

Hardware- und Methodenentwicklung für die ^{23}Na - und ^{19}F -Magnetresonanztomographie



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

vorgelegt von

Gunthard Lykowsky

aus Würzburg

Würzburg 2018

Eingereicht am:
bei der Fakultät für Physik und Astronomie

1. Gutachter:
2. Gutachter:
3. Gutachter:
der Dissertation

Vorsitzende(r).....
1. Prüfer:
2. Prüfer:
3. Prüfer:
im Promotionskolloquium

Tag des Promotionskolloquiums:

Doktorurkunde ausgehändigt am:

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
1 Einleitung.....	6
2 MRT-Grundlagen	8
2.1 Entstehung des NMR-Signals.....	8
2.1.1 Kernspinresonanz.....	8
2.1.2 Anregung.....	9
2.1.3 Dynamik und Relaxation.....	9
2.1.4 NMR-Signal und Reziprozitätsprinzip.....	11
2.2 Magnetresonanzbildgebung	12
2.2.1 Grundlagen.....	12
2.2.2 k-Raum-Formalismus.....	13
2.2.3 Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR).....	15
2.3 Bildgebungssequenzen	16
2.3.1 Gradientenecho-Sequenz.....	16
2.3.2 Ultra-Short-Echo-Time-Sequenz.....	17
2.4 B_1-Mapping.....	18
2.4.1 Double-Angle- B_1 -Mapping	19
2.4.2 Phasensensitives B_1 -Mapping.....	19
2.4.3 Bloch-Siegert-Shift- B_1 -Mapping.....	22
3 NMR-Hardware	25
3.1 Grundlagen	25
3.1.1 Rauschmechanismen und SNR	25
3.1.2 Volumen- und Oberflächenspulen.....	27
3.1.3 Birdcage-Resonator	27
3.1.4 Quadraturspulen	28
3.1.5 Signalübertragung	28
3.2 Doppelresonante Spulen	30
3.2.1 Doppelresonanz durch Parallelschwingkreis.....	31
3.2.2 Doppelresonanz durch Nutzung orthogonaler Moden	33
3.2.3 Doppelresonanz durch gekoppelte Schwingkreise.....	33
3.2.4 Doppelresonante Volumenspulen.....	34
3.2.4.1 Birdcage mit LCC-Netzwerken.....	34

3.2.4.2	Alternating-Rungs-Birdcage	35
3.2.4.3	Konzentrischer Birdcage	36
3.2.4.4	Four-Ring-Birdcage-Resonator	36
3.3	Hardware zur Verbindung mit dem Ganzkörpertomographen	37
3.3.1	Frequenzweiche	38
3.3.2	Sende-/Empfangsschalter	40
3.3.3	Quadraturhybrid	42
4	^{23}Na-MRT	45
4.1	Grundlagen der ^{23}Na-MRT	45
4.1.1	Physiologische Grundlagen	45
4.1.1.1	Physiologische Bedeutung von ^{23}Na	45
4.1.1.2	Physiologie des Kniegelenks und des Gelenkknorpels	46
4.1.1.3	Arthrose des Kniegelenks	48
4.1.2	NMR-Eigenschaften von ^{23}Na	49
4.1.3	Quantifizierung der Natriumkonzentration	54
4.2	$^{23}\text{Na}/^1\text{H}$-Birdcage-Resonatoren für die MR-Bildgebung am menschlichen Knie	57
4.2.1	Einleitung	57
4.2.2	Materialien und Methoden	58
4.2.3	Ergebnisse	61
4.2.4	Diskussion	64
4.3	Entwicklung einer retrospektiven B_1-Korrekturmethode für die ^{23}Na-Bildgebung	66
4.3.1	Einleitung	66
4.3.2	Materialien und Methoden	67
4.3.3	Ergebnisse	71
4.3.4	Diskussion	76
4.4	Entwicklung einer 3D-UTE-Sequenz zur Bestimmung der ^{23}Na-T_2^*-Relaxationszeit..	78
4.4.1	Einleitung	78
4.4.2	Materialien und Methoden	78
4.4.3	Ergebnisse	80
4.4.4	Diskussion	82
4.5	Tierstudie zur Untersuchung der Arthrose mittels MRT.....	84
4.5.1	Einleitung	84
4.5.2	Materialien und Methoden	85
4.5.2.1	Studiendesign	85
4.5.2.2	MR-Methoden	87
4.5.2.3	Bildakquisition	88
4.5.2.4	Datenanalyse und -nachbearbeitung	91
4.5.3	Ergebnisse	94

