelluläre Anteil wurde durch eine Summe aus zwei Resonanzlinien ( $N_{ex} = 2$ ) mit unterschiedlicher Frequenz und unterschiedlichem  $T_2^*$  modelliert. In [76] und [77] wurde vermutet, dass die schmale Resonanzlinie dem Intravaskularraum und die breite Resonanzlinie dem Interstitium zuzuordnen sind. Diese Hypothese liegt zwar sehr nahe, ist bisher allerdings nicht validiert worden. Deshalb werden wir hier beide Kompartimente als extrazelluläres Kompartiment 1 bzw. 2 bezeichnen (siehe auch Diskussion).

Bei der HF-Anregung ist die Abhängigkeit von Amplitude und Phase einer Resonanzlinie von deren Resonanzfrequenz zu berücksichtigen. Dieser Effekt hatte bei den hier verwendeten Pulsdauern (bis zu  $60 \mu\text{s}$ ) im interessierenden Frequenzbereich (Verschiebung zwischen intra- und extrazellulärer Resonanzlinie, ca. 690 Hz) schon einen deutlichen Einfluß, weniger auf die Amplitude als auf die Phase der Resonanzlinien. Um diesen Einfluß zu berücksichtigen, mußte die Ernst-Formel (Gl. 2.21) wie folgt modifiziert werden:

$$M(p, \omega) = M_0 \frac{1 - \exp(-TR/T_1)}{1 - c \exp(-TR/T_1)} (s + i\eta) \quad (6.7)$$

mit den Abkürzungen

$$\begin{aligned} c &= \frac{1}{\omega_{eff}^2} (\omega^2 + \omega_1^2 \cos(\omega_{eff} p)) \\ s &= \frac{\omega_1}{\omega_{eff}} \sin(\omega_{eff} p) \\ \eta &= \frac{\omega \omega_1}{\omega_{eff}^2} (\cos(\omega_{eff} p) - 1) \\ \omega_{eff} &= \sqrt{\omega^2 + \omega_1^2}. \end{aligned} \quad (6.8)$$

Der Ausdruck in Gl. 6.7 gilt für Blockpulse der Dauer  $p$ .

### 6.3.4 Erstellen der $B_1$ -Karten

Für den  $M_0$ - $T_1$ -Fit und zur Bestimmung der Signalphase ist die Kenntnis des Flipwinkels erforderlich. Deshalb wurde vom  $^{23}\text{Na}$ -Resonator eine  $B_1$ -Karte erstellt. Als Phantom wurde das 20 mm NMR-Röhrchen verwendet, in das auch sonst das isolierte Herz eingebracht wurde, und mit Krebs-Henseleit-Puffer gefüllt. Es wurden sechs AWCSI-Datensätze mit unterschiedlichen Pulsdauern  $p = \{20, 40, 60, 80, 100, 120\} \mu\text{s}$  bei einem TR von 11,4 ms aufgenommen (Bandbreite 14 kHz, 128 komplexe Datenpunkte, restliche Parameter wie in Kapitel 6.3.1 beschrieben). Die Datensätze wurden Fourier-transformiert, in nullter Ordnung phasenkorrigiert, und Bilder wurden durch das Maximum der Resonanzlinie rekonstruiert.  $\omega_1$  wurde durch nichtlinearen Fit der Funktion in Gl. 6.7 an die Daten Voxel für Voxel berechnet. Das Ergebnis ist in Abb. 5.2 gezeigt. Diese Karte wurde zur Auswertung der AWCSI-Datensätze (s.u.) benutzt.

Um den Einfluß zu testen, den die Variation der Beladung durch unterschiedliche Herzen auf die Verteilung der  $B_1$ -Flußdichte hat, wurde die  $B_1$ -Karte auch bei einem relativ großen Herzen, also sehr schwacher Beladung<sup>2</sup> vermessen. Dazu wurde die oben

---

<sup>2</sup>Das Perfusat belädt den Resonator stärker als das perfundierte Herz; ein großes Herz verdrängt mehr Perfusat und stellt daher eine schwächere Beladung für den Resonator dar.

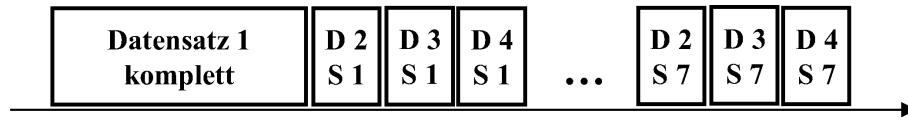


Abbildung 6.6: Abfolge der CSI-Datensätze bzw. derer Segmente zur Kompensation zeitlicher Änderungen des Natriumgehaltes. Der erste Datensatz wird komplett aufgenommen, Datensätze zwei bis vier werden verschachtelt aufgenommen, wobei die innere Schleife über die Datensätze (D), die äußere Schleife über die Segmente (S) läuft.

beschriebene Methode angewandt.  $B_1$  konnte bis auf Bereiche, in denen sich wenig oder kein Natrium befand (z.B. Lumen), ausreichend genau bestimmt werden. Der Vergleich mit der am Phantom bestimmten  $B_1$ -Karte zeigte Übereinstimmung innerhalb einer Toleranz von  $\pm 1\%$  innerhalb der zentralen 10 mm des Resonators in axialer Richtung, und über nahezu das gesamte FOV in transversaler Darstellung. Die von Herz zu Herz übliche Variation der Beladung beeinflusst also die  $B_1$ -Verteilung des Resonators innerhalb des angegebenen Bereichs nur wenig. Daher konnte für die Auswertung aller Herzen die am Phantom erstellte  $B_1$ -Karte verwendet werden. Beim Festlegen von Bildregionen zur Auswertung (region of interest, ROI) wurde darauf geachtet, dass Regionen am Rand des Resonators (sowohl in axialer als auch transversaler Richtung) nicht mit einbezogen wurden.

### 6.3.5 Kompensation von Änderungen des Natriumgehaltes

In ersten Messungen mit Shiftreagenz wurde festgestellt, dass der intrazelluläre Natriumgehalt zeitlichen Schwankungen unterworfen sein kann, während der extrazelluläre Natriumgehalt praktisch konstant bleibt. Nimmt man sukzessive komplette Datensätze mit verschiedenem Flipwinkel auf, so ist der Signalamplitude (Gl. 6.7) zusätzlich zur Änderung durch Variation des Flipwinkels die Änderung des intrazellulären Natriumgehaltes überlagert. Um den dadurch entstehenden Fehler auf  $T_1$  und den Natriumgehalt zu vermeiden bzw. zu minimieren, wurde die Abfolge der Datensätze und Flipwinkel wie folgt durchgeführt:

Direkt nach Einbringen des Herzens in den Magneten wurde ein kompletter AWCSI-Datensatz aufgenommen. Dieser wurde, wie später aus der Datenprozessierung ersichtlich, nur zur Messung des Gehaltes herangezogen. Die Pulsdauer wurde mit  $p_1 = 40\mu s$

so gewählt, dass der Flipwinkel in der Nähe des Ernst-Winkels für extrazelluläres Natrium im Myokard lag. In den anschließenden Messungen wurden insgesamt drei AWCSI-Datensätze aufgenommen, mit den Pulsdauern  $\{p_2, p_3, p_4\} = \{20, 40, 60\} \mu\text{s}$ . Bei diesen Datensätzen wurde die Abtastung des k-Raumes in sieben etwa gleichgroße Segmente aufgeteilt. Diese Segmente wurden in der z-Richtung des k-Raums unterteilt. Die Abarbeitung der Segmente und der Datensätze erfolgte verschachtelt, wobei die innere Schleife über die Datensätze, die äußere Schleife über die Segmente lief (siehe Abb 6.6). In der Datenprozessierung wurden diese drei Datensätze zur Messung des  $T_1$  und  $T_2^*$ , nicht aber des Gehaltes verwendet.  $T_1$  wurde in Gl. 6.7 eingesetzt und so  $M_0$  berechnet:

$$M_0 = M(p_1) \left( \frac{1 - e^{-TR/T_1}}{1 - ce^{-TR/T_1}} |s + i\eta| \right)^{-1} \quad (6.9)$$

Die Information über  $T_1$  stammt also aus Datensätzen 2 bis 4, während  $M_0$  und damit der Natriumgehalt aus Datensatz 1 berechnet wurde – letzterer Datensatz kommt den *in-vivo*-Verhältnissen am nächsten.

Der Einfluß dieser Methode auf die Messwerte  $M_0$  und  $T_1$  wurde in Simulationen untersucht. Vier Bilddatensätze wurden den verschiedenen Flipwinkeln entsprechend erzeugt; als  $T_1$  wurden verschiedene Werte zwischen 20 und 50 ms vorgegeben. Die k-Raum-Daten wurden den Messungen entsprechend in sieben Segmente aufgeteilt und in der selben Reihenfolge wie in den Experimenten aneinandergesetzt. Die aneinandergereihten Daten wurden dann mit einer linear ansteigenden Funktion multipliziert, die zu Beginn den Wert 1 und am Ende den Wert  $F$  hat. Die Segmente wurden wieder den entsprechenden Datensätzen zugehörig sortiert, und durch Fourier-Transformation wurden die Bilder rekonstruiert.  $M_0$  und  $T_1$  wurden wie oben beschrieben berechnet.

Ergebnis der Simulationen war zum Einen, dass die rekonstruierten Bilder ( $F > 1$ ) das Originalbild ( $F = 1$ ) multipliziert mit einem gewissen Faktor darstellten, aber keine Bildartefakte zu erkennen waren. Dies liegt daran, dass die k-Raum-Segmente, die am stärksten die Signalintensität beeinflussen (zentraler k-Raum), eng beieinander liegen. Zum Anderen waren die systematischen Veränderungen von  $T_1$  gegenüber dem vorgegebenen Wert sehr gering; bei einem  $F = 5$ -fachen Signalanstieg lag der Effekt der relativen Veränderung von  $T_1$  knapp unter 2%. Da in Vorexperimenten ein Anstieg des Signals des intrazellulären Natriums um höchstens einen Faktor  $F = 2$  gemessen wurde, kann davon ausgegangen werden, dass der Einfluß des Signalanstiegs auf  $T_1$



durch die Segmentation ausreichend eliminiert ist. Die Auswirkung auf  $M_0$  ist etwas stärker; sie beträgt bei  $F = 2$  ein um ca. 10% größeres  $M_0$ .

### 6.3.6 Bestimmung der Spektrometerphase und -zeitkonstanten

Kenntnis der Signalphasen reduziert die Anzahl der zu ermittelnden Parameter, und erhöht dadurch die Genauigkeit der Kurvenanpassung in der Zeitdomäne. Außer durch off-resonante Anregung (Kapitel 6.3.3, Gl. 6.7) erfährt das Signal eine Phasenverschiebung  $\varphi_S$ , die in der Empfangskette des Spektrometers (Ankoppelnetzwerk, Koaxialkabel, Filter, Vorverstärker, Modulator) zustande kommt. Da bei jedem Herzen die Feinabstimmung des HF-Resonators neu durchgeführt wurde, und da unterschiedliche Koaxialkabel verwendet wurden, wurde  $\varphi_S$  bei jedem Herzen neu bestimmt. Dazu wurde das Signal aus einer ROI im Puffer herangezogen. Die Signalphase wurde nach der Formel  $\varphi(t) = \text{atan}(S(t))$  berechnet und Phasensprünge eliminiert. Durch Anfitten einer Gerade wurde  $\varphi_S$  als Wert dieser Geraden zum Zeitpunkt  $t = 0$  (y-Achsenabschnitt) berechnet.

## 6.4 Messprotokoll

### 6.4.1 Protokoll

Die Herzen wurden wie in Kapitel 5.3 beschrieben präpariert und in den Magneten eingebracht. Die Perfusionsapparatur wurde auf kardioplegischen Puffer umgestellt. Sobald das Spektrum stabil war, wurde geshimt und die Resonanzfrequenz auf das extrazelluläre Natrium eingestellt. Dann wurde, wie oben beschrieben, zunächst ein kompletter AWCSI-Datensatz, danach wurden segmentiert und verschachtelt drei weitere AWCSI-Datensätze aufgenommen. Nach Beendigung dieses Protokolls wurde eine globale Inversion-Recovery-Sequenz benutzt, um die globalen Werte des intra- und extrazellulären  $T_1$  zu bestimmen. Die Sequenz bestand aus einem (für die Resonatormitte abgestimmten) Inversionspuls, einer Wartezeit (Inversionszeit), einem  $90^\circ$ -Auslesepuls und Datenaufnahme (2048 komplexe Punkte, Bandbreite 25 kHz). Die Messung wurde für 30 verschiedene Werte der Inversionszeit, verteilt in einem Bereich von 125  $\mu\text{s}$  bis 310 ms durchgeführt. Danach wurde der  $^{23}\text{Na}$ -Resonator gegen einen  $^1\text{H}$ -Resonator ausgetauscht, ohne das Herz zu bewegen. Es wurde ein 3D  $^1\text{H}$ -Gradientenecho-Datensatz

mit einem TR von 14,5 ms und einem TE von 3,5 ms aufgenommen; das FOV war  $20 \times 20 \times 32 \text{ mm}^3$  bei einer Matrixgröße von  $128 \times 128 \times 32$ .

## 6.4.2 Histologie

Nach Abschluß der NMR-Messungen wurden die Herzen in gepuffertem Formalin fixiert. Zur histologische Aufbereitung wurden die Herzen in Schichten geschnitten und mit Hämatoxylin Eosin (HE) eingefärbt.

## 6.5 Prozessierung der Messdaten

### 6.5.1 Bildrekonstruktion

Zur Rekonstruktion der  $^{23}\text{Na}$ -Bilder wurden die CSI-Datensätze in der Zeitdomäne mit einem Exponentialfilter multipliziert (Linienbreite 20 Hz), Fourier-transformiert und in nullter und erster Ordnung phasenkorrigiert. Alle vier Datensätze wurden addiert. Intra- und extrazelluläre Bilder wurden dann durch Integration der jeweiligen Resonanzlinie rekonstruiert.

### 6.5.2 Lokalisation von gesundem und infarziertem Myokard

ROIs im gesunden Myokard wurden an Hand anatomischer Informationen ( $^1\text{H}$ -Bild, Histologie) und durch Ausschluß eindeutig infarzierter Regionen, erkennbar in den histologischen Schnitten, gezogen. ROIs im infarzierten Myokard wurden bei 3 Tage und 3 Wochen alten Infarkten durch ein Schwellenkriterium definiert (Bildintensität plus zwei Standardabweichungen des gesunden Myokard im Gesamt-Natriumbild). Voxel im Puffer wurden hierbei ausgeschlossen. Bei einigen Infarkten war eine eindeutige Grenze zwischen Puffer und Infarkt nicht auszumachen. In diesen Fällen wurde das  $^1\text{H}$ -Bild herangezogen, um die Region im Puffer auszuschließen. Bei einem Tag alten Infarkten reichte der Kontrast zwischen gesundem und infarziertem Myokard für eine Anwendung des Schwellenkriteriums nicht aus; hier wurde der Infarkt von Hand gezogen unter Zunahme der Information aus den histologischen Schnitten. Dabei wurde konservativ vorgegangen, das heißt, es wurden nur Bereiche ausgewählt, die ganz si-

cher innerhalb des Infarktes lagen; auf eine exakte Abgrenzung zum gesunden Myokard wurde verzichtet.

### 6.5.3 Nichtlinearer Fit-Algorithmus

Zur Durchführung der nichtlinearen Fits wurde eine auf dem Levenberg-Marquard - Algorithmus beruhende IDL-Prozedur verwendet. Diese stammt von Craig B. Markwardt [78]. Sie ermöglicht unter anderem die Definition des gültigen Bereiches eines Fitparameters, das Fixieren und das aneinander Koppeln von Fitparametern. Auch eine von zwei Variablen abhängige Funktion kann angefittet werden (Oberflächen-Fit). Die Funktion kann im Gegensatz zu AMARES ohne externe Schnittstelle in eine IDL-Auswertefunktion eingebaut werden und erlaubt daher eine automatisierte und weniger Fehler anfällige Auswertung.

### 6.5.4 Messung von Natriumgehalt, $T_1$ und $T_2^*$

Für die Prozessierung zur Messung von  $M_0$ ,  $T_1$  und  $T_2^*$  wurden die CSI-Datensätze lediglich in den drei räumlichen Dimensionen Fourier-transformiert. Der Fit-Algorithmus wurde zunächst auf das Signal einer ROI, summiert über die Datensätze 1 bis 4 angewandt. Daraus wurde für jede spektrale Komponente  $\omega$  und  $T_2^*$  bestimmt. Durch die Summation wird das SNR des Signals verbessert (ca. Faktor 2) und damit auch die Genauigkeit und Konvergenz des Fit-Algorithmus. Die Parameter  $\omega$  und  $T_2^*$  wurden fixiert, und die Signale der Datensätze 1 bis 4 einzeln angefittet. Dies resultierte für jede spektrale Komponente in den Amplituden  $\{M(p_1), M(p_2), M(p_3), M(p_4)\}$ . Aus  $M(p_2)$ ,  $M(p_3)$  und  $M(p_4)$  wurde  $T_1$  durch Anfitten von Gl. 6.7 bestimmt, und  $M_0$  wurde mit der Formel in Gl. 6.9 berechnet. Mit den Signalen aus der ROI im Puffer wurde analog verfahren. Der Natriumgehalt wurde dann nach folgender Formel berechnet:

$$G = G_{Puffer} \frac{M_0}{M_{0,Puffer}} \frac{V_{Puffer}}{V}. \quad (6.10)$$

Hier sind  $V$  und  $V_{Puffer}$  die Volumina der ROI, in der der Natriumgehalt zu bestimmen war bzw. der ROI im Puffer.  $G_{Puffer}$  ist der Natriumgehalt im Puffer; er betrug 142,45 mM/Liter (siehe Kapitel 5.3).

### 6.5.5 Statistische Auswertung

Alle Ergebnisse sind angegeben als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung. Unterschiede zwischen infarziertem und gesundem Myokard wurden mittels zweiseitigem t-Test untersucht; der p-Wert findet sich bei den Ergebnissen.

### 6.5.6 Simulationen zur Messgenauigkeit

Simulationen wurden durchgeführt, um die Messgenauigkeit zu quantifizieren. Die Simulationen dienten auch dazu, die auf  $\chi^2$  basierende Schätzung des Fitfehlers mit den tatsächlichen Fehlern zu vergleichen. Letztere wird nach der Formel

$$\sigma = \tilde{\sigma} \sqrt{\chi^2/\nu} \quad (6.11)$$

vorgenommen; hier ist  $\nu$  die Anzahl der Freiheitsgrade und  $\tilde{\sigma}$  das entsprechende Diagonalelement der Kovarianzmatrix, das der Fitalgorithmus ausgibt (Kapitel 6.5.3). Das SNR wurde an Spektren aus einer ROI im gesunden Myokard ermittelt; als Maß für das Rauschen wurde die Standardabweichung der spektralen Basislinie in einem weit außen liegenden spektralen Bereich genommen. Die ROI hatte mit  $18 \mu\text{L}$  ein unterdurchschnittlich kleines Volumen, die Spektren damit ein recht niedriges SNR; die hier durchgeführte Abschätzung ist also relativ konservativ. Modellspektren wurden mit den in Tab. 6.1 angegebenen Parametern erzeugt. Zu den Spektren wurde normalverteiltes Rauschen addiert; die Rauschamplitude wurde so eingestellt, dass das SNR der Modellspektren mit dem der gemessenen Spektren übereinstimmte (SNR=80; dieser Wert ist nicht zu vergleichen mit den Werten in Kapitel 6.2).  $M_0$ ,  $T_1$  und  $T_2^*$  wurden dann wie oben beschrieben bestimmt. Das intrazelluläre Signal wurde sowohl mit mono- als auch biexponentiellem Zerfall angefüttet. Dieser Vorgang wurde 1000 mal wiederholt, wobei jedes Mal das Rauschen neu erzeugt wurde. Als Maß für den Messfehler wurde die Standardabweichung der durch Fit ermittelten Parameter genommen. Die Ergebnisse sind in Tab. 6.2 zusammengefaßt.

Die Simulationen zeigen, dass die extrazellulären Modellparameter sehr genau bestimmt werden können; selbst für das Kompartiment 2, das eine relativ breite Resonanzlinie aufweist, die nah bei der Resonanz des Kompartiment 1 liegt, ist der Messfehler annehmbar klein. Das  $T_1$  des Kompartiment 2 wird etwas unterschätzt.

Kompartiment	$M_0$	$T_1$ [ms]	$T_2^*$ [ms]	Frequenz [Hz]
Intra	3,0	30	1,5 / 4,0	-730
Extra 1	12,0	33	5,0	0
Extra 2	5,0	28	1,5	-150

Tabelle 6.1: Vorgegebene Parameter für die Simulationen zur Messgenauigkeit.

Für das intrazelluläre Signal können  $M_0$  und  $T_2^*$  sehr genau bestimmt werden, wenn monoexponentiell gefittet wird; lediglich  $T_1$  weist größere Abweichungen auf. Bei einem biexponentiellen Fit dagegen können die intrazellulären Parameter nur relativ ungenau bestimmt werden.

Ein weiteres Ergebnis der Simulationen ist, dass der durch  $\chi^2$  ermittelte Fitfehler eine relativ gute Schätzung für die tatsächliche Unsicherheit des Fitergebnisses darstellt, falls der intrazelluläre Signalanteil monoexponentiell angefitet wird.

## 6.6 Ergebnisse der Messungen am isolierten Herz

### 6.6.1 Darstellung der Herzen und der Infarkte

Abb. 6.7 zeigt das intra- und extrazelluläre Natriumbild eines infarzierten Herzen und zum Vergleich das Protonenbild und den histologischen Schnitt aus der entsprechenden Schicht. Das Herz kontrastiert sich gut vom umgebenden Puffer ab, der im extrazellulären Bild hell und im intrazellulären Bild dunkel abgebildet ist. Der rechte Ventrikel ist kollabiert und daher im extrazellulären Bild nicht vom Septum zu trennen. Die Außenwand des rechten Ventrikel weist nur wenig intrazelluläres Natrium auf. Da zwischen Ballon und äußerem Luftdruck ein Druckausgleich erlaubt wurde, ist auch der linke Ventrikel relativ klein, aber erkennbar.

Die in der HE-Färbung erkennbare infarzierte Region (blau) ist im extrazellulären Bild als Signalerhöhung und im intrazellulären Bild als Signalerniedrigung zu erkennen. Sowohl Form als auch Position der hyper- bzw. hypointensen Regionen in den Natriumbildern stimmen gut mit den Konturen des Infarkt in der HE-Färbung überein. Auch innerhalb der infarzierten Region sind im extrazellulären Natriumbild Strukturen zu erkennen, die sich in der HE-Färbung wiederfinden.

(a)

Kompartiment	Parameter	Mittelwert	SD [%]	$\chi^2$ -Fehler [%]
Intra	$M_0$	2,7	9,8	8,1
	$T_1$	30,3	20,9	20,9
	$T_{2s}^*$	2,6	7,7	6,8
	$T_{2f}^*$	-	-	-
Extra 1	$M_0$	12,0	2,7	1,4
	$T_1$	34,5	3,4	3,3
	$T_2^*$	5,0	1,8	2,0
Extra 2	$M_0$	4,8	11,0	6,6
	$T_1$	24,5	22,4	23,3
	$T_2^*$	1,6	6,1	7,0

(b)

Kompartiment	Parameter	Mittelwert	SD [%]	$\chi^2$ -Fehler [%]
Intra	$M_0$	3,4	30,0	3,2
	$T_1$	30,0	21,0	8,7
	$T_{2s}^*$	3,7	18,3	119,6
	$T_{2f}^*$	1,4	45,6	217,1
Extra 1	$M_0$	12,1	2,9	1,4
	$T_1$	34,5	3,5	3,3
	$T_2^*$	5,0	1,9	2,0
Extra 2	$M_0$	4,8	12,1	6,7
	$T_1$	24,6	20,6	20,6
	$T_2^*$	1,6	6,7	6,9

Tabelle 6.2: In den Simulationen ermittelte Messfehler der Modellparameter; (a) bei monoexponentiellem und (b) biexponentiellem Fit des intrazellulären Signals. Die Abschätzung gilt für ein ROI-Volumen von  $18 \mu\text{L}$ .