4.5.4	Diskussion	100
4.5.5	Zusammenfassung.....	102
5	¹⁹F-MRT	104
5.1	Grundlagen der ¹⁹F-MRT	104
5.2	¹H/¹⁹F-MRT von histologischen Schnitten eines Tumors	106
5.2.1	Einleitung	106
5.2.2	Materialien und Methoden	106
5.2.3	Ergebnisse	108
5.2.4	Diskussion	109
5.3	Entwicklung eines ¹H/¹⁹F-Quadraturbirdcage für die MR-Bildgebung an Mäusen..	111
5.3.1	Einleitung	111
5.3.2	Materialien und Methoden	112
5.3.3	Ergebnisse	114
5.3.4	Diskussion	117
6	Diskussion und Zusammenfassung	118
7	Discussion and Conclusion.....	120
	Literaturverzeichnis	122
	Eigene Publikationen.....	129
	Danksagung.....	131

1 Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich über die letzten Jahrzehnte zu einem der führenden klinischen Diagnoseverfahren entwickelt. Sie ermöglicht die Erstellung medizinischer Schnittbilder mit einem hervorragenden Weichteilkontrast und verwendet dabei keine ionisierende Strahlung.

Im klinischen Alltag kommt ausschließlich MRT-Bildgebung auf Basis des Wasserstoffkerns (^1H) zum Einsatz. ^1H ist das häufigste Element im menschlichen Körper und verfügt über die günstigsten Kerneigenschaften für die Kernspinresonanz (NMR). Ist nicht nur die Morphologie, sondern auch die Funktion des Gewebes von Interesse, können andere MR-aktive, häufig als X-Kerne bezeichnete Elemente wichtige komplementäre Informationen liefern. Hier sind besonders funktionelle Informationen von Interesse. Zwei X-Kerne von besonderer Bedeutung sind Natrium (^{23}Na) und Fluor (^{19}F), die in der vorliegenden Arbeit betrachtet werden.

^{23}Na ist im menschlichen Körper nach ^1H der Kern mit den nächstgünstigen NMR-Eigenschaften und der nächsthöchsten Konzentration. Die ^{23}Na -Konzentration spielt bei zahlreichen lebenswichtigen Körperfunktionen eine Rolle und kann somit Informationen zu Zellfunktionen und Gewebezustand liefern, die über reine Protonen-MRT nur indirekt oder gar nicht zugänglich sind. So erhält die Natrium-Kalium-Pumpe den $^{23}\text{Na}/^{39}\text{K}$ -Konzentrationsgradienten zwischen intra- und extrazellularem Raum aufrecht, der für die Erregbarkeit der Zellen verantwortlich ist. Ein weiteres Beispiel sind im Gelenkknorpel vorhandene, negative geladene Glykosaminoglykane (GAG), die freie Kationen wie Na^+ anziehen. Daher können über die quantitative Messung der Natriumkonzentration im Knorpel Rückschlüsse auf dessen Zustand gezogen werden. Dies ist für die Erforschung der Arthrose von großem Interesse. Arthrose ist eine degenerative Gelenkserkrankung, unter der Millionen von Menschen leiden, für die es aber noch keine kurative Therapie gibt. Die Kerneigenschaften von ^{23}Na und die niedrige *in-vivo*-Konzentration machen ^{23}Na -MRT jedoch zu einer Herausforderung. So liegt die NMR-Sensitivität lediglich bei 9 % der von ^1H . Zusammen mit der *in-vivo*-Konzentration ergibt sich ein etwa 10.000-fach schwächeres Signal. Weiterhin führt der ^{23}Na -Kernspin von $3/2$ zu besonderen Phänomenen wie einer biexponentiellen Relaxation mit einem schnellen Signalabfall, der spezielle Bildgebungssequenzen erfordert.

^{19}F hingegen hat ähnlich günstige Kerneigenschaften wie ^1H , kommt im menschlichen Körper aber nur in extrem niedriger Konzentration vor. Diese beiden Eigenschaften prädestinieren ^{19}F als Marker, mit dem funktionelle Bildgebung betrieben werden kann. Anwendungsbeispiele sind hier funktionelle Lungenbildgebung mit fluorhaltigen Gasen oder Zell-Tracking, das in dieser Arbeit Anwendung findet.

Da sowohl ^{23}Na als auch ^{19}F *in vivo* ein sehr niedriges NMR-Signal liefern, ist es besonders wichtig, sensitive Messspulen einzusetzen. Weiterhin sind reine X-Kern-MR-Bilder ohne ein anatomisches Hintergrundbild, das die ^1H -MRT liefert, schwer interpretierbar. Daher verfügen X-Kern-Spulen meist über einen zusätzlichen ^1H -Kanal. Die Entwicklung solcher doppelresonanten Spulen ist anspruchsvoll, denn der zusätzliche ^1H -Kanal soll die Sensitivität und Feldverteilung auf der X-Kern-Frequenz möglichst nicht negativ beeinflussen.

Das Ziel dieser Arbeit ist die Hardware- und Methodenentwicklung für die ^{23}Na - und ^{19}F -MRT. Ein Schwerpunkt ist die Entwicklung von anwendungsoptimierten, doppelresonanten Messspulen zur

optimalen Detektion des intrinsisch niedrigen MR-Signals der X-Kerne und zur gleichzeitigen Aufnahme von ^1H -Bildern. Ein weiteres Ziel ist die Entwicklung und Optimierung von Messmethoden und -sequenzen für die X-Kern-Bildgebung. Hervorzuheben sind hier die Entwicklung einer effizienten Messmethode zur Bestimmung der schnellen ^{23}Na - T_2^* -Relaxation am Knorpel und die Entwicklung einer Methode zur Bestimmung der ^{23}Na - B_1 -Feldverteilung, die für die Quantifizierung eine tragende Rolle spielt. Viele der Entwicklungen sind zusammengefasst in einer umfangreichen Tierstudie, in der die Natriumkonzentration im Knorpel bestimmt wurde und so Rückschlüsse auf dessen Zustand gezogen werden konnten.

Die ^{19}F -Bildgebung fand bei der MR-Messung von histologischen Schnitten und der Entwicklung einer besonders sensitiven Volumenspule für die $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ -Bildgebung an Mäusen Anwendung.

In Kapitel 2 wird auf die Grundlagen der MRT eingegangen. Kapitel 3 behandelt die grundlegenden Konzepte der NMR-Hardware mit dem Schwerpunkt doppelresonanter Spulen. Die eigenen Entwicklungen für die ^{23}Na -MRT werden in Kapitel 4 und diejenigen für die ^{19}F -MRT in Kapitel 5 präsentiert. In Kapitel 6 folgt abschließend eine Zusammenfassung der Ergebnisse dieser Dissertation.

2 MRT-Grundlagen

In den folgenden Kapiteln wird ein kurzer Überblick über die für diese Arbeit relevanten Grundlagen der MRT gegeben. Die Inhalte orientieren sich an [1-4].

2.1 Entstehung des NMR-Signals

2.1.1 Kernspinresonanz

Atomkerne besitzen einen quantenmechanischen Eigendrehimpuls, der als Kernspin I bezeichnet wird. Der Kernspin setzt sich aus der Vektorsumme der Protonen- und Neutronenspins zusammen. In der Quantenmechanik wird der Kernspin durch die Spinquantenzahl I und die magnetische Quantenzahl m beschrieben. Die Spinquantenzahl kann nur ganzzahlige Vielfache von $\frac{1}{2}$ oder 0 annehmen. Die möglichen Werte für die magnetische Quantenzahl sind:

$$m = -I, -I + 1, \dots, I - 1, I \quad (2.1)$$

Der in der NMR am häufigsten genutzte Kern ist der Wasserstoffkern ^1H . Dieser besitzt, ebenso wie die in der NMR-Praxis häufig anzutreffenden Kerne ^{13}C , ^{19}F und ^{31}P die Spinquantenzahl $I = \frac{1}{2}$ und somit zwei Werte für die magnetische Quantenzahl $m = \pm \frac{1}{2}$. Davon abweichend verfügt der Natriumkern ^{23}Na über eine Spinquantenzahl $I = \frac{3}{2}$ und in dieser Arbeit eine große Rolle spielt.