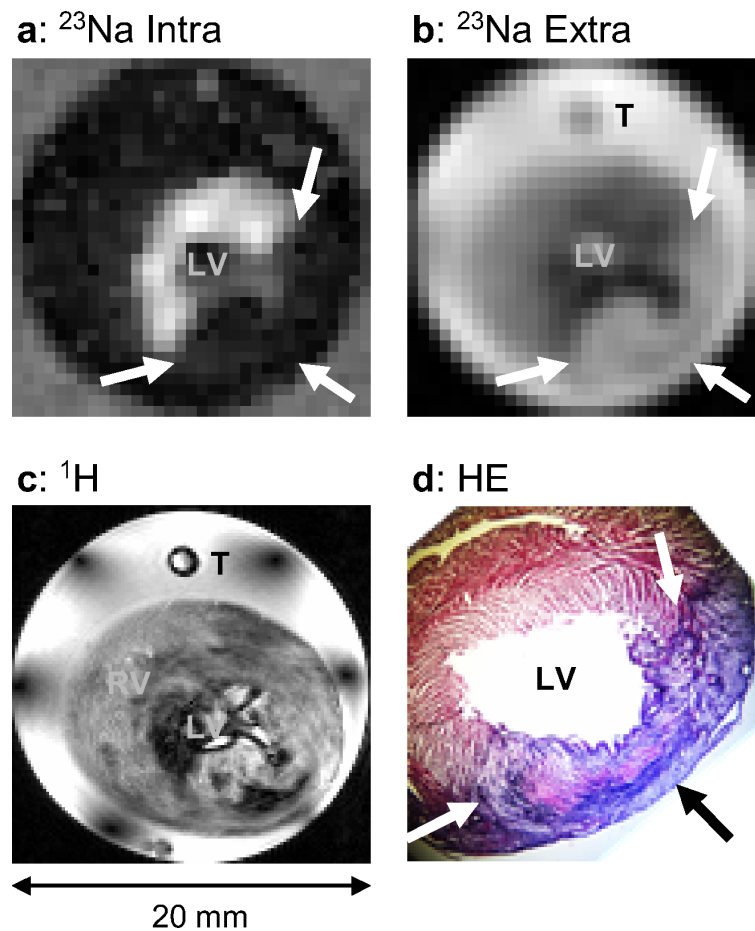


Abbildung 6.7: Transversale Ansicht der intra- und extrazellulären Natriumbilder (a,b) und der entsprechenden Schicht des  $^1\text{H}$ -Bildes (c). d: Räumlich entsprechender histologischer Schnitt (HE-Färbung). Der 3 Tage alte Infarkt ist deutlich im intrazellulären Natriumbild durch einen Signalabfall und im extrazellulären Bild durch einen Signalanstieg zu erkennen. Alle Bilder sind separat skaliert. Die nominale Auflösung in den  $^{23}\text{Na}$ -Bildern beträgt  $1,0 \times 1,0 \times 3,0 \text{ mm}^3$ ; ein Pixel in der Darstellung der Natriumbilder entspricht 0,57 mm.

In Abb. 6.8 sind nochmals einige Herzen mit unterschiedlich großen Infarkten abgebildet. Die HE-Bilder wurden in Helligkeit und Kontrast angepasst, um die Infarkte hervorzuheben (the Gimp 2.2, Helligkeit: 80, Kontrast: 80). Auch hier ist eine gute qualitative Übereinstimmung zwischen Natriumbildern und der HE-Färbung zu erkennen. Der Infarkt ist sowohl im intra- als auch im extrazellulären Bild gut vom gesunden Gewebe kontrastiert. Die räumliche Auflösung erlaubt sogar eine Abschätzung der transmuralen Ausdehnung des Infarktes.

### 6.6.2 Spektren

Typische  $^{23}\text{Na}$ -Spektren von gesundem und infarziertem Myokard sind in Abb. 6.9 gezeigt. Das Spektrum im gesunden Myokard läßt gut erkennen, dass die extrazelluläre Resonanz nicht durch eine einzelne Lorentzlinie beschrieben werden kann. In den Spektren aus der Infarktregion fehlen die Resonanzlinien aus dem Intrazellularraum und dem extrazellulären Kompartiment 2. Die durch Fit erhaltenen Modellspektren (Abb. 6.9 c und f) und das Residuum (d und g) zeigen, dass die Spektren gut angefitet werden können.

### 6.6.3 Natriumgehalt

Der Natriumgehalt ist in mM/Liter Gewebenvolumen angegeben und hat deshalb die Einheit einer Konzentration. Um Mißverständnissen vorzubeugen sollte hier vorweg erwähnt werden, dass keine tatsächlichen Konzentrationen in der intra- und extrazellulären Flüssigkeit berechnet wurden, da hierzu das Verteilungsvolumen hätte bekannt sein müssen.

Die Ergebnisse der Messungen des Natriumgehaltes sind in Abb 6.10 zusammengefaßt. Zu allen drei Zeitpunkten der Messung ist der intrazelluläre Natriumgehalt im Infarkt signifikant erniedrigt und der extrazelluläre Natriumgehalt im Infarkt signifikant erhöht ( $p < 0,01$ ). Signifikante Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten ließen sich nicht feststellen.

In Abb. 6.11 sind die Messergebnisse der beiden extrazellulären Kompartimente einzeln aufgezeigt. An den Tagen 3 und 21 ist ein Anstieg des Kompartiment 1 zwischen gesundem und infarziertem Myokard zu beobachten, begleitet von einem Abfall des Kompartiment 2. Dagegen ist an Tag 1 der Anstieg des extrazellulären Natriums im



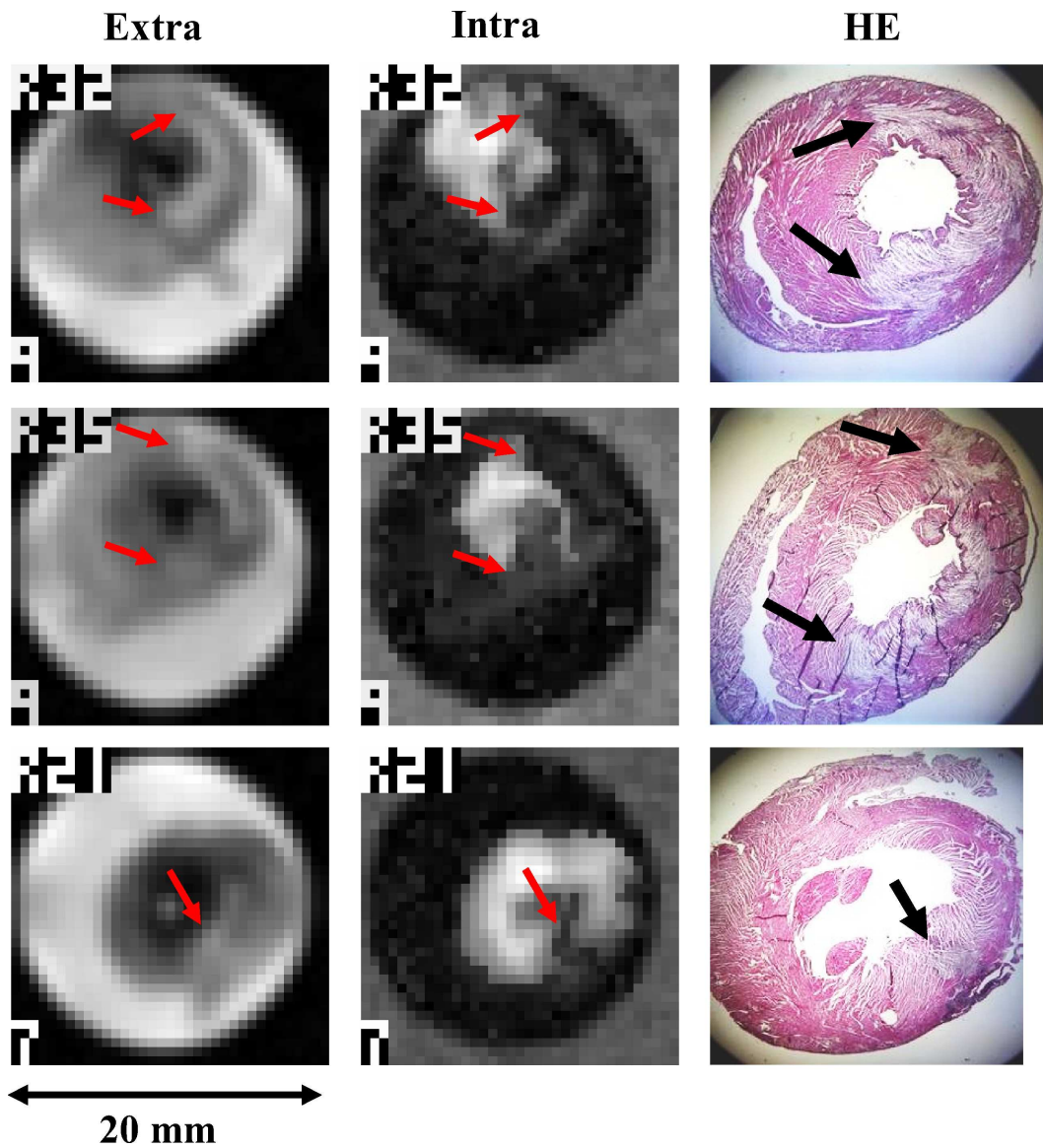


Abbildung 6.8: Transversale Ansicht der intra- und extrazellulären Natriumbilder und der entsprechenden histologischen Schnitte. Die Bilder wurden an Tag 3 nach Infarzierung aufgenommen. Die HE-Bilder wurden leicht in Helligkeit und Kontrast verändert, um den Infarkt deutlicher hervorzuheben (siehe Text). Alle Bilder sind separat skaliert. Die nominale Auflösung in den  $^{23}\text{Na}$ -Bildern beträgt  $1,0 \times 1,0 \times 3,0 \text{ mm}^3$ ; ein Pixel in der Darstellung der Natriumbilder entspricht 0,57 mm.

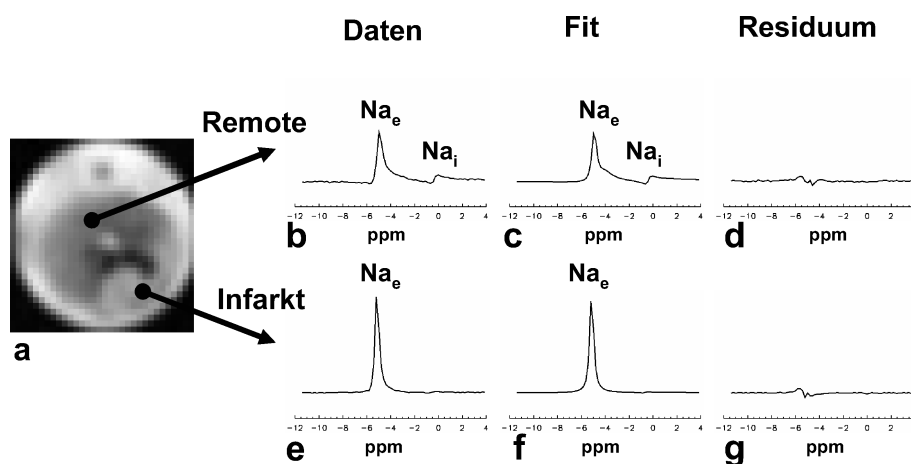


Abbildung 6.9: Links: Gesamtnatriumbild (intra- + extrazellulär) von Ratte 43. Rechts: Gemessene Spektren (b,e), durch Anfitzen erhaltene Modellspektren (c,f) und Differenz zwischen gemessenen und Modellspektren (d,g) aus gesundem (oben) und infarziertem Myokard (unten).

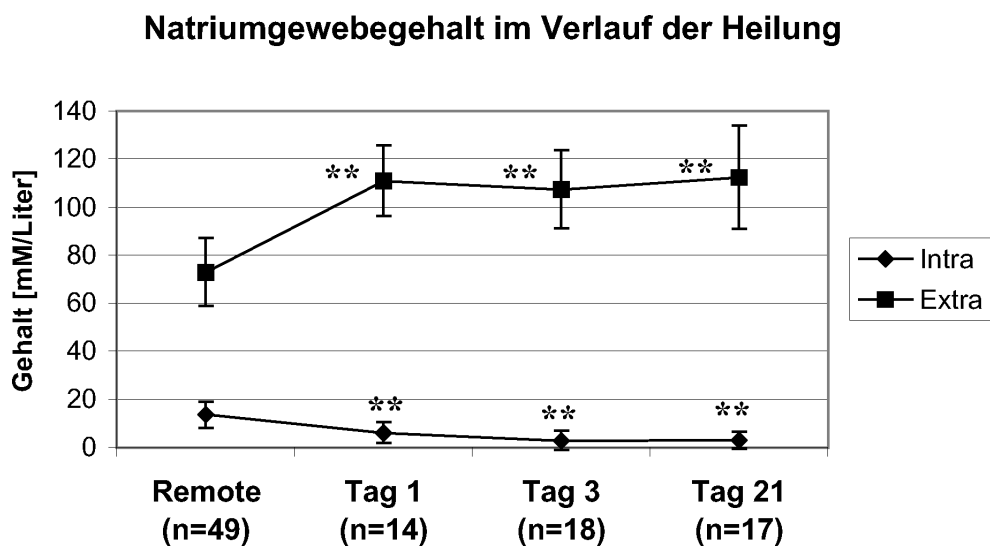


Abbildung 6.10: Intra- und extrazellulärer Natriumgehalt im Verlauf der Infarktheilung. Fehlerbalken geben die Standardabweichung an. Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen Infarkt und gesundem Gewebe (Remote) (\*\*:  $p < 0,01$ )

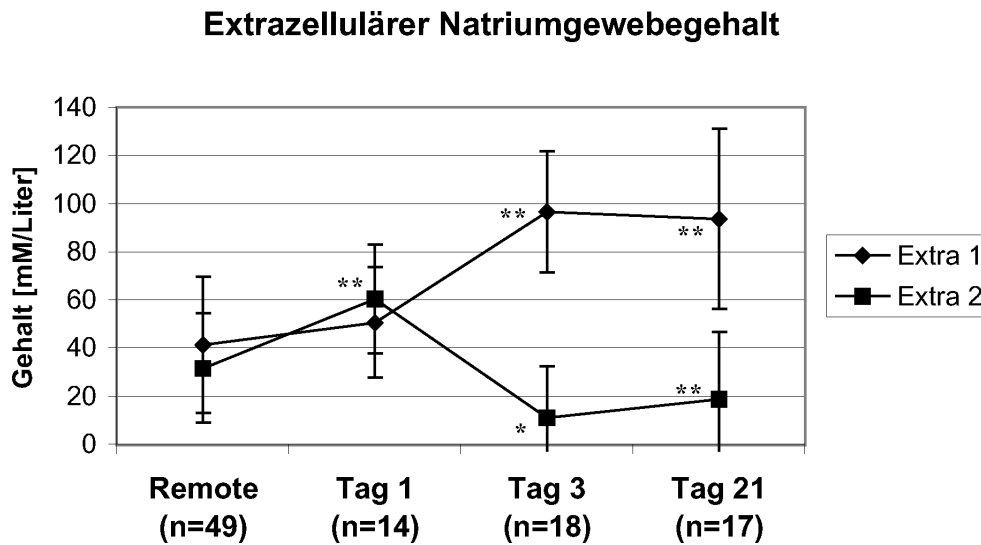


Abbildung 6.11: Natriumgehalt der extrazellulären Kompartimente 1 und 2 im Verlauf der Infarktheilung. Fehlerbalken kennzeichnen die Standardabweichung. Sterne kennzeichnen signifikante Unterschiede zwischen Infarkt und gesundem Gewebe (\*:  $p < 0,05$ , \*\*:  $p < 0,01$ ).

Infarkt vor allem durch einen Anstieg des Natriumgehaltes im Kompartiment 2 bedingt, während der Natriumgehalt in Kompartiment 1 nicht signifikant ansteigt. Im Kompartiment 2 ist an Tag 1 der Natriumgehalt signifikant erhöht im Vergleich zu den Tagen 3 und 21.

#### 6.6.4 $T_1$

Die Ergebnisse der lokalisierten  $T_1$ -Messung sind in Tabelle 6.3 zusammengestellt. Während der Natriumgehalt zu allen Zeitpunkten für alle Herzen angegeben werden konnte, war dies für  $T_1$  nur dann möglich, wenn der zugehörige Natriumgehalt nicht null war. Die Anzahl der Messwerte zur Bildung des Mittelwertes ist deshalb in Klammern wiedergegeben. Es ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen gesundem und infarziertem Myokard feststellen; im extrazellulären Kompartiment 2 ist das  $T_1$  allerdings signifikant niedriger als im Kompartiment 1. Die lokalen Messwerte für das extrazelluläre  $T_1$  in Kompartiment 1 stimmen gut mit den Werten aus den globalen Messungen überein ( $p =$  nicht signifikant). Das lokal gemessene  $T_1$  im extrazellulären Kompartiment 2 zeigt Abweichungen von den globalen extrazellulären  $T_1$ -Messwerten.

Kompartiment	ROI	Tag 1	Tag 3	Tag 21
Extra 1	RM	$37 \pm 4$ (14)	$34 \pm 4$ (18)	$34 \pm 4$ (17)
	MI	$35 \pm 3$ (14)	$35 \pm 3$ (18)	$34 \pm 2$ (17)
Extra 2	RM	$27 \pm 5$ (9)	$27 \pm 7$ (10)	$28 \pm 7$ (16)
	MI	$30 \pm 6$ (13)	$42 \pm 10$ (3)	$33 \pm 11$ (9)
Intra	RM	$39 \pm 17$ (14)	$33 \pm 9$ (18)	$43 \pm 10$ (17)
	MI	$28 \pm 4$ (5)	$31 \pm 4$ (3)	$28 \pm 8$ (2)

Tabelle 6.3: Ergebnisse der lokalisierten  $T_1$ -Messungen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung [ms]). Die Anzahl der Messwerte ist in Klammern wiedergegeben (siehe Text). MI = infarziert, RM = remote.

Kompartiment	Tag 1	Tag 3	Tag 21
Intra Global	$30 \pm 1$	k.A.	$31 \pm 4$
Extra Global	$36 \pm 1$	k.A.	$34 \pm 2$

Tabelle 6.4: Ergebnisse der globalen  $T_1$ -Messungen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung [ms]). An Tag 3 wurden keine globalen  $T_1$ -Daten erhoben.

Das intrazelluläre  $T_1$  zeigt keine signifikanten, allerdings tendenzielle Unterschiede zwischen der lokalen und der globalen Messung ( $38 \pm 12$  ms lokal (n=49) versus  $31 \pm 3$  ms global (n=31), Mittelwert aus allen Remote-Werten).

### 6.6.5 $T_2^*$

Die Ergebnisse der  $T_2^*$ -Messungen sind in Tabelle 6.5 zusammengefaßt. Auch hier ist die Anzahl der Messwerte in Klammern angegeben. Wie zu erwarten hat das extrazelluläre Kompartiment 2 ein deutlich kürzeres  $T_2^*$  als Kompartiment 1. Das  $T_2^*$  des extrazellulären Kompartiment 2 war an Tag 1 im Infarkt signifikant länger als Remote ( $p < 0,01$ ). Ansonsten wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen Infarkt und Remote oder zwischen den Messzeitpunkten beobachtet.

Kompartiment	ROI	Tag 1	Tag 3	Tag 21
Extra 1	RM	$5,9 \pm 1,3$ (14)	$5,2 \pm 1,8$ (18)	$6,5 \pm 2,5$ (17)
	MI	$6,2 \pm 1,6$ (14)	$5,6 \pm 1,2$ (18)	$6,5 \pm 2,2$ (17)
Extra 2	RM	$1,7 \pm 0,3$ (9)	$1,6 \pm 0,3$ (10)	$1,5 \pm 0,2$ (16)
	MI	$2,4 \pm 0,4$ (13)	$2,2 \pm 0,5$ (3)	$2,2 \pm 1,1$ (9)
Intra	RM	$3,0 \pm 1,0$ (14)	$4,3 \pm 1,7$ (18)	$3,5 \pm 1,1$ (17)
	MI	$2,4 \pm 0,8$ (5)	$3,9 \pm 1,3$ (3)	$2,5 \pm 1,2$ (2)

Tabelle 6.5: Ergebnisse der lokalisierten  $T_2^*$ -Messungen (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung [ms]). Die Anzahl der Messwerte ist in Klammern wiedergegeben. MI = Infarkt, RM = gesundes Myokard.

## 6.7 Diskussion

### 6.7.1 Messmethode

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode entwickelt, mit der es möglich ist, sowohl  $^{23}\text{Na}$ -NMR-Bildgebung zu betreiben als auch lokalisiert den Natriumgehalt,  $T_1$  und  $T_2^*$  zu messen. Die Größe der ROI, in der die Messung erfolgt, hängt von der gewünschten Genauigkeit der Fitwerte  $M_0$ ,  $T_1$  und  $T_2^*$  ab. Für intrazelluläres Natrium mußte die ROI bei dem in dieser Studie und mit der vorhandenen Apparatur verfügbaren SNR mit ca. 20  $\mu\text{L}$  relativ groß gewählt werden. Für das extrazelluläre Natrium wäre bei Bedarf die Auswertung in einer kleineren ROI möglich gewesen. Dies war aber nicht notwendig, da die Infarkte ausreichen groß waren.

Das Problem der optimalen Abtastung bei der  $T_1$ -Messung mittels der VNA-Methode wurde bereits von Christensen untersucht [72]. In seiner Arbeit wurden allerdings nur Aussagen getroffen, in welchem Bereich die Messpunkte optimalerweise liegen sollten; die optimale *Anzahl* der Messpunkte wurde nicht diskutiert. Des Weiteren diente als Grundlage für die Betrachtung nur die partielle Ableitung der Ernst-Formel nach der zu bestimmenden Variable. Hierbei werden aber die statistischen Eigenschaften der Messung und der Datenprozessierung nicht berücksichtigt. Die Betrachtung mittels der Cramér-Rao-Methode und numerischer Simulationen in der vorliegenden Arbeit zeigte, dass die Anzahl der Messpunkte eine Rolle spielt und dass es besser ist, mit weniger, dafür genauer bekannten Punkten abzutasten. Die Verwendung weniger Abtastpunkte wirkt sich auch günstig auf die Lokalisationseigenschaften aus, da bei gleicher Gesamt-

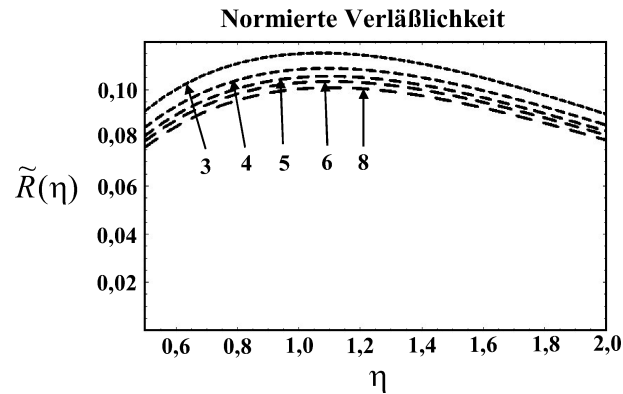


Abbildung 6.12: Normierte Verlässlichkeit als Funktion von  $\eta = TR/T_1$ , mit der Cramér-Rao-Methode berechnet, für feste Werte  $\hat{\alpha} = 36^\circ$  und einen Ernst-Winkel von  $72^\circ$ . Die Abtastung mit  $N_P = 3$  Punkten liefert den genauesten  $T_1$ -Wert über einen weiten Bereich von  $T_1$ .

messdauer mehr Phasenkodierschritte pro Datensatz zur Verfügung stehen. Dadurch werden Abweichungen der tatsächlichen von der gewünschten Form der SRF, die dadurch entstehen, dass  $NA(\mathbf{k})$  (Gl. 2.42) nur diskrete Werte annehmen kann, reduziert.

Dieses Ergebnis gilt, wie in Abb. 6.12 zu sehen ist, in einem weiten Bereich von  $T_1$ . Es ist allerdings nur auf äquidistante, um den Ernst-Winkel zentrierte Abtastschemas beschränkt; andere Abtastschemas wurden nicht untersucht. Der Grund für die Zentrierung um den Ernst-Winkel war, dass die Summe der Messpunkte zur Bildrekonstruktion verwendet wurde. Das SNR dieser Größe ist aber umso höher, je näher die Messpunkte beim Ernst-Winkel liegen. Die Bildrekonstruktion durch Anfitzen der Daten lieferte bei niedrigem SNR, also vor allem bei den intrazellulären Bildern, keine durchweg zufriedenstellenden Ergebnisse.

Der Grund für die Betrachtung äquidistanter Abtastschemas war folgender: Die voneinander unabhängige Variation der Messpunkte ist äquivalent zu einer mehrdimensionalen Optimierung. Letztere wurde zwar versucht, konnte aber nicht durchgeführt werden, weil die zu optimierende Funktion trigonometrische Terme enthält und dadurch viele lokale Minima und Maxima aufweist. Die Algorithmen, die Mathematica (Wolfram Research Inc.) zur numerischen Optimierung zur Verfügung stellt, konvergierten schon bei  $N_P = 3$  Punkten nicht mehr eindeutig.