Mit dem Kernspin I ist ein magnetisches Moment μ verknüpft:

$$\mu = \gamma I \quad (2.2)$$

Hierbei ist γ das kernspezifische gyromagnetische Verhältnis.

Bringt man einen Atomkern in ein äußeres Magnetfeld, so spalten die entarteten Zustände des Spins in $2I + 1$ äquidistante nukleare Zeeman-Niveaus mit Abstand ΔE auf:

$$\Delta E = \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_0 \quad (2.3)$$

Dabei ist \hbar das Planck'sche Wirkungsquantum. Die zu ΔE proportionale Frequenz ω_0 wird als Larmor-Frequenz bezeichnet.

In einer makroskopischen Probe, die N Spins enthält, verteilen sich die Spins im thermischen Gleichgewicht auf die Energieniveaus gemäß der Boltzmann-Statistik. Es ergibt sich ein Besetzungszahlunterschied:

$$\Delta N \approx N \frac{\gamma \hbar B_0}{2k_B T} \quad (2.4)$$

dabei ist k_B die Boltzmannkonstante und T die Temperatur ist. Bei klinischen Feldstärken (1,5 bis 7 T) und Körpertemperatur beträgt der Besetzungszahlunterschied nur einige ppm (Englisch: parts

per million). Dennoch lässt sich bei ausreichender Spindichte $\rho = \frac{\Delta N}{V}$ im betrachteten Volumen V eine resultierende makroskopische Magnetisierung M_0 der Probe in Richtung des äußeren Magnetfelds B_0 messen:

$$M_0 = \frac{\Delta N}{V} \mu = \rho \frac{\gamma^2 \hbar^2 I(I+1) B_0}{3k_B T} \quad (2.5)$$

Senkrecht zum Magnetfeld B_0 , in der Transversalebene, ist die resultierende Magnetisierung Null, da sich die Transversalkomponenten der magnetischen Momente im Mittel aufheben.

2.1.2 Anregung

Damit die Magnetisierung mit einer induktiven Empfangsspule detektiert werden kann, muss sie aus der Gleichgewichtslage ausgelenkt werden. Hierzu wird ein zu B_0 orthogonales Wechselfeld eingestrahlt, das mit der Larmor-Frequenz ω_0 oszilliert. Für den erreichten Auslenkungswinkel, den sogenannten Flipwinkel, mit der Amplitude B_1 und der Länge T gilt:

$$\alpha = \gamma \int_{t=0}^T B_1(t) dt \quad (2.6)$$

Für die in der ^{23}Na -Bildgebung meistens verwendeten Rechteckpulse vereinfacht sich der Zusammenhang zu:

$$\alpha = \gamma T B_1 \quad (2.7)$$

2.1.3 Dynamik und Relaxation

Relaxation bezeichnet den Übergang des Spinsystems vom angeregten Zustand ins thermodynamische Gleichgewicht. Dieser Vorgang lässt sich durch die Blochgleichungen beschreiben [5]. Die fundamentale Blochgleichung (ohne Relaxation) beschreibt zunächst die Präzessionsbewegung der Magnetisierung \mathbf{M} um die Achse des Magnetfeldes \mathbf{B} mit der Winkelgeschwindigkeit $\boldsymbol{\omega}$:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B}) = \mathbf{M} \times \boldsymbol{\omega} \quad (2.8)$$

Unter Berücksichtigung der Relaxation ergibt die Blochgleichung für das Laborsystem mit $\mathbf{B} = B_0 \hat{z}$:

$$\frac{dM_{x,y}}{dt} = \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_{xy} - \frac{M_{xy}}{T_2} \quad (2.9)$$

$$\frac{dM_z}{dt} = \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})_z - \frac{M_z - M_0}{T_1} \quad (2.10)$$

mit den Zerfallskonstanten T_1 und T_2 , der Transversalmagnetisierung M_{xy} , der Longitudinalmagnetisierung M_z und der Magnetisierung im thermischen Gleichgewicht M_0 .