Zur Bestimmung der Amplituden  $M(p, \omega)$  der einzelnen Signalkomponenten (Gl. 6.6) sind zwei prinzipielle Lösungsansätze denkbar: (i) Integration der Resonanzlinien und (ii) Anfitten der Spektren bzw. der NMR-Signale.

Die Integration der Resonanzlinien liefert nur dann sinnvolle Ergebnisse, wenn die Spektren in erster Ordnung phasenkorrigiert sind. Das Problem ist hierbei die Oszillation der spektralen Basislinie, die zu einer Kontamination des intrazellulären Signals durch extrazelluläres Signal führt. Außerdem erlaubt die Form der Spektren keine eindeutige Definition einer Grenze zwischen intra- und extrazellulären Anteilen. Dadurch ist eine quantitative Auswertung der intrazellulären Amplituden  $M(p, \omega)$  nicht mehr möglich. Dies ist für die Bildgebung weniger problematisch, wenn zur Rekonstruktion des intrazellulären Bildes nur wenige spektrale Punkte (hier: drei) aufsummiert werden. Zwar entstehen auch dabei Artefakte, wie z.B., dass das intrazelluläre Signal im Puffer und auch teilweise im Infarkt negative Werte annimmt. Dies stört aber nicht den qualitativ empfundenen Kontrast. Ferner erfordert diese Rekonstruktionsmethode keine Konvergenz und ist daher robuster bei geringem SNR.

Dagegen eignet sich das Anfitten der Spektren besser zur Bestimmung der Amplituden  $M(p, \omega)$ . Allerdings wird dazu ein höheres SNR benötigt, was hier auf Kosten der Lokalisation, durch Festlegen einer ROI, erreicht wurde. Die Trennung der spektralen Komponenten, vor allem der beiden extrazellulären Komponenten, konnte durch Anfitten wesentlich besser umgesetzt werden. Zur genaueren Trennung trug in wesentlichem Maße bei, dass die Abhängigkeit der Phase einer Resonanzlinie von deren Resonanzfrequenz berücksichtigt wurde, und dass die Spektrometerphase bekannt war.

Die intrazelluläre Resonanz wurde nicht biexponentiell, sondern nur monoexponentiell angefitet, da die Simulationen bei biexponentiellem Fit zu große Messfehler für den Natriumgehalt vorraussagten. Dadurch macht man, abhängig von den tatsächlichen  $T_2^*$ -Werten und Amplitudenverhältnissen des intrazellulären Natriums, einen systematischen Fehler. Das Amplitudenverhältnis der schnell zu langsam zerfallenden Komponente (für  $T_2$ ) beträgt intrazellulär etwa 80% : 20% [64]; offenbar gibt es im Intrazellulärraum mehrere Natrium-Kompartimente mit unterschiedlichen Relaxationszeiten, so dass dieses Verhältnis von den 60% : 40% für ein Isochromat abweicht. Das Amplitudenverhältnis für  $T_2^*$  ist allerdings nicht bekannt und konnte in der vorliegenden Arbeit auch nicht verlässlich bestimmt werden. Setzt man dennoch dasselbe Amplitudenverhältnis für  $T_2^*$  wie für  $T_2$  voraus (80%:20%) und fittet solch eine Linie mit einem einzigen exponentiellen Zerfall an, unterschätzt man den intrazellulären Natriumgehalt

um etwa 5%, wie Simulationen ergeben haben. Der dabei erhaltene  $T_2^*$ -Wert ist zwar eine wichtige Rechengröße, da er zur korrekten Messung des Natriumgehalts benötigt wird. Er hängt aber noch von anderen Größen, wie z.B. dem lokalen Shim, ab, die zwischen verschiedenen Studien variieren können und in der Regel nicht quantifiziert werden. Von einem Vergleich der  $T_2^*$ -Werte mit anderen Studien wird daher abgesehen.

Die hier vorgestellte Methode wurde am isolierten Herzen unter Zugabe eines Shiftreagenz eingesetzt und daraufhin optimiert, ist aber nicht prinzipiell auf diese Anwendung limitiert. Auch *in-vivo* ist die Aufnahme von drei oder vier  $^{23}\text{Na}$ -3D-Bilddatensätzen innerhalb einer Stunde möglich, mit akzeptabler Auflösung und für  $^{23}\text{Na}$ -Bilder sehr gutem SNR, wie verschiedene Arbeiten, unter anderem auch bei klinischen Feldstärken, gezeigt haben [79–82].

Für eine *in-vivo*-Implementation der Methode ist zu berücksichtigen, dass *in-vivo* der Einsatz von Shiftreagenzien nicht möglich ist. Eine Trennung der intra- und extrazellulären Natrium-Fractionen kann hier also nicht durchgeführt werden. Dadurch ergeben sich einige Änderungen gegenüber der Situation *in-vitro*, wo ein Shiftreagenz eingesetzt wird. Erstens kann TR wesentlich kürzer, und damit näher am Wert für optimale Sensitivität gewählt werden. Das TR wurde in dieser Studie mit ca. 38 ms nur deshalb so lange gewählt, damit eine ausreichende spektroskopische Trennung der Signalbeiträge gewährleistet war. Zweitens ist es nicht notwendig,  $T_2^*$  zu bestimmen, wenn eine Sequenz mit kurzer Echozeit verwendet wird.

### 6.7.2 Messdaten

An allen drei Messzeitpunkten war der Gesamt-Natriumgehalt im Infarkt erhöht im Vergleich zu gesundem Gewebe (34%, 26% und 37% an den Tagen 1 bzw. 3 und 21). Ein Anstieg des Gesamt-Natriumgehaltes wurde auch durchweg in bisherigen Arbeiten gemessen, allerdings in unterschiedlicher Ausprägung. In *in-vivo*-Studien wurde im akuten Infarkt ein Anstieg des Gesamt-Natriumgehaltes um 91% [20] und 82-196% [70] festgestellt. *Ex-vivo*-Messungen im akuten Infarkt kamen auf einen relativen Anstieg um 63% [20]. In einer Studie von Horn et al. wurden auch *in-vitro*-Messungen durchgeführt, die an Tag 28 einen Anstieg um 40% ergaben. Dieser Wert stimmt sehr gut mit dem von uns ermittelten Wert von 37% an Tag 21, also ebenfalls in der Infarktnarbe, überein. Ebenso decken sich die Werte des absolut gemessenen Natriumgehalts



an Tag 1 (117 mM/L Gewebe) gut mit denen aus anderen Arbeiten im akuten Infarkt (112 mM/L Gewebe [70] und 99 mM/L Gewebe [20]). Der relative Anstieg fällt *in-vitro* geringer aus als *in-vivo* oder *ex-vivo*. Das liegt daran, dass *in-vivo* der Intrazellularraum etwa 75% und der Extrazellularraum 25% des Gewebewassers enthalten, während *in-vitro* die Volumenverhältnisse in etwa umgekehrt sind [83].

Der Natriumgehalt im extrazellulären Kompartiment 1 ist an Tag 1 praktisch unverändert im Vergleich zu Remote, steigt aber an den Tagen 3 und 21. Im Kompartiment 2 dagegen verhält sich der Natriumgehalt gegenläufig – er ist an Tag 1 im Vergleich zu gesundem Gewebe erhöht und fällt zu den Tagen 3 und 21 ab. Die Form der Spektren spricht dafür, dass es sich bei Kompartiment 2 um ein Kompartiment mit Strukturen kleinerer Abmessungen und niedrigeren pH-Wertes handelt [61, 63]. Dafür kommt z.B. das Interstitium in Frage [64, 76]. Für diese These spricht auch, dass im extrazellulären Kompartiment 2 ein kürzeres  $T_1$  gemessen wurde als im Kompartiment 1; dies wurde in ähnlicher Form in [84] für den Intravaskulärraum und das Interstitium berichtet. Eine Folgerung daraus wäre, dass an Tag 1 der Natriumanteil im Interstitium ansteigt, während an den Tagen 3 und 21 der Anteil des intravaskulären Natrium zunimmt. Diese These konnte aber nicht mit den verfügbaren Methoden bestätigt werden. Sie ist auch deshalb mit Vorsicht zu betrachten, da das Shiftreagenz nicht spezifisch zwischen allen verschiedenen physiologischen Kompartimenten unterscheidet.

Die lokal gemessenen  $T_1$ -Werte für das extrazelluläre Kompartiment 1 stimmen gut mit den globalen  $T_1$ -Messwerten überein. Die  $T_1$ -Werte für das extrazelluläre Kompartiment 2 sind deutlich kürzer. Dies liegt teilweise daran, dass dieser Parameter durch das Anfitten unterschätzt wird (siehe Kapitel 6.5.6). Nach den Simulationen ist eine Unterschätzung um höchstens 3 ms zu erwarten. Berücksichtigt man diesen Effekt, bleibt immer noch eine Differenz von 4 bis 6 ms. Diese Differenz ist dadurch zu erklären, dass es bei den globalen Spektren nicht möglich war, die beiden extrazellulären Resonanzlinien durch Anfitten zu trennen. Als Messwert wurde daher das spektrale Maximum (bzw. Minimum für Inversionszeiten vor dem Nulldurchgang) verwendet, der das Kompartiment 1 stärker gewichtet, da dies ein längeres  $T_2^*$  und damit einer höhere spektrale Amplitude hat. Die global gemessenen extrazellulären  $T_1$ -Werte repräsentieren daher vor allem das  $T_1$  des Kompartiment 1.

Die lokalen Messwerte für das intrazelluläre  $T_1$  haben einen tendenziell, wenn auch nicht signifikant höheren Mittelwert als die globalen Messwerte. Dies hängt damit zusammen, dass einige der lokalen Messwerte fernab der übrigen Messwerte lagen. Für

Gewebe/Probe	$T_1$ [ms]	$T_{2f}$ [ms]	$T_{2s}$ [ms]	$B_0$ [T]	Referenz
Isol. Froschherz	23	2,0	17,0	2,2	[85]
Isol. perf. Froschherz	$22,4 \pm 3,0$	2,0	17,0	2,2	[85]
Isol. perf. Froschherz	$31,6 \pm 3,0$	$1,9 \pm 1,0$	$25,2 \pm 1,3$	8,5	[84]
Isol. Froschherz	$42,4 \pm 1,6$	$33,0 \pm 0,7$	$36,3 \pm 4,1$	8,5	[84]
Froschherz					
intrazell.	$22,4 \pm 3,0$	$2,01 \pm 1,3$	$16,4 \pm 4,2$	8,5	[86]
interstitiell	$30,7 \pm 4,4$	$1,8 \pm 1,1$	$24,5 \pm 0,8$	8,5	[86]
zusammen	$29,4 \pm 3,9$	$1,8 \pm 1,0$	$23,8 \pm 0,9$	8,5	[86]
Isol. perf. Rattenherz					
intrazellulär normox.	$19 \pm 4$	-	-	11,75	[11]
intrazellulär ischämisch	$25 \pm 5$	-	-	11,75	[11]
extrazellulär normox.	$40 \pm 4$	-	-	11,75	[11]
Isol. Rattenherz	-	2,0	17,0	1,5	[87]
Isol. perf. Rattenherz	$28,8 \pm 1,5$	-	-	8,7	[71]
Isol. Rattenherz	$43,4 \pm 4,9$	$3,4 \pm 0,6$	$39,6 \pm 5,0$	8,5	[84]
Isol. perf. Rattenherz	$27,3 \pm 1,6$	$2,1 \pm 0,3$	$26,2 \pm 3,2$	8,5	[84]
Rattenherz					
intrazell.	$23,0 \pm 2,5$	$2,6 \pm 0,8$	$19,0 \pm 1,1$	8,5	[86]
interstitiell	$34,2 \pm 4,9$	$1,5 \pm 1,5$	$25,0 \pm 7,4$	8,5	[86]
zusammen	$31,0 \pm 1,5$	$1,7 \pm 1,3$	$22,5 \pm 6,0$	8,5	[86]
Rattenherz intrazell.					
normal	-	$2,3 \pm 1,8$	$18,9 \pm 2,7$	4,7	[64]
ischämisch	-	$3,1 \pm 1,6$	$26,4 \pm 1,1$	4,7	[64]
Hundeherz <i>in-vivo</i>					
vitales Gewebe	$34,2 \pm 0,9$	$3,6 \pm 0,6$	$31,5 \pm 0,8$	4,7	[20]
Infarkt	$26,2 \pm 1,5$	$2,2 \pm 0,2$	$21,9 \pm 1,2$	4,7	[20]
Hundeherz <i>in-vivo</i>					
vitales Gewebe	-	$2,44 \pm 0,4$	$15,2 \pm 1,8$	1,5	[70]
Infarkt	-	$2,04 \pm 0,2$	$22,7 \pm 3,4$	1,5	[70]

Tabelle 6.6: Literaturwerte longitudinaler und transversaler Relaxationszeiten in Frosch-, Ratten- und Hundeherzen. Die Zusammenstellung ist größtenteils aus [70] übernommen; Ergebnisse aus späteren Arbeiten (nach 2001) wurden hinzugefügt.

diese Messwerte war das SNR unterdurchschnittlich gering, der Fit-Algorithmus hat deshalb nicht stabil konvergiert. Die Verteilung der  $T_1$ -Werte ist dadurch stark asymmetrisch, daher ist der Median das besser geeignete Maß zur Charakterisierung der Verteilung. Dieser liegt mit 34 ms (oberes und unteres Quartil: 31 ms bzw. 41 ms) wesentlich näher an den globalen Messwerten.

Die Zusammenstellung in Tabelle 6.6 zeigt, dass die Messwerte für das intrazelluläre  $T_1$  von Studie zu Studie in einem Bereich von ca. 20 bis 30 ms variieren. Unsere Messwerte liegen, vermutlich wegen der höheren Feldstärke, leicht darüber. Der Einfluß des Shiftreagenz auf das intrazelluläre  $T_1$  ist gering [85] und spielt wahrscheinlich keine Rolle. Es ist aber bekannt, dass das Shiftreagenz auf Grund paramagnetischer Relaxation auf die extrazellulären Relaxationszeiten verkürzend wirkt [88] („Quenching“-Effekt). Dieser Effekt hängt von Typ und Konzentration des Shiftreagenz ab und erschwert dadurch einen Vergleich der extrazellulären  $T_1$ -Werte zwischen verschiedenen Studien. Aus bisherigen Arbeiten geht aber hervor, dass in Abwesenheit des Shiftreagenz das intrazelluläre  $T_1$  kürzer ist als das  $T_1$  im Interstitium, und dieses wiederum kürzer ist als das  $T_1$  im Intravaskulärraum [11, 86]. Diese Feststellung wurde, unter Berücksichtigung des Quenching-Effekt, der das  $T_1$  in den extrazellulären Kompartimenten stark verkürzt, auch in unserer Arbeit gemacht.

Es wurden keine signifikanten Unterschiede der  $T_1$ -Werte zwischen Infarkt und gesundem Gewebe beobachtet. Ferner wurde in unseren Messungen bestätigt, dass sich die  $T_1$ -Werte in den verschiedenen Kompartimenten unterscheiden. Die Unterschiede der  $T_1$ -Werte sind nicht ausreichend groß, um durch Anfitzen mehrerer Exponentialzerfälle an die Kurve der longitudinalen Relaxation die verschiedenen Fraktionen zu trennen. Das  $T_1$  des Gesamtnatrium ist deshalb ein Mischwert (siehe z.B. Messungen von Barac-Nieto et al. [86], Tab. 6.6). Das legt die Vermutung nahe, dass eine Verschiebung dieses Mischwertes im Infarkt, wie von Kim et al. gemessen [20], einer Änderung der intra- oder extrazellulären Natriumfraktionen zuzuschreiben ist, und nicht auf eine intrinsische  $T_1$ -Änderung zurückzuführen ist. Ob dieser  $T_1$ -Unterschied von diagnostischem Nutzen ist, bedarf weiterer Untersuchungen.

### 6.7.3 Fazit

In der vorliegenden Arbeit wurde eine Methode zur lokalisierten Messung des Natriumgehaltes und des  $T_1$  vorgestellt. Die  $T_1$ -Messung ist robust gegenüber zeitlichen

Veränderungen des Natriumgehaltes. Es wurde gezeigt, dass bei der Abtastung mit variablem Anregungswinkel  $M_0$  und  $T_1$  am effizientesten gemessen werden, wenn mit weniger, dafür genauer bekannten Messpunkten abgetastet wird. Kenntnis der Signalphasen, die durch offresonante Anregung entstehen und im Spektrometer zustande kommen, erleichterte erheblich das Anfitten der Spektren. Die Methode wurde zur Messung des Verlaufs des Natriumgehaltes und der  $T_1$ -Werte in der Heilungsphase nach Myokardinfarkt angewandt. Die Messwerte sind in Einklang mit Literaturwerten. Die Messungen ergaben, dass die intra- bzw. extrazellulären Natriumgehalte im Infarkt signifikant erniedrigt bzw. erhöht sind im Vergleich zu gesundem Myokard. Unterschiede des  $T_1$  zwischen gesundem und infarziertem Myokard wurden nicht gemessen. Es wurde bestätigt, dass sich die  $T_1$ -Werte in den intra- und extrazellulären Kompartimenten unterscheiden. Letztere Tatsache könnte der Grund dafür sein, dass Verschiebungen der intra- bzw. extrazellulären Natriumfraktionen im Infarkt sich auf den Messwert des Gesamt- $T_1$  auswirken.

# Kapitel 7

## Dynamik von $^{23}\text{Na}$ bei freier Präzession im stationären Zustand

### 7.1 Einleitung

SSFP-Methoden<sup>1</sup> [89] haben wegen ihres hohen SNR und ihrer interessanten Kontrasteigenschaften in der  $^1\text{H}$ -NMR-Bildgebung weite Verbreitung gefunden. Seit den ersten Arbeiten zur SSFP-Bildgebung 1986 [90] haben technische Verbesserungen der NMR-Geräte, vor allem höhere Stabilität der Gradienten, bessere Shim-Systeme und höhere HF-Phasenstabilität die anfangs vorhandenen Probleme weitgehend gelöst; SSFP ist mittlerweile eine klinische Modalität. Eine wichtige Frage ist, ob SSFP-Methoden auch für Bildgebung und Spektroskopie von X-Kernen von Nutzen sind.  $^{31}\text{P}$ -Chemical Shift Imaging wurde bereits angewandt [91] und ein gewisser SNR-Gewinn demonstriert. Ein weiterer in Frage kommender X-Kern ist  $^{23}\text{Na}$ .

Mathematische Grundlage für die Beschreibung der Dynamik von Spin-1/2-Kernen wie  $^1\text{H}$  oder  $^{31}\text{P}$  sind die Bloch-Gleichungen. Darauf basierend sind die Effekte, die bei SSFP auftreten, gut verstanden [40, 89, 92]. So ist bekannt, wie sich ein Spinsystem bei Vorhandensein von Offresonanzen verhält, oder wie das Signal von den Relaxationszeiten abhängt. Ein analoges Verständnis fehlt jedoch für  $^{23}\text{Na}$  und Spin-3/2-Kerne im Allgemeinen. Durch quadrupolare Relaxation kommen Effekte zustande, wie z.B. Ent-

---

<sup>1</sup>SSFP: Steady-State Free Precession, auf Deutsch: freie Präzession im stationären Zustand, siehe dazu auch Kapitel 2.1.4

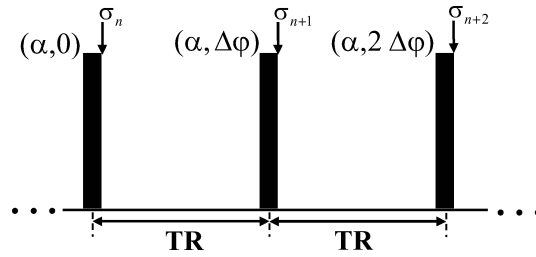


Abbildung 7.1: Schematische Darstellung einer SSFP-Sequenz.

stehung von Mehrquantenkohärenzen oder biexponentielle Relaxation, die nicht durch die Bloch-Gleichungen beschrieben werden können. Es ist deshalb klar, dass die zu Grunde liegende SSFP-Dynamik des  $^{23}\text{Na}$  sich von der des  $^1\text{H}$  unterscheidet. Die Frage ist allerdings, inwiefern die unterschiedliche Dynamik zu einem unterschiedlichen Signalverhalten führt. Da hierbei Kohärenzen vom Rang  $l > 1$  eine Rolle spielen, ist die Frage, inwiefern diese bei SSFP angeregt werden und wie deren Anregung von den Sequenzparametern abhängt. Dies ist bisher noch nicht untersucht worden. Die Dynamik von Spin-3/2-Kernen bei periodischer HF-Einstrahlung ist bisher nur im Zusammenhang der Mehrpuls-quadrupolaren Echos [93] untersucht worden. Weitere Vorarbeiten auf diesem Gebiet haben sich mit der klinischen Machbarkeit von SSFP-Methoden auseinandergesetzt, dafür aber ein Spin-1/2-Modell zu Grunde gelegt [94].

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie die Anregung der einzelnen Kohärenzen von den Sequenz- und Probenparametern abhängt, und wie sich das auf das Signalverhalten auswirkt. Grundlage für die Untersuchung waren auf der Multipolbasis (Kapitel 3) beruhende numerische Simulationen. Um das Problem zu vereinfachen, war die Studie auf die Klasse der komplett rephasierten SSFP-Sequenzen ( $\phi = 0$ ; siehe Kapitel 2.1.4) beschränkt. Das zu Grunde liegende Probenmodell wurde in Experimenten auf seine praktische Anwendbarkeit hin überprüft. Die hier gewonnenen Ergebnisse werden im Hinblick auf potentielle Anwendungen diskutiert.

## 7.2 Theorie

### 7.2.1 Dichteoperator in einer SSFP-Sequenz

Eine SSFP-Sequenz<sup>2</sup> besteht aus einer Abfolge phasenkohärenter HF-Pulse (Flipwinkel  $\alpha$ , Phase  $\varphi$ ) mit einem konstanten Zeitabstand TR (Abb. 7.1). In der Zeit zwischen den HF-Pulsen findet quadrupolare Relaxation und Larmor-Präzession statt. Die Pulsphase  $\varphi$  wird von HF-Puls zur HF-Puls um einen konstanten Wert  $\Delta\varphi$  inkrementiert,  $\varphi_n = n \cdot \Delta\varphi$ . Larmor-Präzession zwischen zwei aufeinanderfolgenden HF-Pulsen und das Phaseninkrement  $\Delta\varphi$  können in einem einzigen Parameter  $\beta$  zusammengefasst werden,

$$\beta = \Delta\varphi - \omega\text{TR}, \quad (7.1)$$

der die effektive Präzession bezogen auf die HF-Pulsphase ausdrückt. Gl. 7.1 drückt aus, dass sich Spins der Frequenz  $\omega$ , die in der Zeit TR um dieselbe Phase präzedieren wie der HF-Puls sich wie on-resonante Spins verhalten in einer Sequenz mit konstanter HF-Pulsphase. Dies vereinfacht die Darstellung und Berechnung von SSFP-Sequenzen. Der Unterschied zwischen einer Sequenz mit konstanter ( $\varphi = 0, 0, \dots$ ) und alternierender Pulsphase ( $\varphi = 0, \pi, 0, \dots$ ) besteht also lediglich in einer Verschiebung des Parameters  $\beta$  um den Wert  $\pi$ .

Sei  $\sigma_n$  der Dichteoperator direkt nach Anlegen eines HF-Pulses (Abb. 7.1). Die Operation, die das System von  $\sigma_n$  nach  $\sigma_{n+1}$  transferiert, beinhaltet Relaxation, Larmor-Präzession und HF-Rotation. Sie kann durch den Ausdruck

$$\sigma_{n+1} = \mathbf{P}(\alpha)\mathbf{\Omega}(\beta) [\mathbf{R}(\omega_Q, TR)[\sigma_n - \sigma_0] + \sigma_0] \quad (7.2)$$

dargestellt werden. Das System befindet sich dann im stationären Zustand, wenn sich der Dichteoperator unabhängig von  $n$  nicht mehr zwischen den Anregungsintervallen unterscheidet,  $\sigma_{n+1} = \sigma_n := \sigma_{ss}$ . Dies in Gl. 7.2 eingesetzt ergibt

$$\sigma_{ss} = \mathbf{P}(\alpha)\mathbf{\Omega}(\beta) [\mathbf{R}(\omega_Q, TR)[\sigma_{ss} - \sigma_0] + \sigma_0]. \quad (7.3)$$

---

<sup>2</sup>Diese Definition ist der Spezialfall  $c = \phi = 0$  der Definition in Kapitel 2.1.4

Löst man diese Gleichung nach  $\sigma_{ss}$  auf, erhält man ein lineares Gleichungssystem; dieses System hängt formal nicht von der Spinquantenzahl  $I$  ab. Für  $I = 1/2$  sind  $3 \times 3$ -Matritzen involviert, und eine analytische Lösung kann leicht ermittelt werden [40]. Diese Lösung gilt auch im Bereich des Extreme Narrowing (Kapitel 3.2.1), wo nur die drei Kohärenzen vom Rang  $l = 1$  angeregt sind. Sobald jedoch biexponentielle Relaxation auftritt, sind in einem on-resonanten System neun Kohärenzen angeregt. Sollen Offresonanzen mit berücksichtigt werden ( $\beta \neq 0$ ), ist es notwendig, mit allen 15 Kohärenzen zu rechnen. Geschlossene Ausdrücke der Lösung von Gl. 7.3 wurden mittels Mathematica (Wolfram Research Inc.) bestimmt. Diese sind allerdings auf Grund ihrer Länge und Komplexität wenig instruktiv. Es kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass sie sich algebraisch in kürzere Ausdrücke reduzieren lassen. Von der damit verbundenen aufwendigen und vermutlich fehleranfälligen Rechnung wurde aber abgesehen; stattdessen wurde eine numerische Vorgehensweise angewandt (s.u.).

## 7.2.2 Messung der Mehrquantenkohärenzen

Zur Unterstützung der Ergebnisse aus den Simulationen wurden Experimente durchgeführt. Die dazu benutzte Methode wurde in der vorliegenden Arbeit entwickelt; sie wird im Folgenden erklärt, und es wird ein Zusammenhang zwischen numerischen Simulationen und Experiment hergestellt. Die Methode eignet sich zum Ausmessen der nach einer Präparation vorliegenden Kohärenzen. Die Art der Präparation spielt dabei keine Rolle; im konkreten Fall hier handelt es sich um eine SSFP-Präparation.

Direkt nach der Präparation wird ein  $90^\circ$ -Puls eingestrahlt, dessen Phase die Werte  $2\pi/12, 4\pi/12, \dots, 2\pi$  durchläuft. Das Signal nach dem  $90^\circ$ -Puls lässt sich in folgender Form darstellen:

$$S(t, \phi) = e^{-i\phi} \sum_{m=-3}^3 S_m(t) e^{mi\phi} \quad m = -3, \dots, 3. \quad (7.4)$$

Die einzelnen Beiträge  $S_m(t)$  enthalten nur Kohärenzen der Quantenzahl  $|m|$ :



$m \setminus l$	1	2	3
0	-1	0	$\frac{\sqrt{6}}{4}$
1	$\frac{1}{2}$	$-\frac{1}{2}$	$-\frac{1}{8}$
2	0	$\frac{1}{2}$	$-\frac{\sqrt{10}}{8}$
3	0	0	$\frac{\sqrt{15}}{8}$

Tabelle 7.1: Koeffizienten  $\tilde{a}_{lm}$  (Gl. 7.8).

$$S_m(t) = \theta(t) \sum_{l=|m|}^3 a_{lm}(t) \left[ \hat{T}_{lm}(a) + \text{sign}(m) \hat{T}_{lm}(s) \right] \quad \text{für} \quad (7.5)$$

$$m \in [-3, 3] \setminus 0, \text{ und} \quad (7.6)$$

$$S_0(t) = \theta(t) \left[ a_{10}(t) \hat{T}_{10} + a_{20}(t) \hat{T}_{20} + a_{30}(t) \hat{T}_{30} \right] \quad (7.7)$$

Hier ist  $\theta(t)$  die Heaviside'sche Funktion; sie berücksichtigt, dass das NMR-Signal für  $t < 0$  nicht bekannt ist. Die Zeitabhängigkeit ist in den Koeffizienten

$$a_{lm}(t) = \tilde{a}_{lm} q_{ll}^1(\omega_Q, t) \quad (7.8)$$

enthalten. Die Faktoren  $\tilde{a}_{lm}$  sind in Tabelle 7.1 gezeigt.

Man kann zeigen, dass  $a_{l,-m} = -a_{l,m}^*$  gilt; nutzt man weiterhin aus, dass die Einträge für  $\hat{T}_{lm}(a)$  und  $\hat{T}_{lm}(s)$  rein reell bzw. imaginär sind, ergibt sich

$$S_{-m}(t) = -(S_m(t))^*. \quad (7.9)$$

In einer realen Probe muß berücksichtigt werden, dass Quadrupolfrequenz und Resonanzfrequenz einer Verteilung  $\rho(\omega_Q)$  bzw.  $f(\omega)$  unterliegen. Der Einfachheit halber wird hier für beide Größen eine Normalverteilung [52, 95] angenommen,

$$\rho(\omega_Q) \propto \exp(-(\omega_Q - \bar{\omega}_Q)^2 / (2\sigma_Q^2)), \quad (7.10)$$

$$f(\omega) \propto \exp(-(\omega - \bar{\omega})^2 / (2\sigma^2)). \quad (7.11)$$

Das NMR-Signal erhält man durch Integration über beide Verteilungen:

$$\begin{aligned}
 S_m(t) &= \theta(t) \int d\omega_Q \rho(\omega_Q) \sum_{l=|m|}^3 a_{lm}(t) \\
 &\quad \times \int d\omega e^{i\omega t} f(\omega) \left[ \hat{T}_{l|m|}(a) + \text{sign}(m) \hat{T}_{l|m|}(s) \right] \quad (7.12)
 \end{aligned}$$

$\theta(t)$  kann durch Kombination von  $S_m(t)$  und  $S_{-m}(t)$  eliminiert werden, unter Ausnutzung von Gl. 7.9:

$$\begin{aligned}
 S_m(t) - (S_{-m}(-t))^* &= \int d\omega_Q \rho(\omega_Q) \sum_{l=|m|}^3 (a_{lm}(t)\theta(t) + a_{lm}(-t)\theta(-t)) \\
 &\quad \times \int d\omega e^{i\omega t} f(\omega) \left( \hat{T}_{lm}(a) + \hat{T}_{lm}(s) \right) \\
 &= \int d\omega_Q \rho(\omega_Q) \sum_{l=|m|}^3 a_{lm}(|t|) \int d\omega e^{i\omega t} f(\omega) \left( \hat{T}_{lm}(a) + \hat{T}_{lm}(s) \right). \quad (7.13)
 \end{aligned}$$

Nimmt man also die Signalanteile  $S_m(t)$  und  $S_{-m}(t)$ , kombiniert sie wie in Gl. 7.13 und führt eine inverse Fourier-Transformation durch, erhält man  $\hat{T}_{lm}(s, a)$  in der Frequenzdomäne, gefaltet mit der Fourier-Transformierten der Relaxationsfunktionen und über die Quadrupolfrequenz aufsummiert. Die spektralen Amplituden können als Maß für den Vergleich zwischen simulierten und experimentell gewonnenen Daten herangezogen werden.

## 7.3 Methoden

### 7.3.1 Numerische Simulationen

Der Tensoroperator-Formalismus (Kapitel 3.1) wurde als Satz von Mathematica (Wolfram Research Inc.) - Routinen programmiert. Diese Routinen bestehen im Wesentlichen aus der Durchführung der Matrix-Operationen für HF-Pulse, quadrupolare Relaxation und Larmor-Präzession (S. 24 ff.). Sie erlauben sowohl eine symbolische als auch eine numerische Berechnung der Kohärenzen; im vorliegenden Fall wurde numerisch

Set	$T_{1f}$ [ms]	$T_{1s}$ [ms]	$T_{2f}$ [ms]	$T_{2s}$ [ms]	$\sigma_Q$ [rad]	$\bar{\omega}_Q$ [rad]
A	36,9	37,0	9,9	37,0	58	132
B	10,0	52,0	2,0	17,0	0	variabel

Tabelle 7.2: In den Simulationen verwendete Parameter für die Relaxationszeit und die Verteilungen von Resonanz- und Quadrupolfrequenz.

gerechnet. Ausgehend von der Gleichgewichtsmagnetisierung wurde Gl. 7.2 auf den Dichteoperator-Vektor  $\sigma$  angewandt. Als Maß für den Unterschied zweier aufeinanderfolgender Werte  $\sigma_n$  und  $\sigma_{n+1}$  wurde der relative Abstand im Kohärenzraum benutzt:

$$d_n = \frac{|\sigma_{n+1} - \sigma_n|}{|\sigma_n|} \quad (7.14)$$

Die Iteration wurde abgebrochen, sobald  $d_n$  kleiner als  $10^{-4}$  war, und das zugehörige  $\sigma_n$  wurde als stationärer Wert  $\sigma_{ss}$  angenommen.

Als Probenparameter wurden in den Simulationen zwei verschiedene Sätze von Relaxationszeiten und Verteilungsparametern der Resonanz- und Quadrupolfrequenz verwendet. Diese sind nochmals zur besseren Übersichtlichkeit in Tabelle 7.2 zusammengefasst. Satz A enthielt die Parameter zur Charakterisierung des Phantoms; wie sie bestimmt wurden, ist weiter unten dargestellt. Da diese Werte nicht sehr typisch für in-vivo sind, wurden die Simulationen mit einem zweiten Satz von Probenparametern, Satz B durchgeführt.  $T_{2f}$  und  $T_{2s}$  wurden in Anlehnung an Literaturwerte für intrazelluläres Natrium ausgesucht. Auf diesen basierend wurden  $T_{1f}$  und  $T_{1s}$  unter Annahme einer Lorentz-Abhängigkeit der spektralen Dichte berechnet. Für  $\bar{\omega}_Q$  wurden unterschiedliche Werte gewählt; diese sind bei den Ergebnissen mit angegeben.

Für den Vergleich zwischen Simulationen und Experiment wurden die Ergebnisse der Simulationen mit Parameter-Satz A nach Gl. 7.13 ausgewertet. Zur numerischen Integration über  $\omega_Q$  wurden Signale für 21 verschiedene Werte von  $\omega_Q$  im Bereich  $\bar{\omega}_Q - 3\sigma_Q \leq \omega_Q \leq \bar{\omega}_Q + 3\sigma_Q$  berechnet und anschließend aufsummiert. Die spektrale Amplitude wurde als Maß für den Vergleich zwischen Experiment und Simulation benutzt.

Die detaillierte Untersuchung der Effekte, die bei  $^{23}\text{Na}$ -SSFP auftreten, erfolgte in Simulationen mit Parameter-Satz B. Zur Berechnung des NMR-Signales wurden  $\hat{T}_{11}(s, a)$ ,  $\hat{T}_{21}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  in der Frequenzdomäne mit  $f(\omega)$  multipliziert, Fourier-transformiert

und in der Zeitdomäne mit den entsprechenden Relaxationsfunktionen  $q_{1l}^1(\omega_Q, t)$  multipliziert. Durch Verschieben der Werte für  $\hat{T}_{11}(s, a)$ ,  $\hat{T}_{21}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  in der Frequenzdomäne vor der Multiplikation mit  $f(\omega)$  konnte die Abhängigkeit von  $\beta$  untersucht werden.

### 7.3.2 NMR-Experimente

Die NMR-Experimente wurden mit den in Kapitel 5.1.1 beschriebenen Geräten durchgeführt. Ein näherungsweise kugelförmiges Phantom mit einem Durchmesser von ca. 0.7 mm wurde hergestellt. Es bestand aus 5%igem Agar-Agar-Gel und 1M NaCl. Die Agar-Kugel wurde in einer dünnen Latex-Folie eingepackt und in einer 20mL-Spritze fixiert, die mit destilliertem Wasser gefüllt war. Das Wasser, das die Probe umgab, diente zur Minimierung von  $B_0$ -Inhomogenitäten in der Probe, während die Latex-Folie Diffusion von  $\text{Na}^+$ -Ionen zwischen Agar-Agar-Gel und Wasser verhinderte. Die Kugel wurde im Zentrum des  $^{23}\text{Na}$ -Birdcage-Resonators (Kapitel 5.1.1) positioniert; auf Grund der geringen Ausmaße der Probe war das  $B_1$ -Feld im Bereich der Probe praktisch homogen. Der Anregungswinkel wurde über die Dauer der Blockpulse (Abschwächung 0 dB) eingestellt; ein  $90^\circ$ -Puls benötigte  $50\mu\text{s}$ .

#### Bestimmung der Probencharakteristika

Die longitudinalen Relaxationszeiten wurden mit Hilfe einer Tripelquanten-gefilterten Inversion-Recovery-Methode bestimmt [96, 97]:

$$(\pi, 0) - \tau - \left(\frac{\pi}{2}, \phi\right) - \left(\frac{\pi}{2}, 0\right) - \text{Aufnahme}(T_{AQ}) \quad (7.15)$$

Für jede Präparationszeit  $\tau$  durchlief die Phase  $\phi$  die Werte  $30^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $150^\circ$ ,  $210^\circ$ ,  $270^\circ$  und  $330^\circ$  bei einer konstanten Empfängerphase von  $0^\circ$ .  $\tau$  nahm 16 Werte im Bereich von 2 bis 300 ms an. Das Signal wurde mit 512 komplexen Datenpunkten bei einer Bandbreite von 5kHz ausgelesen und 16 mal gemittelt. Zur Prozessierung wurde das Signal bezüglich  $t$  und  $\phi$  Fourier-transformiert; das bewirkt eine Trennung der mit  $\exp(im\phi)$  modulierten Signalanteile. Die Signalamplitude des Tripelquantensignals (TQ,  $m = \pm 3$ ) läßt sich schreiben als

$$S_{\pm 3}(\tau) \propto (e^{-\tau/T_{1f}} - e^{-\tau/T_{1s}}) (T_{2f} - T_{2s}), \quad (7.16)$$

während die Einquanten-Amplitude durch die Ausdrücke

$$S_{\pm 1}(\tau) \propto -8 \left( 1 - \frac{2}{5} e^{-\tau/T_{1f}} - \frac{8}{5} e^{-\tau/T_{1s}} \right) (3T_{2f} + 2T_{2s}) \quad (7.17)$$

$$+ \frac{6\sqrt{6}}{25} (e^{-\tau/T_{1f}} - e^{-\tau/T_{1s}}) (T_{2f} - T_{2s}).$$

beschrieben werden kann. Bei der hier verwendeten Probe lagen  $T_{1f}$  und  $T_{1s}$  sehr nahe beieinander, so dass der zweite Summand in Gl. 7.17 vernachlässigt wurde. Spektrale Dichten bei der einfachen und doppelten Larmorfrequenz wurden mit den Formeln

$$J_1 = J(\omega_0) = \frac{1}{T_{1f}} \quad (7.18)$$

$$J_2 = J(2\omega_0) = \frac{1}{T_{1s}} \quad (7.19)$$

berechnet ( $J_1$  und  $J_2$  sind die spektralen Dichten bei der Larmorfrequenz und beim Doppelten der Larmorfrequenz, siehe Kapitel 3.1.3).

Die kurze transversale Relaxationszeit  $T_{2f}$  wurde mit einer Doppelquanten-Pulssequenz beim magischen Winkel,  $\theta_m$ ,<sup>3</sup> (double-quantum magic-angle, DQ-MA) gemessen [52]:

$$(\pi/2, \phi) - \tau/2 - (\pi, \phi) - \tau/2 - (\theta_m, \phi - \pi/2) - \delta - (\theta_m, 0) - \text{Aufnahme}(T_{AQ}) \quad (7.20)$$

Für jeden Wert von  $\tau$  durchlief die Phase  $\phi$  die Werte  $0^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $180^\circ$  und  $270^\circ$ , während die Empfängerphase zwischen  $0^\circ$  und  $180^\circ$  alterniert wurde. Das Experiment wurde bei 16 Werten von  $\tau$  im Bereich von  $960\mu\text{s}$  bis 40 ms durchgeführt; die Evolutionszeit  $\delta$  wurde dabei so kurz wie möglich gehalten ( $60\mu\text{s}$ ). Das NMR-Signal wurde mit 512 komplexen Datenpunkten bei einer Bandbreite von 5 kHz aufgenommen und 16 mal gemittelt. Das Doppelquantensignal wurde durch Addition der vier FIDs berechnet. Nimmt man für die Quadrupolfrequenz eine Gaussverteilung an, und sind die Beiträge

---

<sup>3</sup>Der sogenannte magische Winkel,  $\theta_m \approx 54,7^\circ$ , ist über die Gleichung  $3 \cos^2(\theta_m) - 1 = 0$  definiert.

der latenten quadrupolaren Aufspaltung (Kapitel 3.2.3) vernachlässigbar klein, hat das Doppelquantensignal die Gestalt

$$\begin{aligned}
 S_{DQ} \propto & [e^{-\sigma^2(t-\tau)^2/2} \cos(\bar{\omega}_Q(t-\tau)) \\
 & - e^{-\sigma^2(t+\tau)^2/2} \cos(\bar{\omega}_Q(t+\tau))] \\
 & \times e^{-t/T_{2f}} e^{-t/T_{2s}}.
 \end{aligned} \tag{7.21}$$

Diese Funktion wurde in einem zweidimensionalen, nichtlinearen Fit (Oberflächenfit, siehe Kapitel 6.5.3) an die Daten angepaßt und somit  $T_{2f}$ ,  $\bar{\omega}_Q$  und  $\sigma_Q$  bestimmt. Die spektrale Dichte bei der Frequenz null wurde nach der Formel

$$J_0 = J(0) = \frac{1}{T_{2f}} - J_1 - J_2 \tag{7.22}$$

berechnet.

### Messung der Kohärenzen im stationären Zustand

Die Sequenz zur Messung der Ein-, Doppel- und Tripelquantenkohärenzen im stationären Zustand bestand aus einer SSFP-Präparation (33 Pulse, TR = 12 ms,  $\alpha = 45^\circ$  und  $72^\circ$ , Phaseninkrement  $\Delta\varphi$ ) direkt gefolgt von einem  $(90^\circ, \phi)$ -Kohärenztransferpuls und Datenaufnahme (512 komplexe Datenpunkte, 5 kHz Bandbreite, 4 Mittelungen). Die Messung wurde für 32 verschiedene Werte des Phaseninkrements  $\Delta\varphi$  durchgeführt; die Werte waren gleichmäßig im Intervall von  $-\pi$  bis  $\pi$  verteilt. Messungen wurden auch für 19 verschiedene Werte des Flipwinkels zwischen  $0$  und  $180^\circ$ , bei konstantem  $\beta = \pi$  durchgeführt. Bei jedem Experiment durchlief die Phase des Kohärenztransferpulses die Werte  $\phi = k \cdot 2\pi/2, k = 0, \dots, 11$ . Die SSFP-Präparation war 384ms lang, was etwa dem Zehnfachen des gemessenen  $T_1$  entspricht; dadurch wurde sichergestellt, dass das System sich am Ende der Präparation im stationären Zustand befand. Der relative Anteil der HF-Pulsdauer an der Gesamtmesszeit (HF-Lastzyklus) betrug maximal 0,8%.

Nach einer Phasenkorrektur wurden die Daten bezüglich  $\phi$  Fourier-transformiert und wie im Theorie-Teil beschrieben prozessiert. Das spektrale Maximum wurde für den Vergleich zwischen Simulationen und Experiment benutzt.

## 7.4 Ergebnisse

### 7.4.1 Probeneigenschaften

Die Messung der longitudinalen Relaxationszeiten ergab  $T_{1f} = 36,9 \pm 0,5$  ms und  $T_{1s} = 37,0 \pm 0,5$  ms. Daraus wurden die spektralen Dichten mit  $J_1 = 13,6$  s<sup>-1</sup> und  $J_2 = 13,5$  s<sup>-1</sup> berechnet. Mit Gl. 3.25 konnte dann  $T_{2s} = 37,0 \pm 0,5$  ms berechnet werden. Die Ergebnisse der DQ-MA-Methode waren  $T_{2f} = 9,9 \pm 0,3$  ms,  $\bar{\omega}_Q = 132 \pm 3$  rad/s und  $\sigma_Q = 58 \pm 3$  rad/s. Die spektrale Dichte  $J_0$  war damit  $73,9$  s<sup>-1</sup>.

### 7.4.2 Vergleich zwischen Simulation und Experiment

Die Ergebnisse der Simulationen mit Parametersatz A und die experimentellen Daten sind in Abb. 7.2 dargestellt. Zur absoluten Skalierung wurde in den Simulationen und im Experiment das SQ-Signal nach einem 90°-Puls benutzt. Für nahezu alle experimentell ermittelten Kurven ist der qualitative Verlauf durch die Simulationen gut reproduziert. Die DQ-Kurven zeigen leichte Abweichungen im qualitativen Verlauf um  $\beta = \pi$  (B). Gute quantitative Übereinstimmung der Daten konnte für das SQ-Signal um  $\beta = \pi$  erzielt werden (A und D).

### 7.4.3 Bei SSFP auftretende Effekte

Die Werte der  $\hat{T}_{lm}(s, a)$ -Kohärenzen im stationären Zustand sind periodisch mit  $\omega_Q$ . Das ist in Abb. 7.3 für die Einquantenkohärenzen ( $\hat{T}_{11}(s, a)$ ,  $\hat{T}_{21}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$ ) illustriert und ist eine einfache Konsequenz daraus, dass auch die Relaxationsfunktionen  $q_{li}^m(\omega_Q, t)$  selbst mit  $\omega_Q$  periodisch sind. Je kürzer TR, desto größer ist die Amplitude der Oszillationen. Während die Oszillationen auf den Wert von  $\hat{T}_{21}(s, a)$  eine starke Auswirkung haben – abhängig von  $\omega_Q$  kann  $\hat{T}_{21}(s, a)$  maximal angeregt oder null sein – hängen die Werte für  $\hat{T}_{11}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  nur in geringem Maße von  $\omega_Q$  ab.

In Abb. 7.4 sind die Einquantenkohärenzen als Funktion des Anregungswinkel  $\alpha$  für eine Sequenz mit alternierender Pulsphase ( $\beta = \pi$ ) aufgetragen. Der Einfluß von  $\omega_Q$  kann am besten bei kurzem TR verdeutlicht werden und ist deshalb nur für TR=4 ms gezeigt. Bemerkenswerterweise gibt es bestimmte Werte von  $\alpha$ , für die  $\hat{T}_{11}(s, a)$ ,  $\hat{T}_{21}(s, a)$  oder  $\hat{T}_{33}(s, a)$  null sind.

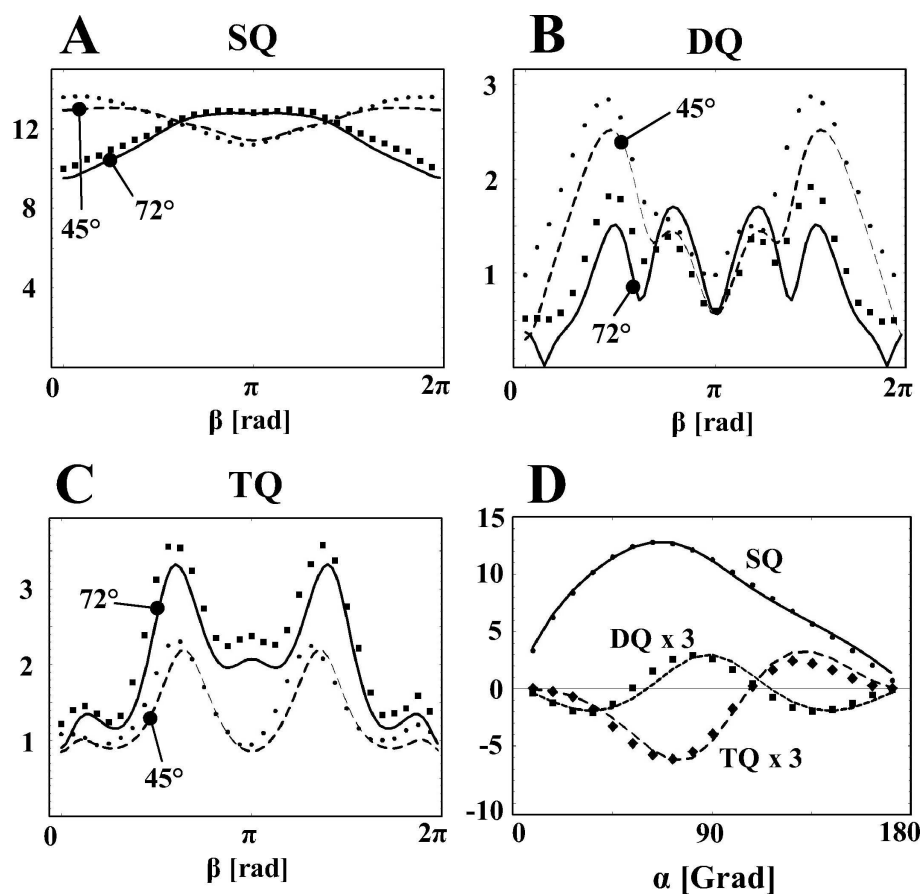


Abbildung 7.2: Simulierte (Linien) und experimentelle Daten (Symbole) der SSFP-Messungen am Agar-Phantom. In A, B und C sind die Messdaten bei  $45^\circ$  und  $72^\circ$  durch  $\bullet$  bzw.  $\blacksquare$  dargestellt. In D sind die Messdaten des Ein- (SQ), Doppel- (DQ) und Tripelquantensignals (TQ) durch  $\bullet$ ,  $\blacksquare$  bzw.  $\blacklozenge$  gekennzeichnet. Die Simulationsparameter sind in Tabelle 7.2 angegeben.



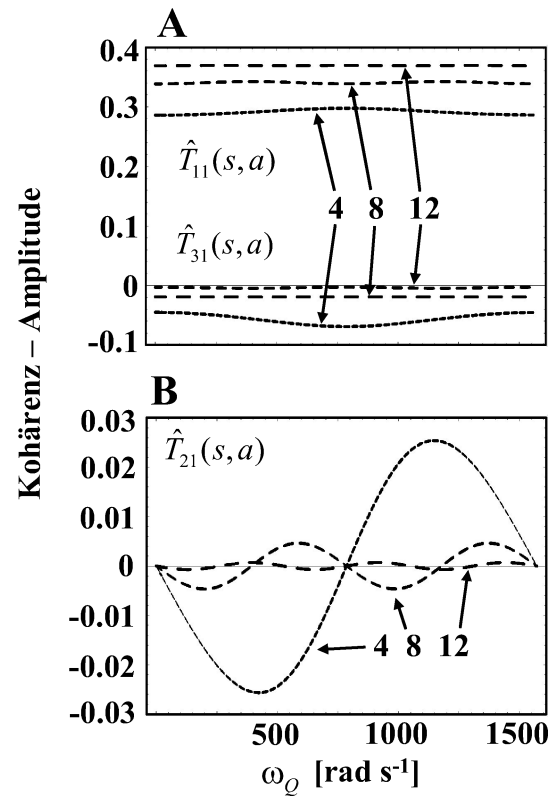


Abbildung 7.3: Verlauf von  $\hat{T}_{11}(s, a)$ ,  $\hat{T}_{21}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  als Funktion von  $\omega_Q$  (Simulation). Die Sequenzparameter sind  $\alpha = 45^\circ$ ,  $\beta = \pi$  und TR=4, 8 und 12 ms (in der Abbildung notiert). Probenparameter: Satz B.

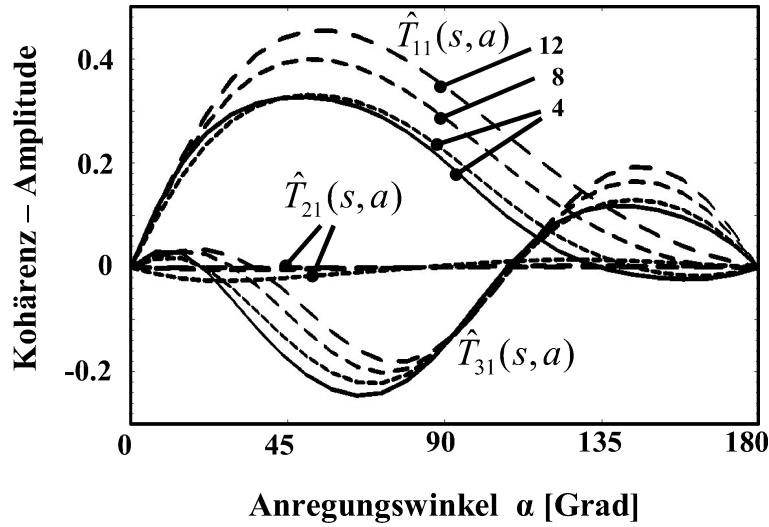


Abbildung 7.4: Verlauf von  $\hat{T}_{11}(s, a)$ ,  $\hat{T}_{21}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  als Funktion von  $\alpha$ . Sequenzparameter sind  $\beta = \pi$  und  $\text{TR} = 4, 8$  und  $12$  ms (durch verschieden grobe Strichelung gekennzeichnet und beschriftet). Zur Darstellung von  $\hat{T}_{11}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  wurde  $\omega_Q$  auf null (gestrichelte Linien) und  $\pi/\text{TR}$  (durchgezogene Linien) gesetzt. Für  $\hat{T}_{21}(s, a)$  wurde  $\omega_Q$  auf  $\pi/(2 \text{TR})$  gesetzt. Sonstige Probenparameter : Satz B.

Wir betrachten nun den Anregungswinkel, bei dem  $\hat{T}_{31}(s, a)$  in etwa maximal angeregt ist,  $\alpha = 72^\circ$ . Betrag und Phase der Einquantenkohärenzen sind in Abb. 7.5 als Funktion von  $\beta$  gezeigt. Das Betragsprofil von  $\hat{T}_{11}(s, a)$  ähnelt bei  $\text{TR} = 12$  ms dem bei Spin-1/2-Kernen beobachteten Profil. Bei  $\text{TR} = 8$  und  $4$  ms tritt bei  $\beta = \pi$  eine Mode auf, die so bei Spin-1/2-Kernen nicht auftritt. Je länger  $\text{TR}$ , umso flacher wird das Phasenprofil von  $\hat{T}_{11}(s, a)$ , und die durchschnittliche Steigung um  $\beta = \pi$  nimmt ab. –  $\hat{T}_{21}(s, a)$  ist um etwa eine Größenordnung niedriger angeregt als  $\hat{T}_{31}(s, a)$ . Die Phase von  $\hat{T}_{21}(s, a)$  nimmt Werte in einem relativ großen Bereich an; die Steigung um  $\beta = \pi$  hängt sehr stark von  $\text{TR}$  ab. – Das Betragsprofil von  $\hat{T}_{31}(s, a)$  besteht aus drei Moden, die deutlicher bei kürzerem  $\text{TR}$  hervortreten. Der Verlauf der Phase von  $\hat{T}_{31}(s, a)$  umfaßt ebenso einen relativ weiten Bereich, hängt aber weniger stark von  $\text{TR}$  ab. Bei kurzem  $\text{TR}$  ( $\text{TR} = 4$  ms) haben Änderungen von  $\omega_Q$  eine deutliche Auswirkung auf die Betrags- und Phasenprofile, während bei längerem  $\text{TR}$  ( $\text{TR} = 8$  und  $12$  ms) die Kurven für verschiedenes  $\omega_Q$  praktisch identisch sind.

Das messbare NMR-Signal ist in Abb. 7.6 für ein kurzes und ein relativ langes  $\text{TR}$  gezeigt. Signalabfall, der nur auf Grund einer Verteilung der Resonanzfrequenz statt-

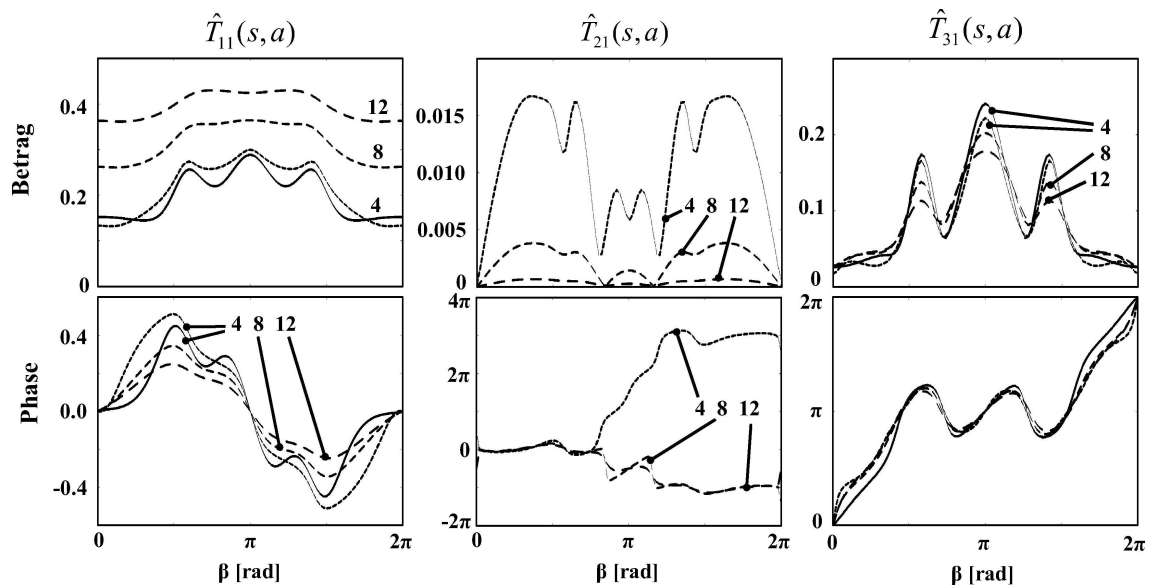


Abbildung 7.5: Betrag- und Phasenprofile von  $\hat{T}_{11}(s, a)$ ,  $\hat{T}_{21}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$ . Sequenzparameter sind  $\alpha = 72^\circ$  und TR=4, 8 und 12 ms (bei den Grafen notiert). Die für  $\hat{T}_{11}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  gezeigten Kurven wurden für  $\omega_Q = 0$  (gestrichelte Linien) und  $\omega_Q = \pi/\text{TR}$  (durchgezogene Linien) erhalten. Simulationen für  $\hat{T}_{21}(s, a)$  wurden mit  $\omega_Q = \pi/(2\text{TR})$  durchgeführt. Sonstige Probenparameter: Satz B.

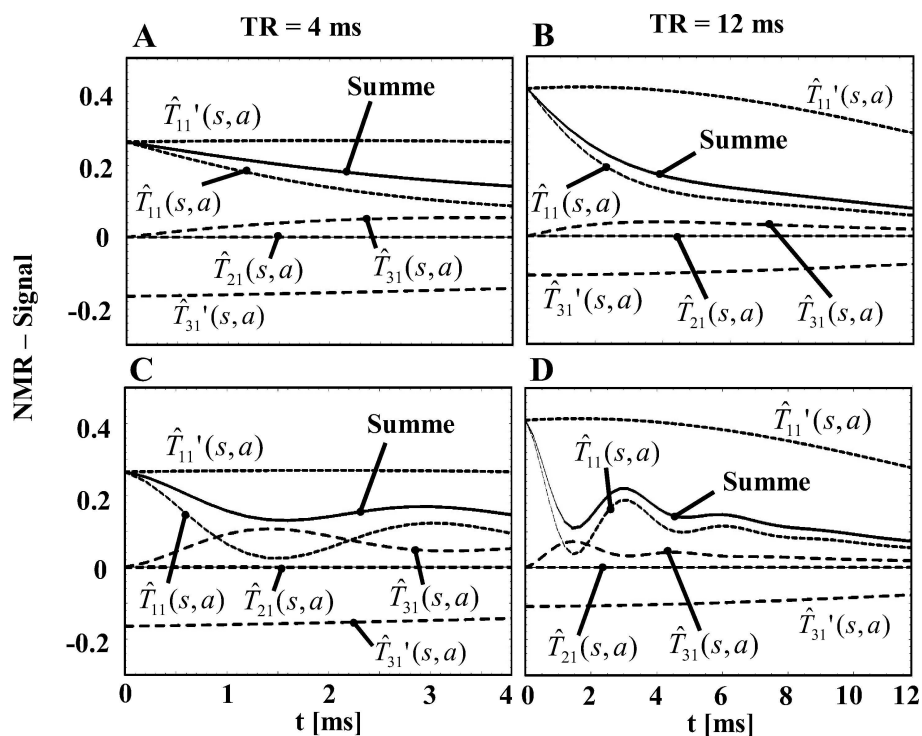


Abbildung 7.6: NMR-Signal und seine Beiträge von  $\hat{T}_{11}(s,a)$ ,  $\hat{T}_{21}(s,a)$  und  $\hat{T}_{31}(s,a)$  (Simulation). Sequenzparameter sind  $\alpha = 72^\circ$  und  $\beta = \pi$ ; TR ist 4 (A,C) und 12 ms (B,D). Dephasierung allein auf Grund der Verteilung der Resoanzfrequenz ist durch  $\hat{T}'_{11}(s,a)$  usw. gekennzeichnet. In A und B ist  $\omega_Q = 0$ , während in C und D  $\omega_Q$  auf  $393 \text{ s}^{-1}$  gesetzt wurde, damit  $\hat{T}_{21}(s,a)$  maximal angeregt ist. Sonstige Probenparameter: Satz B.

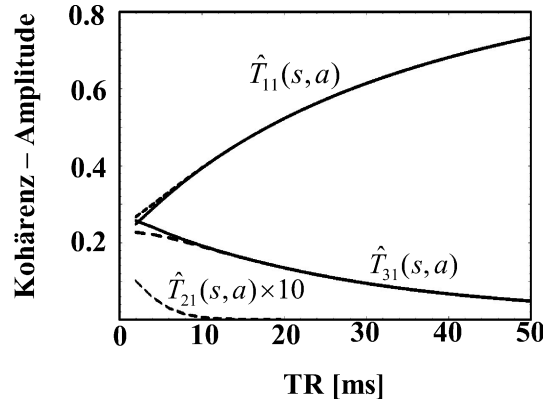


Abbildung 7.7:  $\hat{T}_{11}(s, a)$ ,  $\hat{T}_{21}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  als Funktion von TR (Simulation). Sequenzparameter sind  $\alpha = 72^\circ$  und  $\beta = \pi$ . Für die Darstellung von  $\hat{T}_{11}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  wurde  $\omega_Q$  auf null (gestrichelte Linien) und  $\pi/\text{TR}$  (durchgezogene Linien) gesetzt.  $\hat{T}_{21}(s, a)$  wurde mit  $\omega_Q = \pi/(2 \text{ TR})$  berechnet. Weitere Sequenzparameter: Satz B.

findet, ist mit  $\hat{T}'_{lm}(s, a)$  usw. gekennzeichnet. Das Gesamtsignal ist durch den Beitrag von  $\hat{T}_{11}(s, a)$  dominiert; das Verhältnis der Beiträge von  $\hat{T}_{31}(s, a)$  zu  $\hat{T}_{11}(s, a)$  ist aber umso größer, je kürzer TR ist. Das  $\hat{T}'_{11}(s, a)$ -Signal hat ein Maximum bei  $t \approx 2$  ms, sowohl für  $\text{TR}=4$  ms als auch für  $\text{TR}=12$  ms. Bei beiden Werten von TR ist das  $\hat{T}'_{31}$ -Signal maximal bei  $t = 0$ , was defokussierendes Verhalten anzeigt.  $\hat{T}_{21}(s, a)$  trägt praktisch nicht zum Signal bei. Die Unterschiede der NMR-Signale zwischen (A,B) einerseits und (C,D) andererseits sind vor allem auf die unterschiedliche Form der Relaxationsfunktion zurückzuführen.

In Abb. 7.7 ist gezeigt, wie sich die Einquanten-Kohärenzen bei Änderung von TR verhalten. Mit kürzerem TR geht die Anregung von  $\hat{T}_{11}(s, a)$  zurück, während  $\hat{T}_{21}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  in immer stärkerem Maße angeregt werden. Der Rückgang von  $\hat{T}_{11}(s, a)$  bzw. der Anstieg von  $\hat{T}_{31}(s, a)$  mit kürzerem TR fällt bei  $\omega_Q = \pi/\text{TR}$  stärker aus als bei  $\omega_Q = 0$ .

Eine Konsequenz der Anregung von Mehrquantenkohärenzen im stationären Zustand ist, dass das Amplituden-Verhältnis von seinem üblichen Wert 3:2 (Kapitel 3.2.2) deutlich abweicht. Das NMR-Signal der SSFP-Sequenz ist durch folgenden Ausdruck gegeben:

$$S(t) = \sum_{l=1}^3 q_{1l}^1(t) \left[ \hat{T}_{lm}(a) + \hat{T}_{lm}(s) \right]. \quad (7.23)$$

Hierbei wurden Offresonanzen ausgelassen. Ordnet man die Terme in Gl. 7.23 danach, welche Relaxationsrate sie enthalten, wird deutlich, dass diese unterschiedlich von  $\hat{T}_{11}(s, a)$ ,  $\hat{T}_{21}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  abhängen:

$$FC_{1,3}(t) = \left[ \frac{3}{10} \left( 1 \pm \frac{J_2}{\sqrt{J_2^2 - \omega_Q^2}} \right) \hat{T}_{11}(s, a) \mp \frac{i}{2} \sqrt{\frac{3}{5}} \frac{\omega_Q}{\sqrt{J_2^- \omega_Q^2}} \hat{T}_{21}(s, a) + \frac{\sqrt{6}}{10} \left( 1 \pm \frac{J_2}{\sqrt{J_2^2 - \omega_Q^2}} \right) \hat{T}_{31}(s, a) \right] \exp(-R_{1,3}^1 t) \quad (7.24)$$

$$SC(t) = \left[ \frac{2}{5} \hat{T}_{11}(s, a) - \frac{\sqrt{6}}{5} \hat{T}_{31}(s, a) \right] \exp(-t/T_{2s}). \quad (7.25)$$

Wenn  $J_2$  klein gegenüber  $J_0$  ist, sind die Realteile von  $R_1^1$  und  $R_3^1$  nicht sehr unterschiedlich. Aus praktischer Sicht macht es dann Sinn, die Amplitudenbeiträge der beiden schnell zerfallenden Komponenten  $FC_1(t)$  und  $FC_3(t)$  in einer einzigen Größe,  $FC(t) = FC_1(t) + FC_3(t)$ , zusammenzufassen. Da  $\hat{T}_{11}(s, a)$ ,  $\hat{T}_{21}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  unterschiedlich von den Sequenzparametern ( $\alpha$ ,  $\beta$ , TR) abhängen, ist das auch für die schnell und langsam zerfallenden Komponenten der Fall. Die unterschiedliche Abhängigkeit von  $\beta$  ist in Abb. 7.8 illustriert. Während um  $\beta = 0$  die schnell zerfallende Komponente dominiert, ist um  $\beta = \pi$  die Amplitude der langsam zerfallenden Komponente bevorzugt. Es ist bemerkenswert, dass sich schnelle und langsame Komponenten nicht nur im Betrag, sondern auch in der Phase unterscheiden. Der Anteil der langsam zerfallenden Komponenten an der Gesamt-Signalamplitude,  $\eta = SC(0)/(SC(0) + FC(0))$ , ist in Abb. 7.9 über TR aufgetragen. Offresonanzen sind durch Wichtung mit der Verteilung  $f(\omega)$  in der Frequenzdomäne mit einbezogen. Bei einer Sequenz mit konstanter Pulsphase steigt der Anteil der schnell zerfallenden Komponente mit kürzer werdendem TR. Dies ist umgekehrt bei einer Sequenz mit alternierender Pulsphase; hier ist die langsam zerfallende Komponente umso dominanter, je kürzer TR ist. Der Effekt ist maximal für  $\omega_Q = \pi/TR$ .

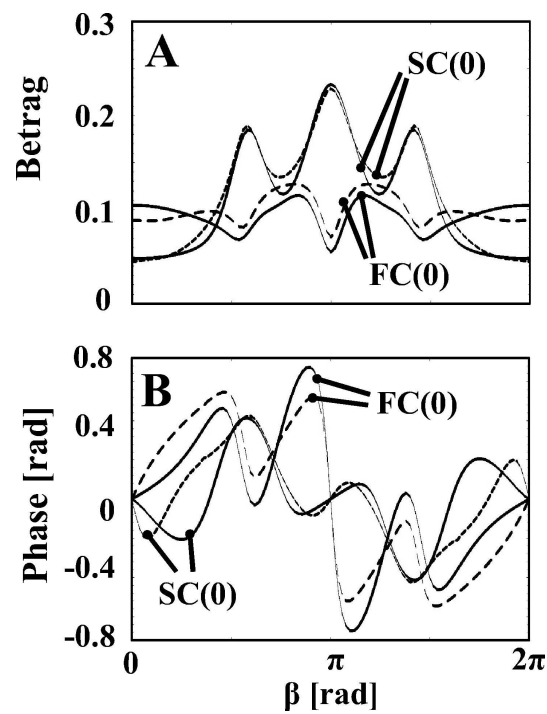


Abbildung 7.8: Amplituden (der schnell (FC) und langsam zerfallenden Signalkomponenten (SC) als Funktion von  $\beta$ . Sequenzparameter sind  $\alpha = 72^\circ$  und  $\text{TR} = 4$  ms. Simulationen wurden mit  $\omega_Q = 0$  (gestrichelte Linien) und  $\omega_Q = \pi/\text{TR}$  (durchgezogene Linien) durchgeführt. Weitere Probenparameter: Satz B.

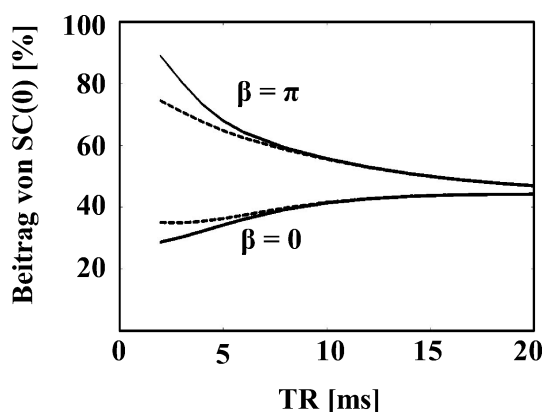


Abbildung 7.9: Anteil der Amplitude der langsam zerfallenden Komponente an der Gesamt-Signalamplitude für eine Sequenz mit konstanter ( $\beta = 0$ ) und alternierender HF-Pulsphase ( $\beta = \pi$ ). Die Simulationen wurden mit  $\omega_Q = 0$  (gestrichelte Linien) und  $\omega_Q = \pi/TR$  (durchgezogene Linien) durchgeführt. Der Effekt von Offresonanzen wurde durch Wichtung mit einer Normalverteilung in der Frequenzdomäne berücksichtigt. Weitere Probenparameter: Satz B.

In Abb. 7.10 ist das auf TR normierte akkumulierte NMR-Signal (Fläche unter der Kurve des NMR-Signales) dargestellt. Die Normierung auf TR ermöglicht einen Vergleich zwischen verschiedenen TR. Offresonanzen sind hier mit einbezogen. Ferner wurde eine Normalverteilung der Quadrupolfrequenz mit Mittelwert 0 rad/s und Varianz  $\sigma_Q = 750$  rad/s angenommen. Diese Werte stammen aus einer an Knorpel durchgeführten Studie [52]. Die Kurven wurden testweise auch mit anderen Werten von  $\sigma_Q$  berechnet; sie wiesen aber keinen großen qualitativen Unterschied auf und sind daher nicht abgebildet. Die Breite der Verteilung der Resonanzfrequenz in der  $\beta$ -Domäne ist proportional zu TR; deshalb sind feinere Strukturen, wie in Abb. 7.8 dargestellt, vor allem bei längerem TR ausgeschmiert. Bei TR = 4 ms ist um  $\beta = \pi$  eine kleine Anhebung sichtbar. Weiterhin ist auch bemerkenswert, dass die Dynamik zu Signalauslöschung bei gewissen Winkeln zwischen  $0^\circ$  und  $180^\circ$  führt.



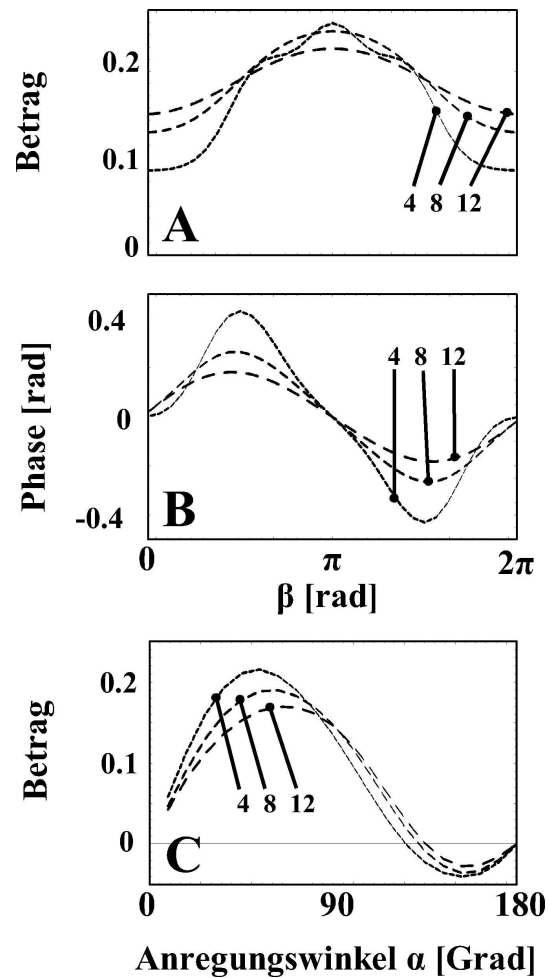


Abbildung 7.10: Akkumuliertes NMR-Signal (Fläche unter der Kurve des NMR-Signales) auf TR normiert. Sequenzparameter sind  $\alpha = 72^\circ$  (A,B) bzw.  $\beta = \pi$  (C) und TR = 4, 8, 12 ms (im Schaubild notiert). Bei der Berechnung wurde eine Verteilung der Resonanz- und Quadrupolfrequenz berücksichtigt. Probenparameter: Satz B.

## 7.5 Diskussion

### 7.5.1 Vergleich zwischen Simulation und Experiment

Die Simulationen mit Parametersatz A und die Experimente zeigen, dass während SSFP Mehrquantenkohärenzen angeregt werden. Für nahezu alle Kurven wurde gute qualitative Übereinstimmung zwischen Simulationen und experimentellen Daten erzielt. Lediglich das DQ-Signal zeigte um  $\beta = \pi$  leichte Abweichungen im qualitativen Verlauf. Für das SQ-Signal wurde teilweise sogar gute quantitative Übereinstimmung erreicht.

Für die Abweichungen zwischen Simulation und Experiment sind verschiedene Gründe denkbar. Die Probe ist aus einer Vielzahl von Kompartimenten zusammengesetzt, die durch unterschiedliche Probenparameter beschrieben werden müssen. Hier wurde vereinfacht angenommen, dass die Relaxationszeiten in allen Kompartimenten identisch sind. Dass dies nur näherungsweise gilt, haben Messungen am Tripelquanten-Signal gezeigt (Gl. 7.16). Das Anfitzen des Tripelquanten-Signales ergab andere Werte für  $T_1$  als die in den Simulationen verwendeten. Die zugehörige Signalamplitude entsprach etwa 2% der Probe. Dieses Kompartiment wurde nicht berücksichtigt, da es zum einen einen relativ kleinen Anteil der Probe ausmacht, aber auch, weil die zugehörigen transversalen Relaxationszeiten nicht bestimmt werden konnten. Des Weiteren ist die Modellierung der Verteilung der Resonanz- und Quadrupolfrequenz durch eine Normalverteilung eine starke Vereinfachung.

Trotz dieser Vereinfachungen wurden die experimentellen Kurven in den Simulationen relativ gut reproduziert, ohne dass großer experimenteller Aufwand (Bestimmung der Relaxationszeiten mehrerer Kompartimente, Bestimmung der genauen Verteilung der Resonanz- und Quadrupolfrequenz) oder rechnerischer Aufwand (kompliziertes Probenmodell) nötig waren. In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, dass die berechneten Kurven durch Messung der Probenparameter und anschließende Simulation, und nicht durch einen Fit erhalten wurden.

### 7.5.2 Simulationen mit Parametersatz B

In einer Arbeit von van der Maarel wurden die Effekte quadrupolarer Relaxation während periodischer Einstrahlung von HF-Pulsen im Kontext der Mehrpuls-quadrupolaren

Echos untersucht [93]. Letztere Methode kann als ein Spezialfall der SSFP-Sequenz mit  $\beta = 0$  angesehen werden. Während in jener Arbeit die Dynamik von  $^{23}\text{Na}$  nur für  $\alpha \approx 90^\circ$  und bei kurzem TR ( $\text{TR} \ll T_{2f}$ ) betrachtet wurde, mit der Betonung auf Effekten der Relaxation während Anlegen der HF-Pulse, wurde in dieser Arbeit der Bereich langer TR behandelt. Darüber hinaus unterliegen die in dieser Arbeit verwendeten Methoden keiner Beschränkung für  $\alpha$  oder  $\beta$ , und die Dynamik wurde in einem weiten Bereich dieser Parameter untersucht.

Die Simulationen haben gezeigt, dass in einigen Bereichen der Sequenzparameter das NMR-Signal näherungsweise durch die Bloch-Gleichungen beschrieben werden kann. Zum Beispiel ist der Trend beobachtet worden, dass bei kleinen Flipwinkeln und langem TR die Kurven den für Spin-1/2-Kerne charakteristischen Kurven ähnlich sind. Beispiele dafür sind der Verlauf des Betrags des Gesamtsignals (Abb. 7.5) bei  $\text{TR} = 12$  ms oder der Betrag von  $\hat{T}_{11}(s, a)$  als Funktion von  $\beta$ , ebenfalls für  $\text{TR} = 12$  ms. Es gibt allerdings auch andere Bereiche im Parameterraum, in denen Effekte auftreten, die nicht bei Spin-1/2-Kernen beobachtet werden. Diese Effekte sind eindeutig auf die Anregung von Kohärenzen vom Rang  $l > 1$  zurückzuführen. Ein Beispiel ist das Auftreten von mehr als zwei lokalen Maxima im Betragsprofil von  $\hat{T}_{11}(s, a)$  (Abb. 7.5). Ein anderes Beispiel ist, dass das Gesamtsignal null wird bei einem Anregungswinkel zwischen  $0^\circ$  und  $180^\circ$ . Dieser Effekt entsteht durch gegenseitige Auslöschung der Beiträge von  $\hat{T}_{11}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$ . Des Weiteren hat das NMR-Signal eine Form wie in Abb. 7.6 C und D, wenn die Verteilung der quadrupolaren Frequenz einen Mittelwert hat, der nicht bei null liegt.

Bei Anregungswinkeln kleiner als ca.  $110^\circ$  und für  $\beta = \pi$  steigt  $\hat{T}_{31}(s, a)$  mit kürzerem TR. Eine Konsequenz davon ist, dass der relative Amplitudenbeitrag der langsam relaxierenden Komponente ansteigt. Dieser Effekt trägt zu einem Anstieg des akkumulierten Signals bei (Abb. 7.10). Abweichungen vom 3:2-Amplitudenverhältnis sind schon im Zusammenhang von Spin-Lock-NMR berichtet worden. Auch wenn der Mechanismus ein anderer ist – bei Spin-Lock-NMR spielt  $T_{1\rho}$ -Relaxation die hauptsächliche Rolle – wurde ein ähnliches Ergebnis gefunden, nämlich dass die schnell relaxierende Komponente für  $\beta = 0$  bevorzugt wird. In der vorliegenden Arbeit wurde darüber hinaus gezeigt, dass dieser Effekt sich umgekehrt für eine alternierende Pulsphase ( $\beta = \pi$ ) verhält, und dass das Verhältnis von schneller und langsam relaxierender Komponente generell von  $\alpha$ ,  $\beta$  und TR abhängt.

**Die praktische Bedeutung dieses Effektes ist, dass das Problem der  $^{23}\text{Na}$ -Sichtbarkeit [22] durch Anwendung von SSFP-Methoden deutlich verringert werden kann.**

Das Refokussierungs-Verhalten von SSFP-Methoden kann gut über das Phasenprofil verstanden werden (Kapitel 2.1.4). Dies ist für  $^{23}\text{Na}$  etwas komplizierter, da  $\hat{T}_{11}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  unterschiedliche Phasenprofile (Abb. 7.5) und daher unterschiedliche Refokussierungs-Eigenschaften aufweisen. Die Simulationen haben ergeben, dass bei kurzem TR das Phasenprofil um  $\beta = \pi$  eine mittlere Steigung von ca.  $-1/2$  aufweist, was zu einem Signalmaximum von  $\hat{T}'_{11}(s, a)$  bei  $\text{TE} = \text{TR}/2 = 2$  ms führt. Bei größeren Werten von TR tritt das Echo wesentlich früher als bei  $\text{TR}/2$  auf, da TR wesentlich länger als  $T_{2f}$  ist und in der Größenordnung von  $T_{2s}$  liegt. Die Form des NMR-Signals zeigt allerdings, dass diese Überlegungen bei  $^{23}\text{Na}$  eher eine untergeordnete Rolle spielen. Der Signalzerfall ist durch die im Vergleich zu TR niedrigen Werte von  $T_{2f}$  und  $T_{2s}$  dominiert. Das Auftreten eines Echo-ähnlichen Signalmaximums kann also praktisch vernachlässigt werden.

**Die praktische Konsequenz daraus ist, dass für ein optimales SNR die Echozeit möglichst kurz gewählt werden muß, und dass das symmetrische Auslesen des k-Raumes, wie bei  $^1\text{H}$ -SSFP-Methoden üblich, bei  $^{23}\text{Na}$ -SSFP-Sequenzen zu einer wesentlichen Verschlechterung des SNR führt.** Dies ist auch schon deshalb zu berücksichtigen, da es für  $\bar{\omega}_Q \neq 0$  durchaus vorkommen kann, dass das k-Raum-Zentrum bei einem Signalminimum zu liegen kommt.

In den Simulationen wurden Kohärenzen vom Rang  $l = 2$  nur in sehr geringem Maße angeregt. Außerdem hatte die Variation von  $\omega_Q$  nur einen relativ geringen Effekt auf  $\hat{T}_{11}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$ , praktisch keinen Effekt bei längerem TR (8 oder 12 ms). Beide Beobachtungen sind teilweise dem relativ hohen Verhältnis von TR zu  $T_{2f}$  zuzuschreiben. Während die zeitliche Dynamik von  $\hat{T}_{11}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$  durch eine kurze ( $T_{2f}$ ) und eine lange Zeitkonstante ( $T_{2s}$ ) bestimmt ist, relaxiert  $\hat{T}_{21}(s, a)$  nur mit einer einzigen, kurzen Zeitkonstanten. Da SSFP durch Speicherung und Refokussierung transversaler Kohärenz bestimmt ist, werden diejenigen Signalanteile betont, deren Relaxationszeit in der Größenordnung von TR oder darüber liegt. Außerdem sind die Anteile von  $\hat{T}_{11}(s, a)$  und  $\hat{T}_{31}(s, a)$ , die auf die Quadrupolfrequenz sensitiv sind, gleichzeitig die schnell relaxierenden Anteile. Weitere Ursache für die relativ ineffektive Erzeugung von  $\hat{T}_{21}(s, a)$  könnte auch eine ungünstige Geometrie (Phasen-Eigenschaften, Drehung

im Kohärenzraum) der Kohärenzen vom Rang  $l = 2$  in Bezug auf SSFP-Methoden sein.

Je kürzer TR, desto höher wird der HF-Lastzyklus. Abhängig von der Pulsdauer kann ab einem bestimmten TR die Relaxation während der Pulse nicht mehr vernachlässigt werden [52]. Bei den hier verwendeten Geräten war eine Berücksichtigung dieses Effektes nicht notwendig, da der HF-Lastzyklus sehr niedrig war (0.4% für einen  $90^\circ$ -Puls). Ebenso war die absolute Pulsdauer wesentlich kürzer als  $T_{2f}$ . Die Situation ist in einem klinischen System komplett anders, wo die typischen Pulsdauern  $500\mu\text{s}$  oder 1 ms betragen. Der Formalismus zur Berechnung der Relaxation während der Pulse ist bekannt [52] und hätte in die Simulationen mit eingebunden werden können. Allerdings wären dadurch zwei neue Parameter, absolute Pulsdauer und HF-Lastzyklus, zu untersuchen gewesen, die das Problem weiter verkomplizieren. Es gibt aber auch praktische Gründe, die gegen einen Einsatz von SSFP-Methoden bei kurzem TR bzw. hohen HF-Lastzyklen sprechen. In diesem Bereich ist die Wärmedeposition im Gewebe auf Grund von HF-Einstrahlung besonders hoch. Des Weiteren wird bei kurzem TR ein relativ großer Anteil der Messzeit für das Einstrahlen von HF-Pulsen und das Schalten von Gradienten benötigt. Dadurch sinkt der Anteil der Zeit, die für die Datenaufnahme zur Verfügung steht (ADC-Lastzyklus), was mit einem Verlust an SNR verbunden ist. In einem Hochfeldsystem, wie es in dieser Arbeit verwendet wurde, liegt der ADC-Lastzyklus mit einer Phasenkodierzeit von  $320\mu\text{s}$ , einer Pulsdauer von  $50\mu\text{s}$  und einem TR von 4 ms bei 82%. Geht man bei gleichem TR an ein klinisches Gerät, bei dem für den HF-Puls und für die Phasenkodierung jeweils 1 ms benötigt werden, ist der ADC-Lastzyklus mit 25% deutlich niedriger.

### 7.5.3 Mögliche Anwendungen

Es wurde bereits von Kim und Parrish gezeigt, dass SSFP-Methoden zur  $^{23}\text{Na}$ -Bildgebung *in-vivo* genutzt werden können. In der Studie von Kim [20] wurde die Sequenz durch eine experimentelle Vorgehensweise optimiert, während die in der Arbeit von Parrish [94] angestellten Betrachtungen zur Machbarkeit von  $^{23}\text{Na}$ -Bildgebung auf einem Spin-1/2-Modell basierten. In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass für ein Verständnis der Effekte, die bei SSFP auftreten, die Spin-3/2-Eigenschaften von  $^{23}\text{Na}$  mit einbezogen werden müssen. Dies spielt eine praktische Rolle für die Implementierung und Optimierung von  $^{23}\text{Na}$ -Bildgebungs-Sequenzen.

Die hier vorgestellten Ergebnisse legen eine weitere potentielle Anwendung nahe, die über die reine Sequenzoptimierung hinausgeht. SSFP-Methoden könnten das Potential haben, zwischen Kompartimenten zu unterscheiden, die durch unterschiedliche Ionenbeweglichkeit oder unterschiedliche quadrupolare Wechselwirkung gekennzeichnet sind. Ein Beispiel dafür wäre das intra- bzw. extrazelluläre Kompartiment. Diese Unterscheidung ist bisher nur mit Hilfe von Mehrquantenfilter-Techniken möglich [25, 97–99]. Der größte Teil des intrazellulären Natrium, aber nur etwa 4% des extrazellulären Natrium tragen zum Tripelquantensignal bei [54]. Die prinzipielle Idee bei der Verwendung von Mehrquantenfiltern ist daher, vom Verhältnis des Einquanten- zu Tripelquantensignals auf die Anteile des intra- bzw. extrazellulären Natriums in einem Voxel zu schließen. Dies ist in der Realität schwierig, da auf Grund der unterschiedlichen Natriumkonzentrationen im Intra- bzw. Extrazellulärraum dennoch etwa 40% des Tripelquantensignals vom extrazellulären Natrium stammen. Ein Teil des nominell intrazellulären Signals ist daher durch extrazelluläres Signal kontaminiert. Dieses Problem hängt stark mit der Physiologie des interessierenden Gewebes zusammen; am Hirn ist es weniger ausgeprägt als im Myokard [100]. Des Weiteren sind die Relaxationszeiten im intrazellulären und im biexponentiell zerfallenden Anteil des extrazellulären Kompartiments unterschiedlich [99]. Eine Methode, die diesen Unterschied zur Reduktion der Kontamination ausnutzt, existiert bisher allerdings nicht. – Mehrquantenfilter-Techniken haben darüberhinaus den Nachteil, dass für die korrekte Funktionsweise des Filters ein langes TR benötigt wird. Das resultiert in einem niedrigeren SNR pro Zeit, verglichen mit normalen (Einquanten) Bildgebungsmethoden.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass während SSFP Mehrquantenkohärenzen angeregt werden und einen Effekt auf das NMR-Signal haben. SSFP-Methoden sind also sensitiv auf die Spin-3/2-Eigenschaften von  $^{23}\text{Na}$ , und damit auf die unterschiedlichen Charakteristiken des intra- versus extrazellulären Natriums. Die Trennung der Signalbeiträge von den Ein- und Mehrquantenkohärenzen ist bisher jedoch nur möglich, indem man den stationären Zustand verläßt, wie hier geschehen zum Ausmessen der Kohärenzen. Das ist aber mit einem SNR-Verlust verbunden. Ein methodischer Gewinn gegenüber konventionellen Mehrquantenfilter-Techniken kann also vermutlich nicht erzielt werden, indem man ein SSFP-Modul zur Anregung der Kohärenzen benutzt, und dann z.B. ausliest.

Möglicherweise ist es aber nicht nötig, zur Trennung der intra- und extrazellulären Kompartimente die Einzel- und Mehrquantenbeiträge getrennt zu messen. Das NMR-Signal zeigt, abhängig von den Sequenz- und Probenparametern, ein charakteristisches

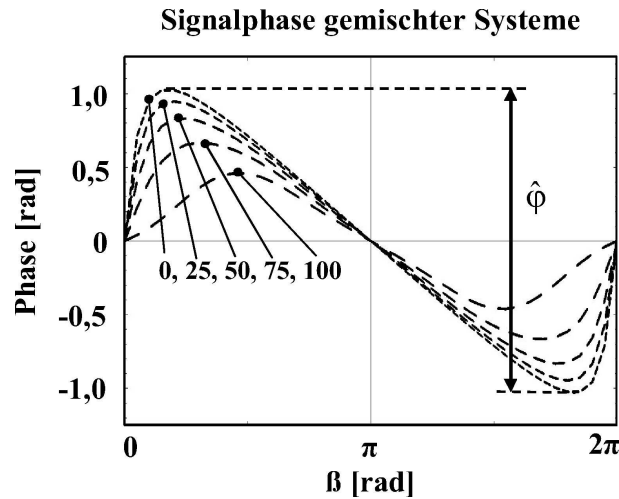


Abbildung 7.11: Signalphase eines Voxels, das sowohl intra- als auch extrazelluläres Natrium enthält. Der Anteil des intrazellulären Natriums ist in Prozent angegeben.  $TR = 4$  ms,  $\alpha = 72^\circ$ . Probenparameter: Siehe Text.

Verhalten. Es könnte daher instruktiv sein, dieses Verhalten in gemischten Systemen zu studieren, also in Systemen, die aus mehreren Kompartimenten unterschiedlicher Probenparameter bestehen. Dies wird im Folgenden für ein Beispiel, die Abhängigkeit der Signalphase von  $\beta$ , demonstriert.

## 7.6 Ausblick: Gemischte Systeme

### 7.6.1 Simulationen

Betrag und Phase des in der Zeitdomäne aufsummierten NMR-Signals hängen in charakteristischer Weise von  $\beta$  ab. Der Verlauf dieser Größe ist für nominell intrazelluläres Natrium bereits in Abb. 7.10 B gezeigt worden. In Abb. 7.11 ist dieser Verlauf für ein Voxel gezeigt, das sowohl intra- als auch extrazelluläres Natrium enthält. Das Signal wurde durch komplexe Addition der intra- und extrazellulären Anteile berechnet. Für das extrazelluläre Natrium wurden die Relaxationszeiten auf die Werte  $T_{2s} = 39$  ms,  $T_{2f} = 25$  ms und  $T_{1s} = T_{1f} = 39$  ms gesetzt. Die  $T_2$ -Werte wurden von van Emous et al. am isolierten Herzen mit Shiftreagenz bestimmt [64]. Die Werte für  $T_1$  wurden

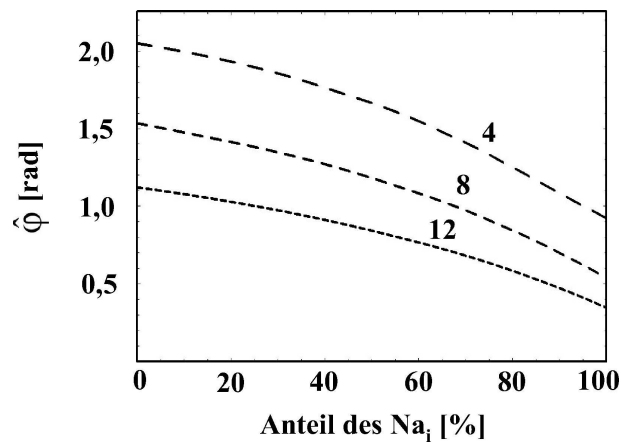


Abbildung 7.12: Amplitude  $\hat{\phi}$  der Signalphase als Funktion des Anteils des intrazellulären Natriums für verschiedene Werte von TR [ms].

unter der Annahme vernachlässigbarer Hochfrequenzdispersion ( $J_1 = J_2$ , siehe Kapitel 3.1.3) gewählt.

Der Übergang von niedrigen zu hohen Anteilen intrazellulären Natriums macht sich durch einen unterschiedlichen Verlauf der Phasenkurve bemerkbar. Der Bereich, den die Signalphase überstreicht, nimmt ab. Des Weiteren verschieben sich die Maximal- und Minimalwerte der Signalphase hin zu  $\beta = \pi$ , und der Betrag der Steigung bei  $\beta = \pi$  nimmt ab. Zur Quantifizierung dieser Effekte wurde hier der Parameter  $\hat{\phi}$ , die Differenz zwischen maximaler und minimaler Phase, gewählt. Diese Größe ist in Abb. 7.12 als Funktion des Anteils intrazellulären Natriums für verschiedene Werte von TR aufgetragen. Steigt der Anteil des intrazellulären Natriums an, so fällt  $\hat{\phi}$  ab. Der absolute Abfall zwischen 0% und 100% fällt bei kürzerem TR größer aus.

Im gesunden Myokard liegt der Anteil intrazellulären Natriums etwa bei 24% ( $0,24 = (0,75 \cdot 15 \text{ mM}) / (0,75 \cdot 15 \text{ mM} + 0,25 \cdot 145 \text{ mM})$ ). Am isolierten Rattenherzen wurde ein Anstieg des intrazellulären Natriumgehaltes in ischämischen Myokard um einen Faktor drei bis fünf gemessen [9, 10]. Dieser Anstieg ist dadurch prinzipiell begrenzt, dass sich die intrazelluläre Natriumkonzentration, bei freier Diffusion der  $\text{Na}^+$ -Ionen durch die Zellmembran, höchstens auf den extrazellulären Wert einstellen kann. Ebenso kann das Anschwellen der Zellen maximal zu einem intrazellulären Volumenanteil von 100% führen. Dies sind allerdings Extremszenarien, die in der Realität kaum erreicht werden. Geht man von einer Erhöhung der intrazellulären Natriumkonzentration um einen Faktor 3 aus, und setzt man einen Anstieg des intrazellulären Volumenanteils



von 75% auf 90% vorraus, so ergibt sich in ischämischem Gewebe ein Anteil des intrazellulären Natriums von 74%. Im Infarkt dagegen ist der Anteil des intrazellulären Natriums fast null (siehe Kapitel 6). Pathologische Veränderungen machen sich also durch eine starke Variation des Anteils des intrazellulären Natriums und daher auch der Phasenamplitude  $\hat{\varphi}$  bemerkbar.

In den Simulationen wurde vorausgesetzt, dass die Relaxationszeiten in gesundem und ischämischem Gewebe die selben sind. Diese Annahme ist für die  $T_1$ -Werte und für  $T_{2f}$  durch Messungen in der Literatur belegt [64, 71].  $T_{2s}$  steigt bei Ischämie an, sowohl für intra- als auch extrazelluläres Natrium [64]. Da sich  $T_{2s}$  aber für beide Kompartimente erhöht, hat dieser Effekt nur geringen Einfluß auf die in Abb. 7.11 und 7.12 gezeigten Kurven, wie zusätzliche Simulationen zeigten. Wesentlich stärker ist ein anderer Effekt: Je breiter die Verteilung der Resonanzfrequenz ist, umso flacher verläuft die Kurve der Signalphase, also umso kleiner ist  $\hat{\varphi}$ . Daher ist mit dieser Methode eine Verbreiterung der Verteilung der Resonanzfrequenz nicht von einem Anstieg des Anteils intrazellulären Natriums zu unterscheiden.

## 7.6.2 Experimente

Zum Test der Simulationen wurden Experimente an Suspensionen roter Blutzellen durchgeführt. Dieses System eignet sich zur experimentellen Präparation von Proben unterschiedlicher intra- und extrazellulärer Anteile. Es wurde bereits in [54] zur Messung des extrazellulären Anteils im  $^{23}\text{Na}$ -Tripelquantensignal benutzt.

Venöses Blut wurde von einem männlichen Freiwilligen (29 Jahre) abgenommen, mit EDTA versetzt und zentrifugiert. Dadurch sind Blutplasma und feste Blutbestandteile voneinander getrennt. Letztere bestehen größtenteils aus roten Blutzellen und enthalten daher hochkonzentriert intrazelluläres Natrium, während das Blutplasma nur extrazelluläres Natrium enthält. Insgesamt vier Proben wurden angesetzt. Probe 0 enthielt nur Blutplasma, während in den Proben 1, 2 und 3 Blutplasma und feste Bestandteile in unterschiedlichen Anteilen gemischt wurden. Die Proben 1 bis 3 wurden gut durchgemischt. Der Hämatokrit<sup>4</sup> (Hct) wurde mit einem Blutkörperchenzählgerät (automated hematology analyzer, Sysmex XE-2100) bestimmt. Dies ergab Werte von 23% und 35% für die Proben 1 bzw. 2. Bei Probe 3 konnte der Hct nicht verlässlich bestimmt werden, vermutlich, da der Wert zu hoch war für das Zählgerät. Bei dieser Probe wurde anhand

---

<sup>4</sup>Anteil fester Blutbestandteile

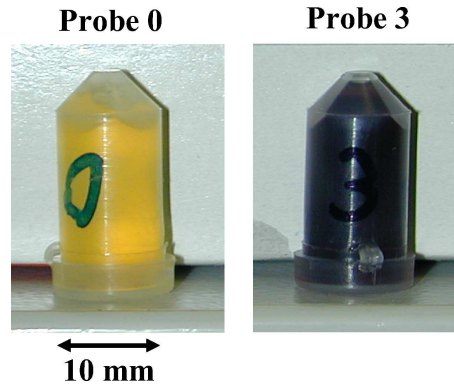


Abbildung 7.13: Probenröhrchen mit Blut unterschiedlichen Hämatokrits.

der Mischungsverhältnisse von Blutplasma und festen Bestandteilen auf einen Hct von ca. 75% geschlossen.

Die Proben wurden in zylinderförmige Röhrchen (Durchmesser 10 mm, siehe Abb. 7.13) gefüllt. Die Röhrchen wurden jeweils einzeln in einer 20 mL-Spritze zentriert. In der Spritze befand sich zusätzlich destilliertes Wasser, das das Röhrchen umgab und dadurch  $B_0$ -Inhomogenitäten reduzierte. Die Anordnung wurde in einem  $^{23}\text{Na}$ -Birdcage-Resonator positioniert und in den Magneten eingebracht (zur Instrumentation siehe Kapitel 5). Ein Experiment bestand aus 512 phasenkohärenten Anregungspulsen (Pulsdauer  $p = 40 \mu\text{s}$ , Phase  $\varphi$ ) in einem zeitlichen Abstand TR. Die Zeit zwischen den Pulsen bestand aus Datenaufnahme (Bandbreite 50 kHz,  $N_\delta$  komplexe Datenpunkte) und einer Wartezeit von 1 ms, die das Spektrometer zum Speichern der Daten benötigte. Puls- und Empfängerphase wurden von Anregung zu Anregung um den Winkel  $\Delta\varphi$  inkrementiert. Das Experiment wurde für 16 Werte von  $\Delta\varphi$  im Bereich von 0 bis  $30/16 \pi$  durchgeführt. Die Anzahl der Datenpunkte wurde ebenfalls variiert:  $N_\delta = 128, 256$  und 512. Die entsprechenden Werte für TR waren 3,6 ms, 6,2 ms und 11,3 ms. Zur Prozessierung der Daten wurden die ersten 32 FIDs verworfen, um nur Signal im stationären Zustand zu berücksichtigen. Bei den restlichen FIDs wurden alle Datenpunkte aufsummiert (insgesamt  $(512 - 32) \times N_\delta$  Datenpunkte).

Die Phasenamplitude  $\hat{\varphi}$  ist in Abb. 7.14 als Funktion des Hct aufgetragen. Wie in den Simulationen (Abb. 7.12) wird auch hier bei ansteigendem Anteil des intrazellulären Natriums ein Abfallen der Phasenamplitude  $\hat{\varphi}$  beobachtet. Der Abfall von  $\hat{\varphi}$  erfolgt allerdings schon bei wesentlich niedrigeren Werten des Hct als in den Simulationen. Der Grund dafür ist wahrscheinlich, dass die Verteilung der Resonanzfrequenz vom

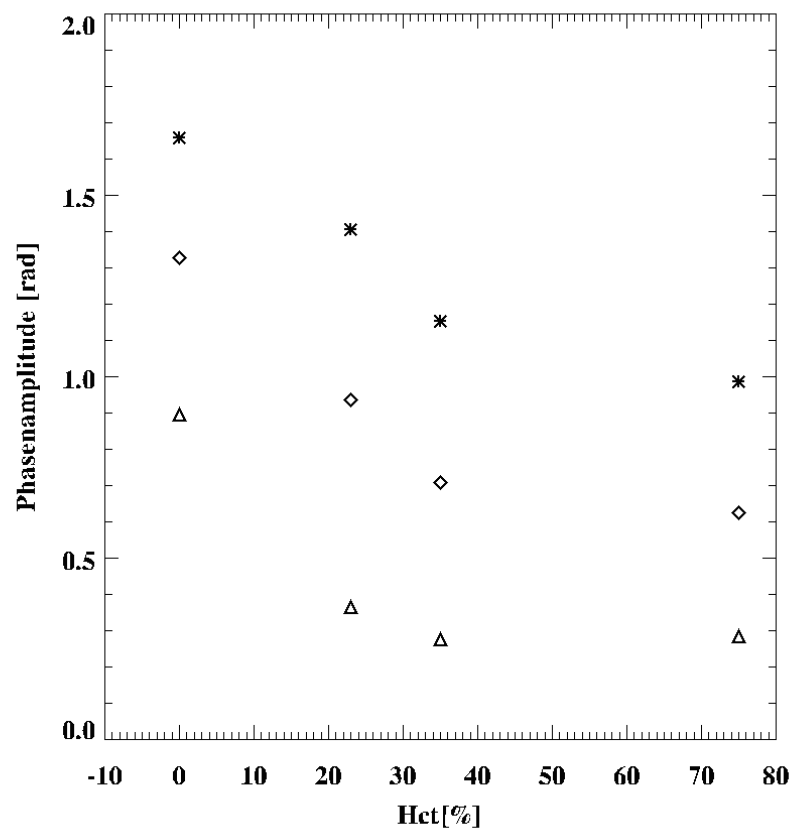


Abbildung 7.14: Phasenamplitude  $\hat{\varphi}$  als Funktion des Hämatokrit bei verschiedenen Werten von TR (\*: 3,6 ms, ◇: 6,2 ms, △: 11,3 ms). Der mittlere Messfehler beträgt ca. 0.1%; auf das Einzeichnen von Fehlerbalken wurde daher verzichtet.

Hämatokrit abhängt [101]. In der Tat wurde eine Änderung der Breite der Resonanzlinie bei ansteigendem Hämatokrit gemessen (Halbwertsbreiten bei den Proben 0 bis 3: 28 Hz, 76 Hz, 134 Hz und 130 Hz). Die Breite der Verteilung in der  $\beta$ -Domäne,  $\Delta\beta$ , skaliert mit TR. Offresonanzen haben also bei längerem TR einen stärkeren Einfluss. Deshalb fällt  $\hat{\varphi}$  bei TR = 11,3 ms zwischen Probe 0 und Probe 1 stärker ab als bei TR = 6,2 ms und 3,6 ms. Des Weiteren steigt die Differenz von  $\hat{\varphi}$  zwischen Probe 2 und 3 mit kürzer werdendem TR. Die Tatsache, dass diese Differenz für TR = 6,2 ms und 3,6 ms positiv ausfällt, obwohl  $\Delta\omega$  abnimmt, ist auf den Anstieg des Anteils intrazellulären Natriums zurückzuführen.

### 7.6.3 Zusammenfassung

Die in diesem Kapitel dargestellten Simulationen haben ergeben, dass in einer SSFP-Sequenz die Phase des NMR-Signals sensitiv ist auf Anteile intrazellulären und extrazellulären Natriums. Diese Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass über die Signalphase ein gewisser Kontrast zwischen Proben erzielt werden könnte, die intra- und extrazelluläres Natrium in unterschiedlichen Mischungsverhältnissen enthalten. Zur experimentellen Überprüfung wurden Messungen an Suspensionen roter Blutzellen durchgeführt. In diesem Modellsystem ist es zwar nicht möglich, den Anteil intrazellulären Natriums zu variieren, ohne die Verteilung der Resonanzfrequenz zu verändern. Dennoch wurden experimentelle Hinweise darauf gefunden, dass die Signalphase auf den Anteil intra- bzw. extrazellulären Natriums sensitiv ist. Die Simulationen und Experimente zeigen aber auch, dass eine Methode, die allein auf diesem Phasenkontrast beruht, nicht ausreichend spezifisch ist, da sie auch auf Änderungen der Verteilung der Resonanzfrequenz reagiert. Des Weiteren ist nicht bestimmt worden, inwiefern der Anteil des biexponentiell relaxierenden Natriums im Extrazellularraum sich auf die Signalphase auswirkt. Dies bedarf weiterer Überprüfung und Validierung, eventuell auch neuer Ansätze, und kann Gegenstand zukünftiger Studien sein.

# Kapitel 8

## Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßte sich mit Methoden der  $^{23}\text{Na}$ -NMR-Bildgebung im Hinblick auf die medizinische Diagnose am ischämischen und infarzierten Herzmuskel.

Eine Technik zur lokalisierten Messung des Natriumgehaltes und des  $T_1$  wurde entwickelt, basierend auf der Methode der variablen Anregungswinkel. Durch Segmentierung des  $k$ -Raums und verschachtelte Akquisition der Segmente konnte erreicht werden, dass die  $T_1$ -Messung robust ist gegenüber zeitlichen Schwankungen des Natriumgehaltes. Die optimale Verteilung der Messpunkte in der Anregungswinkel-Domäne wurde in numerischen Simulationen und mit Hilfe der Cramér-Rao-Methode ermittelt. Ergebnis ist, dass die effizienteste Messung von  $M_0$  und  $T_1$  mit drei Messpunkten erreicht wird; der Abtastbereich (Ernst-Winkel  $\pm \hat{\alpha}$ ) hängt von  $T_1$  ab und betrug hier ca.  $\hat{\alpha} = 36^\circ$ . Die Methode kam in einer medizinischen Grundlagenstudie zur Anwendung, bei der der intra- und extrazelluläre Natriumgehalt und  $T_1$  im Heilungsverlauf nach Myokardinfarkt gemessen wurden. Als Modell diente das isolierte Rattenherz unter Einsatz des Shiftreagenzen TmDOTP $^{5-}$ . Die Kenntnis der Phasen, die durch die Instrumentation (Spektrometer, Kabel, HF-Resonator) und durch off-resonante Anregung zustande kommen, erleichterte erheblich das Anfitten der NMR-Signale. Im Infarkt ist der intra- versus extrazelluläre Natriumgehalt signifikant erniedrigt bzw. erhöht, verglichen mit gesundem Gewebe. Dies macht sich auch deutlich in den intra- und extrazellulären Natriumbildern bemerkbar, in denen sich der Infarkt gut vom umgebenden, gesunden Gewebe kontrastiert. Signifikante Unterschiede des  $T_1$  zwischen Infarkt und gesundem Gewebe wurden nicht festgestellt. Ferner wurde bestätigt, dass sich die  $T_1$ -Werte in den unterschiedlichen intra- und extrazellulären Kompartimenten unterscheiden. Letztere

Tatsache könnte der Grund dafür sein, dass Verschiebungen der intra- bzw. extrazellulären Natriumfraktionen im Infarkt sich auf den Messwert des Gesamt- $T_1$  auswirken.

Als zweiter Teil der Arbeit wurde die Dynamik des  $^{23}\text{Na}$  bei komplett rephasierter freier Präzession im stationären Zustand (SSFP) in numerischen Simulationen und Experimenten untersucht. Bei SSFP werden Kohärenzen vom Rang  $l > 1$  angeregt. Dies führt zu Effekten, die nicht durch die Bloch-Gleichungen beschrieben werden können. Die Anregung aller Kohärenzen  $\hat{T}_{lm}(s, a)$  verläuft periodisch mit der Quadrupolfrequenz  $\omega_Q$ . Durch Erzeugung der  $\hat{T}_{31}(s, a)$ -Kohärenzen weicht das Amplitudenverhältnis der schnell versus langsam relaxierenden Signalkomponenten vom Wert 3:2 ab und ist im Allgemeinen eine Funktion der Sequenzparameter (Repetitionszeit, Anregungswinkel, Netto-Präzession). Eine praktische Konsequenz daraus ist, dass das Problem der Natrium-Sichtbarkeit durch den Einsatz von SSFP mit alternierender HF-Pulsphase deutlich reduziert werden kann. Des Weiteren dominiert für übliche Proben- und Sequenzparameter die  $T_2$ -Relaxation über die Dephasierung auf Grund von Off-Resonanzen. Deshalb sind für  $^{23}\text{Na}$ -SSFP-Sequenzen möglichst kurze Echozeiten optimal, und nicht, wie in der  $^1\text{H}$ -SSFP-Bildgebung üblich, ein um  $\text{TE} = \text{TR}/2$  zentriertes Auslesen. Diese Ergebnisse sind für die Implementierung und Optimierung von  $^{23}\text{Na}$ -SSFP-Sequenzen von Bedeutung. Auf diesen Simulationen basierend wurde ein gemischtes System, bestehend aus einem intra- und einem extrazellulären Kompartiment, betrachtet. Die Phase des in der Zeitdomäne aufsummierten NMR-Signals ist sensitiv auf Änderungen der Anteile nominell intra- und extrazellulären Natriums. Dies wurde auch in Experimenten mit Suspensionen roter Blutzellen unterschiedlichen Hämatokrits festgestellt. Eine darauf beruhende Methode zur Messung der Anteile intra- und extrazellulären Natriums ist aber nicht ausreichend spezifisch, da sie auch auf Änderungen der Verteilung der Resonanzfrequenz reagiert. In diesem Zusammenhang könnte die Untersuchung des Signalverhaltens von gemischten Systemen Gegenstand weiterer Studien sein.

## Brief Summary

The purpose of the present work was the study and development of  $^{23}\text{Na}$ -NMR imaging methods for the diagnosis of ischemia and myocardial infarction.

A method for the localized measurement of the intra- versus extracellular sodium contents and  $T_1$  has been developed. It is based on the variable nutation angle method. Potential errors in the  $T_1$  measurement due to slow changes of the sodium content have been minimized by segmentation of the k-space and interleaved acquisition of the segments. The distribution of the sampling points in the flip angle domain has been optimized with respect to an efficient measurement of  $M_0$  and  $T_1$ , using simulations and mathematical considerations based on the Cramér-Rao-theorem. The method has been applied to measure the intra- and extracellular sodium contents and  $T_1$  values in myocardial infarction on day 1, 3 and 21 post-infarction. The study was performed in the isolated, perfused rat heart model, and the shift reagent TmDOTP $^{5-}$  was used to separate the intra- versus extracellular signal contributions. As a result, in myocardial infarction, the intra- and extracellular sodium contents are significantly decreased and increased, respectively, compared to remote, viable myocardium. Intra- and extracellular  $^{23}\text{Na}$ -images reveal good contrast between infarcted and viable myocardium.  $T_1$  did not significantly differ between infarcted and viable myocardium. Furthermore, previous findings were confirmed that the intra- and extracellular compartments are characterized by different  $T_1$ -values. The latter fact could be the reason for alterations of the  $T_1$  of total sodium in myocardial infarction.

In a second part, the dynamics of  $^{23}\text{Na}$  during completely balanced steady-state free precession have been studied in numerical simulations and experiments. Results from both agree well. It has been shown that during SSFP multiple quantum coherences are excited and that their excitation affects the observable signal. The signal response to the sequence parameters (flip angle, repetition time and net precession) shows a structure which can not be described by the Bloch equations. Due to excitation of  $\hat{T}_{31}(s, a)$ , the amplitude ratio of the fast and slowly decaying components deviates from 3:2 and is a function of the sequence parameters. As a consequence, the problem of sodium visibility can be reduced using an SSFP sequence with alternating R.F. pulse phase. The results shown here represent a basis for the implementation and optimization of  $^{23}\text{Na}$ -SSFP imaging sequences. Based on these results, the signal response of a mixed system, consisting of one intra- and one extracellular compartment, has been studied. The phase of the accumulated time domain signal as a function of the net precession  $\beta$  is sensitive to changes of the intra- and extracellular sodium partitions. This has been confirmed in experiments with suspensions of red blood cells. However, a method

to generate intra- versus extracellular contrast which is solely based on this effect, lacks of specificity, because it is also sensitive to changes of the distribution of the resonance frequency.



# Literaturverzeichnis

- [1] Statistisches Bundesamt Deutschland. Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht. 2003.
- [2] M. Lavalley, D.Cox, T.A. Patrick, and S.F. Vatner. Salvage of myocardial function by coronary artery reperfusion 1, 2 and 3 hours after occlusion in conscious dogs. *Circ. Res.*, 53:235–247, 1983.
- [3] J.W. Kennedy, J.L. Ritchie, K.B. Davis, M.L. Stadius, C. Maynard, and J.K. Fritz. The western Washington randomized trial of intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction: a 12-month follow-up report. *N. Engl. J. Med.*, 312:1073–1078, 1985.
- [4] Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell’Infarto Miocardico. Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet*, 1:379–402, 1986.
- [5] S.G. Ellis, J. Wynne, E. Braunwald, C.I. Henschke, T. Sandor, and R.A. Kloner. Response of reperfusion-salvaged, stunned myocardium to inotropic stimulation. *Am. Heart J.*, 107:13–19, 1984.
- [6] M.C. Dulce, A.J. Duerinckx, J. Hartila, G.R. Caputo, M. O’Sullivan, M.D. Cheitlin, and C.B. Higgins. MR imaging of the myocardium using nonionic contrast medium: Signal-intensity changes in patients with subacute myocardial infarction. *Am. J. Roentgenol.*, 160:963–970, 1993.
- [7] R.J. Kim, E.-L. Chen, J.A.C. Lima, and R.M. Judd. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*, 94:3318–3326, 1996.

- [8] H.B. Hillenbrand, R.J. Kim, M.A. Parker, D.S. Fieno, and R.M. Judd. Early Assessment of Myocardial Salvage by Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*, 102:1678–1683, 2000.
- [9] C.G. Malloy, D.C. Buster, M.M.C.A. Castro, C.F.G.C. Geraldles, F.M. Jeffrey, and A.D. Sherry. Influence of Global Ischemia on Intracellular Sodium in the Perfused Rat Heart. *Magn. Reson. Med.*, 15:33–44, 1990.
- [10] J.S. Tauskela, J.M. Dizon, J. Whang, and J. Katz. Evaluation of Multiple-Quantum-Filtered  $^{23}\text{Na}$  NMR in Monitoring Intracellular Na Content in the Isolated Perfused Rat Heart in the Absence of a Chemical-Shift Reagent. *J. Magn. Reson.*, 127:115–127, 1997.
- [11] C. Weidensteiner, M. Horn, E. Fekete, S. Neubauer, and M. von Kienlin. Imaging of Intracellular Sodium With Shift Reagent Aided  $^{23}\text{Na}$  CSI in Isolated Rat Hearts. *Magn. Reson. Med.*, 48:89–96, 2002.
- [12] M.A. Jansen, J.G. Van Emous, M.G.J. Nederhoff, and C.J. Van Echteld. Assessment of Myocardial Viability by Intracellular  $^{23}\text{Na}$  Magnetic Resonance Imaging. *Circulation*, 110:3457–3464, 2004.
- [13] C.E. Rochitte, R.J. Kim, H.B. Hillenbrand, E.L. Chen, and J.A.C. Lima. Microvascular Integrity and the Time Course of Myocardial Sodium Accumulation After Acute Infarction. *Circ. Res.*, 87:648–655, 2000.
- [14] M. Horn, C. Weidensteiner, H. Scheffer, M. Meininger, M. de Groot, H. Remkes, C. Dienesch, K. Przyklenk, M. von Kienlin, and S. Neubauer. Detection of myocardial viability based on measurement of sodium content: A  $^{23}\text{Na}$ -NMR study. *Magn. Reson. Med.*, 45(5):756–764, 2001.
- [15] J.J. Sandstede, H.B. Hillenbrand, M. Beer, T. Pabst, F. Butter, W. Machann, W. Bauer, D. Hahn, and S. Neubauer. Time course of  $^{23}\text{Na}$  signal intensity after myocardial infarction in humans. *Magn. Reson. Med.*, 52(3):545–551, 2004.
- [16] H.B. Hillenbrand, L.C. Becker, R. Kharrazian, K. Hu, C.E. Rochitte, R.J. Kim, E.-L. Chen, G. Ertl, R.H. Hruban, and J.A.C. Lima.  $^{23}\text{Na}$  MRI Combined With Contrast-Enhanced  $^1\text{H}$  MRI Provides In Vivo Characterization of Infarct Healing. *Magn. Reson. Med.*, 53:843–850, 2005.

- [17] J.L. de Layre, J.S. Ingwall, C. Malloy, and E.T. Fossel. Gated sodium-23 nuclear magnetic resonance images of an isolated perfused working rat heart. *Science*, 212:935–936, 1981.
- [18] S.K. Hilal, A.A. Maudsley, H.E. Simon, W.H. Perman, J. Bonn, M.E. Mawad, A.J. Silver, S.R. Ganti, P. Sane, and I.C. Chien. *In-vivo* NMR imaging of tissue sodium in the intact cat before and after acute cerebral stroke. *Am. J. Neurorad.*, 4(3):245–249, 1983.
- [19] J.B. Ra, S.K. Hilal, C.H. Oh, and J.K. Mun. In vivo magnetic resonance imaging of sodium in the human body. *Magn. Reson. Med.*, 7:11–22, 1988.
- [20] R.J. Kim, J.A.C. Lima, E.-L. Chen, S.B. Reeder, F.J. Klocke, E.A. Zerhouni, and R.M. Judd. Fast  $^{23}\text{Na}$  Magnetic Resonance Imaging of Acute Reperfused Myocardial Infarction. *Circulation*, 95:1877–1885, 1997.
- [21] R.J. Kim, R.M. Judd, E.-L. Chen, D.S. Fieno, T.B. Parrish, and J.A.C. Lima. Relationship of Elevated  $^{23}\text{Na}$  Magnetic Resonance Image Intensity to Infarct Size After Acute Reperfused Myocardial Infarction. *Circulation*, 100:185–192, 1999.
- [22] E.T. Fossel and H. Hoefeler. Observation of Intracellular Potassium and Sodium in the Heart by NMR: A Major Fraction of Potassium Is Invisible. *Magn. Reson. Med.*, 3:534–540, 1986.
- [23] R. Kemp-Harper, P. Styles, and S. Wimperis. Three-Dimensional Triple-Quantum Filtered  $^{23}\text{Na}$  NMR Imaging. *J. Magn. Reson., Series B*, 108:280–284, 1995.
- [24] R. Kalyanapuram, V. Seshan, and N. Bansal. Three-Dimensional Triple-Quantum-Filtered  $^{23}\text{Na}$  Imaging of the Dog Head In Vivo. *J. Magn. Reson. Imag.*, 8:1182–1189, 1998.
- [25] I. Hancu, F.E. Boada, and G.X. Shen. Three-Dimensional Triple-Quantum-Filtered  $^{23}\text{Na}$  Imaging of In Vivo Human Brain. *Magn. Reson. Med.*, 42:1146–1154, 1999.
- [26] R. Kharrazian and P.M. Jakob. Dynamics of  $^{23}\text{Na}$  during completely balanced steady-state free precession. *J. Magn. Reson.*, 179:65–76, 2006.

- [27] F. Bloch, W.W. Hansen, and M. Packard. The nuclear induction experiment. *Phys. Rev.*, 69:127 ff, 1946.
- [28] E.M. Purcell, H.C. Torrey, and R.V. Pound. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. *Phys. Rev.*, 69:37–38, 1946.
- [29] F. Bloch. Nuclear induction. *Phys. Rev.*, 70:460–474, 1946.
- [30] Y. Zur, M.L. Wood, and L.J. Neuringer. Spoiling of transverse magnetization in steady-state sequences. *Magn. Reson. Med.*, 21(2):251–263, 1991.
- [31] W.T. Sobol and D.M. Gaunt. On the stationary states in gradient echo imaging. *J. Magn. Reson. Imag.*, 6(2):384–398, 1996.
- [32] K.A. Scheffler. A pictorial description of steady-states in rapid magnetic resonance imaging. *Concepts in Magnetic Resonance*, 11(5):291–304, 1999.
- [33] J. Maier. *Untersuchung der Sensitivität von SSFP-Sequenzen auf Magnetfeldinhomogenitäten*. PhD thesis, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland, 2003.
- [34] S. Köhler. *Entwicklung hochaufgelöster NMR-Methoden zur morphologischen und funktionellen Charakterisierung des Herzmuskels*. PhD thesis, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland, 2003.
- [35] A. Haase, J. Frahm, D. Matthaei, W. Hänicke, and K.D. Merboldt. FLASH imaging. Rapid NMR Imaging Using Low Flip-Angle Pulses. *J. Magn. Reson.*, 67:258–266, 1986.
- [36] A.P. Crawley, M.I. Wood, and R.M. Henkelman. Elimination of transverse coherences in FLASH MRI. *Magn. Reson. Med.*, 8:248–260, 1988.
- [37] J. Frahm, W. Hänicke, and K.D. Merboldt. Transverse coherence in rapid FLASH NMR imaging. *J. Magn. Reson.*, 72:307–314, 1987.
- [38] M.L. Wood, M. Silver, and M. Runge. Optimization of Spoiler Gradients in FLASH MRI. *Magn. Reson. Imag.*, 5:455–463, 1987.
- [39] R.R. Ernst and W.A. Anderson. Application of Fourier transform spectroscopy to magnetic resonance. *Rev. Sci. Instrum.*, 37:93–102, 1966.

- [40] W.S. Hinshaw. Image formation by magnetic resonance: the sensitive point method. *J. Appl. Phys.*, 47:3709–3721, 1976.
- [41] A.A. Maudsley, S.K. Hilal, W.H. Perman, and H.E. Simon. Spatially Resolved High Resolution Spectroscopy by Four-Dimensional NMR. *J. Magn. Reson.*, 51:147–152, 1983.
- [42] P. Mansfield. Spatial mapping of the chemical shift in NMR. *Magn. Reson. Med.*, 1:370–386, 1984.
- [43] R. Pohmann, M. von Kienlin, and A. Haase. Theoretical Evaluation and Comparison of Fast Chemical Shift Imaging Methods. *J. Magn. Reson.*, 129:145–160, 1997.
- [44] R. Pohmann and M. von Kienlin. Accurate Phosphorus Metabolite Images of the Human Heart by 3D Acquisition-Weighted CSI. *Magn. Reson. Med.*, 45:817–826, 2001.
- [45] T.H. Mareci and H.R. Brooker. High-resolution magnetic resonance spectra from a sensitive region defined with pulsed field gradients. *J. Magn. Reson.*, 57:157–163, 1984.
- [46] M. Garwood, T. Schleich, B.D. Ross, G.B. Matson, and W.D. Winters. A modified rotating frame experiment based on a Fourier series window function. Application to in vivo spatially localized NMR spectroscopy. *J. Magn. Reson.*, 65:239–251, 1985.
- [47] E. Adalsteinsson, P. Irarrazabal, S. Topp, C. Meyer, A. Macovsky, and D.M. Spielman. Volumetric Spectroscopic Imaging with Spiral-Based k-Space Trajectories. *Magn. Reson. Med.*, 39:889–898, 1998.
- [48] A. Greiser. *Dichte-gewichtete Phasenkodierung zur effizienten k-Raumabtastung in der NMR-Bildgebung*. PhD thesis, Universität Würzburg, Würzburg, Germany, 2003.
- [49] A. Greiser, A. Haase, and M. von Kienlin. Improved Cardiac Sodium MR Imaging by Density-Weighted Phase-Encoding. *J. Magn. Reson. Imag.*, 21:78–81, 2005.
- [50] J.R.C. van der Maarel. Thermal Relaxation and Coherence Dynamics of Spin 3/2. I. Static and Fluctuating Quadrupolar Interactions in the Multipole Basis. *Concepts in Magnetic Resonance*, 19A(2):97–116, 2003.

- [51] G.J. Bowden, W.D. Hutchison, and J. Khachan. Tensor operator formalism for multiple-quantum NMR. 2. Spins  $3/2$ ,  $2$ , and  $5/2$  and General I. *J. Magn. Reson.*, 67:415–437, 1986.
- [52] I. Hancu, J.R.C. van der Maarel, and F.E. Boada. A Model for the Dynamics of Spins  $3/2$  in Biological Media: Signal Loss during Radiofrequency Excitation in Triple-Quantum-Filtered Sodium MRI. *J. Magn. Reson.*, 147:179–191, 2000.
- [53] R.A. de Graaf. *In Vivo NMR Spectroscopy: Principles and Techniques*. Wiley, Chichester, 1998.
- [54] T. Knubovets, H. Shinar, and G. Navon. Quantification of the Contribution of Extracellular Sodium to  $^{23}\text{Na}$  Multiple-quantum-Filtered NMR Spectra of Suspensions of Human Red Blood Cells. *J. Magn. Reson.*, 131:92–96, 1998.
- [55] A.M. Katz. *Physiology of the Heart*. Raven Press, New York, 1992.
- [56] P.I. Polimeni. Extracellular space and ionic distribution in rat ventricle. *Am. J. Physiol.*, 227:676–683, 1974.
- [57] R.B. Jennings, C.E. Ganote, R.A. Kloner, D.A. Whalen, and D.G. Hamilton. Explosive swelling of myocardial cells irreversibly injured by transient ischemia. *Adv. Stud. Cardiac Struct. Metab.*, 6:405–413, 1975.
- [58] K. Clarke, R.E. Anderson, J.-F. Nédélec, D.O. Foster, and A. Ally. Intracellular and Extracellular Spaces and the Direct Quantification of Molar Intracellular Concentrations of Phosphorus Metabolites in the Isolated Rat Heart Using  $^{31}\text{P}$  NMR Spectroscopy and Phosphonate Markers. *Magn. Reson. Med.*, 32:181–188, 1994.
- [59] K.A. Reimer, J.E. Lowe, M.M. Rasmussen, and R.B. Jennings. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*, 56(5):786–794, 1977.
- [60] R.K. Gupta and P. Gupta. Direct Observation of Resolved Resonances from Intra- and Extracellular Sodium-23 Ions in NMR Studies of Intact Cells and Tissues Using Dysprosium(III)tripolyphosphate as Paramagnetic Shift Reagent. *J. Magn. Reson.*, 47:344–350, 1982.

- [61] D.C. Buster, M.M.C.A. Castro, C.F.G.C. Geraldes, C.R. Malloy, A.D. Sherry, and T.C. Siemers. Tm(DOTP)<sup>5-</sup>: A <sup>23</sup>Na Shift Agent for Perfused Rat Hearts. *Magn. Reson. Med.*, 15:25–32, 1990.
- [62] P.M. Winter, V. Seshan, J.D. Makos, A.D. Sherry, C.R. Malloy, and N. Bansal. Quantitation of intracellular [Na<sup>+</sup>] in vivo by using TmDOTP<sup>5-</sup> as an NMR shift reagent and extracellular marker. *J. Appl. Physiol.*, 85(5):1806–1812, 1998.
- [63] S.C.-K. Chu, Y. Xu, J.A. Balschi, and C.S. Springer. Bulk Magnetic Susceptibility Shifts in NMR Studies of Compartmentalized Samples: Use of Paramagnetic Reagents. *Magn. Reson. Med.*, 13:239–262, 1990.
- [64] J.G. van Emous and C.J.A. Van Echteld. Changes in intracellular sodium T2 relaxation times during ischemia and reperfusion in isolated rat hearts. *Magn. Reson. Med.*, 40:679–683, 1998.
- [65] M.A. Pfeffer, J.M. Pfeffer, M.C. Fischbein, P.J. Fletcher, J. Spadaro, R.A. Kloner, and E. Braunwald. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ. Res.*, 44:503–512, 1979.
- [66] O. Langendorff. Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. *Arch. für die ges. Physiol.*, 61:291–332, 1895.
- [67] H.-G. Zimmer. The Isolated Perfused Heart and Its Pioneers. *News. Physiol. Sci.*, 13:203–210, 1998.
- [68] R.B. Jennings, H.M. Sommers, J.P. Kaltenbach, and J.J. West. Electrolyte alterations in acute myocardial ischemic injury. *Circ. Res.*, 14:260–269, 1964.
- [69] D. Lehr and R. Chau. Changes of the cardiac electrolyte content during development and healing of experimental myocardial infarction. *Recent Adv. Stud. Cardiac Struct. Metab.*, 3:721–751, 1973.
- [70] C.D. Constantinides, D.L. Kraitchmann, K.O. O'Brien, F.E. Boada, J. Gillen, and P.A. Bottomley. Noninvasive quantification of total sodium concentrations in acute reperfused myocardial infarction using <sup>23</sup>Na MRI. *Magn. Reson. Med.*, 46:1144–1151, 2001.
- [71] L.S. Prince, S.K. Miller, G.M. Pohost, and G.A. Elgavish. The longitudinal relaxation time (T1) of the intracellular <sup>23</sup>Na NMR signal in the isolated perfused

- rat heart during hypoxia and reoxygenation. *Magn. Reson. Med.*, 23(2):376–382, 1992.
- [72] K.A. Christensen. Optimal determination of relaxation times of Fourier transform nuclear magnetic resonance. Determination of spin-lattice relaxation times in chemically polarized species. *J. Phys. Chem.*, 78:1971–1977, 1974.
- [73] G. Casella and R.L. Berger. *Statistical Inference*. Duxbury Press, Belmont, Californien, USA, 1990.
- [74] J.A. Jones, P. Hodgkinson, A.L. Barker, and P.J. Hore. Optimal Sampling Strategies for the Measurement of Spin-Spin Relaxation Times. *J. Magn. Reson.*, 113:25–34, 1996.
- [75] F.H. Epstein, J.P. Mugler, and J.R. Brookeman. Spoiling of transverse magnetization in gradient-echo (GRE) imaging during the approach to steady state. *Magn. Reson. Med.*, 35(2):237–245, 1996.
- [76] P. Zhao, Z.F. Xia, C.R. Malloy, and A.D. Sherry. TmDOTP5- Differentiates Two Extracellular Na<sup>+</sup> Signals in Hearts Perfused with Calcium Free Buffer. page 641. Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med., 1999.
- [77] C. Weidensteiner. <sup>13</sup>C- und <sup>23</sup>Na-NMR-Bildgebung zur Bestimmung der Vitalität im Herzen. PhD thesis, Universität Würzburg, Würzburg, Deutschland, 2000.
- [78] C.B. Markwardt. *mpfit.pro – an IDL routine to perform nonlinear fits based on the Levenberg-Marquard-algorithm*. NASA/GSFC, Code 662, Greenbelt, MD 20770, 2003. <http://cow.physics.wisc.edu/~craigm/idl/idl.html>.
- [79] F.E. Boada, J.S. Gillen, G.X. Shen, S.Y. Chang, and K.R. Thulborn. Fast Three Dimensional Sodium Imaging. *Magn. Reson. Med.*, 37:706–715, 1997.
- [80] T. Neuberger, A. Greiser, M. Nahrendorf, P.M. Jakob, C. Faber, and A.G. Webb. <sup>23</sup>Na microscopy of the mouse heart in vivo using density-weighted chemical shift imaging. *MAGMA*, 17(3-6):196–200, 2004.
- [81] R. Jerecic, M. Bock, S. Nielles-Vallespin, C. Wacker, W. Bauer, and L.R. Schad. ECG-gated <sup>23</sup>Na-MRI of the human heart using a 3D-radial projection technique with ultra-short echo times. *MAGMA*, 16(6):297–302, 2004.



- [82] R. Stobbe and C. Beaulieu. In Vivo Sodium Magnetic Resonance Imaging of the Human Brain Using Soft Inversion Recovery Fluid Attenuation. *Magn. Reson. Med.*, 54:1305–1310, 2005.
- [83] L.A. Jelicks and R.K. Gupta. Multinuclear NMR studies of the Langendorff perfused Rat Heart. *J. Biol. Chem.*, 264(26):15230–15235, 1989.
- [84] B.D. Foy and D. Burstein. Interstitial sodium nuclear magnetic resonance relaxation times in perfused hearts. *Biophys. J.*, 58:127–134, 1990.
- [85] D. Burstein and E.T. Fossel. Intracellular Sodium and Lithium NMR Relaxation Times in the Perfused Frog Heart. *Magn. Reson. Med.*, 4:261–273, 1987.
- [86] M. Barac-Nieto, R. Neiberger, A. Spitzer, and R.K. Gupta. NMR measurements of intra- and extravesicular sodium in renal microvili. *Biochem. Biophys. Acta*, 968:359–366, 1988.
- [87] W.H. Perman, D.M. Thomasson, M.A. Bernstein, and P.A. Turski. Multiple Short-Echo (2.5-ms) Quantitation of *in Vivo* Sodium T2 Relaxation. *Magn. Reson. Med.*, 9:153–160, 1989.
- [88] L.A. Jelicks and R.K. Gupta. Double-quantum NMR of sodium ions in cells and tissues. Paramagnetic quenching of extracellular coherence. *J. Magn. Reson.*, 81:586–592, 1989.
- [89] H.Y. Carr. Steady-State Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance. *Physical Review*, 112(2):1693–1701, 1958.
- [90] A. Oppelt, R. Graumann, H. Barfuß, H. Fischer, W. Hartl, and W. Schajor. FISP – a new fast MRI sequence. *electromedia*, 54(1):15–18, 1986.
- [91] O. Speck, K. Scheffler, and J. Hennig. Fast  $^{31}\text{P}$  Chemical Shift Imaging using SSFP methods. *Magn. Reson. Med.*, 48:633–639, 2002.
- [92] M.L. Gyngell. The Steady-State Signals in Short-Repetition-Time Sequences. *J. Magn. Reson.*, 81:474–483, 1989.
- [93] J.R.C. van der Maarel. Relaxation of spin quantum number  $S = 3/2$  under multiple-pulse quadrupolar echoes. *J. Chem. Phys.*, 94(7):4765–4775, 1991.

- [94] T.B. Parrish, D.S. Fieno, S.W. Fitzgerald, and R.M. Judd. Theoretical basis for sodium and potassium MRI of the human heart at 1.5 T. *Magn. Reson. Med.*, 38:653–661, 1997.
- [95] D.E. Woessner and N Bansal. Temporal Characteristics of NMR Signals from Spin 3/2 Nuclei of Incompletely Disordered Systems. *J. Magn. Reson.*, 133:21–35, 1998.
- [96] J. Jeener and P. Broekaert. Nuclear Magnetic Resonance in Solids: Thermodynamic Effects of a Pair of rf Pulses. *Phys. Rev.*, 157:232–240, 1967.
- [97] G. Jaccard, S. Wimperis, and G. Bodenhausen. Multiple-quantum NMR spectroscopy of S=3/2 spins in isotropic phase: A new probe for multiexponential relaxation. *J. Chem. Phys.*, 85(11):6282–6293, 1986.
- [98] U. Eliav, H. Shinar, and G. Navon. The Formation of a Second-Rank Tensor in  $^{23}\text{Na}$  Double-Quantum Filtered NMR as an Indicator for Order in a Biological Tissue. *J. Magn. Reson.*, 98:223–229, 1992.
- [99] J.M. Dizon, J.S. Tauskela, D. Wise, D. Burkhoff, P.J. Cannon, and J. Katz. Evaluation of Triple-Quantum-Filtered  $^{23}\text{Na}$  NMR in Monitoring of Intracellular Na Content in the Perfused Rat Heart: Comparison of Intra- and Extracellular Transverse Relaxation and Spectral Amplitudes. *Magn. Reson. Med.*, 35:336–345, 1996.
- [100] G.C. LaVerde, C. Tanase, and F.E. Boada. Contribution of the Extracellular Sodium Pool to the Brain’s Triple Quantum Sodium MR Signal. page 2483. Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 13, 2005.
- [101] W.M. Spees, D.A. Yablonskiy, M.C. Oswood, and J.J.H Ackerman. Water Proton MR Properties of Human Blood at 1.5 Tesla: Magnetic Susceptibility,  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_2^*$ , and Non-Lorentzian Signal Behavior. *Magn. Reson. Med.*, 45:533–542, 2001.

## Eigene Veröffentlichungen

### Full Papers

- Karl Martinez, Anna L. Lin, **Reza Kharrazian**, Xaver Sailer and Harry L. Swinney, *Resonance in periodically inhibited reaction–diffusion systems*, Physica D **168–169**,1–9 (2002)
- Hanns B. Hillenbrand, Lewis C. Becker, **Reza Kharrazian**, Kai Hu, Carlos E. Rochitte, Raymond J. Kim, Enn-L. Chen, Georg Ertl, Ralph H. Hruban and João A.C. Lima,  *$^{23}\text{Na}$  MRI Combined With Contrast-Enhanced  $^1\text{H}$  MRI Provides In Vivo Characterization of Infarct Healing*, Magn. Reson. Med. **53**,843–850 (2005)
- **R. Kharrazian** and Peter M. Jakob, *Dynamics of  $^{23}\text{Na}$  during Steady-State Free Precession*, J. Magn. Reson **179**,65–76 (2006)

### Konferenzbeiträge

- **Reza Kharrazian**, Anna L. Lin and Harry L. Swinney, *Modelling the BZ reaction: Resonant patterns in the FitzHugh-Nagumo model*, Nonlinear Dynamics and Pattern Formation Conference, Juni 2000, Austin, Texas
- **Reza Kharrazian**, Axel Haase, *Simultaneous, 3D spatially resolved measurement of single, double and triple quantum coherences of  $^{23}\text{Na}$  magnetic resonance*, Proc. Eur. Soc. Magn. Reson. Med. Biol. 19, 440 (2002) Cannes, Frankreich
- **Reza Kharrazian**, Hanns B. Hillenbrand, Elsbeth Fekete, Kai Hu, Peter M. Jakob and Axel Haase, *Measurement of the intra- versus extracellular  $T_1$ ,  $T_2^*$  and sodium concentration in rat myocardial infarction*, Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med. 11, 1694 (2004), Kyoto, Japan
- Hanns B. Hillenbrand, Sebastian Hagelauer, Kai Hu, **Reza Kharrazian**, Frank Wiesmann, Elsbeth Fekete, Lisa Bauer, Peter M. Jakob, *Infarktdarstellung mittels intrazellulärer oder extrazellulärer Natrium MR Tomographie*, 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie e.V. 673 (2005), Mannheim, Deutschland

- 
- Hanns B. Hillenbrand, **Reza Kharrazian**, Kai Hu, Sebastian Hagelauer, Frank Wiesmann, Elsbeth Fekete, Lisa Bauer, Peter M. Jakob, Wolfgang Bauer, *Evaluation von Granulationsgewebe während der Infarktheilung mittels extrazellulärer Natrium MR Bildgebung*, 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie e.V. **673** (2005), Mannheim, Deutschland
  - **Reza Kharrazian** Hanns B. Hillenbrand, Axel Haase and Peter M. Jakob, *Dynamics of  $^{23}\text{Na}$  during balanced steady-state free precession*, Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med. 12, 2563 (2005), Miami, USA
  - Tobias Wichmann, Mark Griswold, **Reza Kharrazian**, Andrew G. Webb, Peter M. Jakob, *An optimized four channel BIGMAC-Array for 7.05 T*, Proc. Intl. Soc. Magn. Reson. Med. 12, 680 (2005), Miami, USA

## Danksagung

Diese Arbeit wäre ohne die Mithilfe vieler Personen und Institutionen nicht möglich gewesen, bei denen ich mich herzlich bedanken möchte:

- **Prof. A. Haase und Prof. P.M. Jakob**, die mir ein interessantes Projekt anvertrauten und mir die Arbeit am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 der Universität Würzburg ermöglichten,
- **der Deutschen Forschungsgemeinschaft**, die diese Arbeit über das Projekt HI 658/2-1 und 2-2 und über den Graduiertenkolleg förderte,
- **der Fakultät für Physik und Astronomie der Universität Würzburg**, die einen Großteil der Infrastruktur bereitstellte und die Projekte auch finanziell unterstützte,
- **Der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg, Prof. Dr. G. Ertl und Prof. Dr.med. Dr.rer.nat. Wolfgang R. Bauer**, die die nötige Infrastruktur für eine interdisziplinäre Kooperation zur Verfügung stellten,
- **Dr. Hanns B. Hillenbrand**, der als Kooperationspartner ständig mit Rat, Tat, Ideen und finanzieller Unterstützung zur Seite stand,
- **Sebastian Hagelauer** für die zuverlässige und ideenreiche Zusammenarbeit,
- **Kai Hu, Frank Wiesmann und Lisa Bauer**, die für das Infarzieren der Herzen und das Anfertigen der histologischen Schnitte zuständig waren,
- **Sabine Voll und Dr. Karl-Heinz Hiller**, die in praktischen Fragen und für biologische Fragestellungen immer ein offenes Ohr hatten,
- **Mark Griswold**, den man bei allen Problemen konsultieren konnte,
- **Elsbeth Fekete** für die gute Zusammenarbeit am AMX,
- Den Zimmerkollegen **Eberhard Pracht, Daniel Weber, Thomas Weber und Thomas Schulze-Till** für die vielen Anregungen und Diskussionen,
- **Den EP5-Systemverwaltern, vor allem Volker Behr**, die das Arbeiten wesentlich erleichterten und teilweise erst ermöglichten,

- **Nicole Seiberlich, Andrea Snyder, Gerd Melkus, David Balla und Peter Nordbeck**, die sich mit meiner Arbeit auseinandersetzten,
- **Dem EP5-Sekretariat: Irene Ramoz, Anna Schmidt, Lieselotte Reichert und Hiltrud Eaton**, die, wo immer es Probleme gab, Hilfe boten,
- **und dem Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5**, in dem immer ein angenehmes und sehr anregendes Arbeitsklima geherrscht hat.

## Lebenslauf

### Reza Kharrazian Charandabi

Geb. am 29.3.1976 in Ahwaz (Iran)

#### Schulbildung

1982–1986 Grundschule Ernsbach-Forchtenberg

1986–1995 Hohenlohe-Gymnasium Öhringen

Juni 1995 Abitur

#### Studium

Okt. 1996 – Aug. 1999 Physikstudium an der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Aug. 1999 – Aug. 2000 Physikstudium an der University of Texas in Austin (Texas, USA).

Aug. 1999 – Aug. 2000 Master Thesis am Center for Nonlinear Dynamics (Austin, Texas, USA), Prof. Dr. H.L. Swinney, Dr. A. Lin: *Resonant patterns in the FitzHugh-Nagumo model with oscillatory and excitable dynamics.*

Okt. 1996 – Aug. 2000 Stipendiat des Evangelischen Studienwerks e.V. Villigst

#### Promotion

Jan. 2001 – Dez. 2005 Promotion am Lehrstuhl für Experimentelle Physik 5 (Biophysik), Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Prof. A. Haase, Prof. P.M. Jakob: *Methoden der  $^{23}\text{Na}$  NMR-Bildgebung zur Diagnose am ischämischen und infarzierten Herzen.*

#### Sonstiges

Jul. 1995 – Aug. 1996 Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz Künzelsau, *Mobile Soziale Hilfsdienste und Individuelle Schwerstbehindertenbetreuung*

Aug. – Okt. 1997 und März – Apr. 1998 Praktika bei der Firma R. Stahl Fördertechnik GmbH, Entwicklungsabteilung (Künzelsau, Deutschland), *Festigkeits- und Stabilitätsberechnungen in Stirnradgetrieben, Untersuchungen zum Ablauf von Rundstahlketten, SCPI-Programmierung*

Aug. 1998 – Okt. 1998 Praktikum beim Deutschen Forschungszentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. Lampoldshausen, Dr. U. Brummund, *Mie-Streuung, Überschallströmungen*

Aug. 2000 – Nov. 2000 Forschungsaufenthalt in Formosa, Argentinien, Dr. F. Roces, Dr. J. Röschar, *Transportverhalten von Blattschneiderameisen*

Okt. 1998 – Jul. 1999 Gewählter Studierendenvertreter im Fachbereichsrat der Fakultät für Physik und Astronomie der Universität Würzburg

# Eidesstattliche Versicherung

gemäß §5 Absatz 1 Satz 4 und Absatz 2 Satz 2

der Promotionsordnung der Fakultät für Physik und Astronomie  
der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich, Reza Kharrazian Charandabi, geboren am 29.3.1976 in Ahwaz (Iran) die Dissertation selbständig angefertigt habe. Ich habe keine anderen Hilfsmittel als die in der Arbeit angegebenen benutzt. Alle Ausführungen, die wörtlich oder sinngemäß übernommen wurden, sind als solche gekennzeichnet. Die Dissertation wurde bisher weder vollständig noch teilweise einer anderen Hochschule mit dem Ziel, einen akademischen Grad zu erwerben, vorgelegt.

Im August 2000 wurde mir an der University of Texas in Austin, Texas, USA der akademische Titel *Master of Arts* verliehen. Weitere Akademische Grade habe ich weder erworben noch versucht zu erwerben.

Würzburg, den 06.02.2006