Durch Einführung eines mit ω rotierenden Bezugssystems lassen sich die beiden Gleichungen vereinfachen:

$$\frac{dM_{x,y}}{dt} = -\frac{M_{x,y}}{T_2} \quad (2.11)$$

mit der Lösung

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(0) \cdot e^{-t/T_2} \quad (2.12)$$

und

$$\frac{dM_z}{dt} = -\frac{M_z - M_0}{T_1} \quad (2.13)$$

mit der Lösung

$$M_z(t) = M_z(0) \cdot e^{-\frac{t}{T_1}} + M_0(1 - e^{-t/T_1}) \quad (2.14)$$

Der Relaxationsvorgang lässt sich somit durch zwei unabhängige Mechanismen beschreiben. Die Spin-Spin-Relaxation (T_2 -Zerfall) beschreibt die Abnahme der Transversalmagnetisierung M_{xy} . Durch die Wechselwirkung der Spins untereinander wird ihre Phasenkohärenz irreversibel zerstört, somit baut sich die anfängliche Transversalmagnetisierung $M_{xy}(0)$ mit der Zeitkonstanten T_2 ab.

Durch lokale Inhomogenitäten des Magnetfeldes B_0 kommt es zu einer schnelleren Dephasierung der Spins, als durch die Zeitkonstante T_2 zu erwarten wäre. Man definiert deshalb eine Konstante T_2^* , die dieser Tatsache durch den zusätzlichen Term T_2' Rechnung trägt:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} \quad (2.15)$$

Die Spin-Gitter-Relaxation (T_1 -Zerfall) beruht auf der Energieabgabe der Spins an die Umgebung. Die longitudinale Magnetisierung M_z kehrt nach einem Anregungspuls mit der Zeitkonstanten T_1 wieder zu ihrer Gleichgewichtsposition $M_z(0)$ zurück.

Die Relaxationszeiten T_1 und T_2 werden von den Kerneigenschaften und der chemischen und physikalischen Umgebung bestimmt. Für Kerne mit Kernspin $I = \frac{1}{2}$ dominiert die Dipol-Dipol-Wechselwirkung das Relaxationsverhalten in biologischen Systemen. Bei Kernen mit Kernspin $I > \frac{1}{2}$ kommt zusätzlich ein nicht-magnetischer Relaxationsmechanismus ins Spiel (siehe Kapitel 4.1.2).

2.1.4 NMR-Signal und Reziprozitätsprinzip

Die durch den Hochfrequenzpuls angeregte Rotationsbewegung der zu B_0 senkrechten Magnetisierungs-komponente M_{xy} erzeugt ein magnetisches Wechselfeld, das in einer Empfangsspule die Spannung U_{ind} induziert:

$$U_{ind} = -\frac{d\Phi}{dt} \quad (2.16)$$

Hierbei ist Φ der magnetische Fluss durch die Spule. Gleichung (2.16) kann noch umgeformt werden, um U_{ind} durch Messparameter auszudrücken:

$$U_{ind} = -\frac{d}{dt} \int \tilde{\mathbf{B}}_1(\mathbf{r}) \mathbf{M}_{xy}(\mathbf{r}) dV \quad (2.17)$$

$\tilde{\mathbf{B}}_1$ ist das von einem Einheitsstrom in der Spule erzeugte Magnetfeld. Für eine homogene Probe und homogene Magnetfelder kann Gleichung (2.17) vereinfacht werden:

$$U_{ind} = -i\omega \tilde{\mathbf{B}}_1(\mathbf{r}) \mathbf{M}_{xy}(\mathbf{r}) V \quad (2.18)$$

Die induzierte Spannung ist somit proportional zur Larmor-Frequenz und zur Transversalmagnetisierung. Gleichung (2.18) spielt bei der Charakterisierung von NMR-Spulen eine entscheidende Rolle. Wenn eine Spule bei einem Einheitsstrom I ein hohes $\tilde{\mathbf{B}}_1$ -Feld erzeugt, wird in ihr auch im Empfangsfall eine große Spannung U_{ind} induziert. Dieser Zusammenhang wurde von Hoult [6, 7] als Reziprozitätsprinzip bezeichnet. Es kann folglich von der Sende- auf die Empfangscharakteristik einer Spule geschlossen werden und umgekehrt. Dies ist von großem praktischem Nutzen, da im Empfangsfall bei einem NMR-Experiment viele schwer bestimmbare Parameter eingehen, beim Senden jedoch nicht.

Für die NMR-Sensitivität S eines Kerns mit dem Kernspin I gilt mit Gleichung (2.5):

$$S \propto U_{ind} \propto \gamma^3 I(I+1) \quad (2.19)$$

Tabelle 1 listet einige Isotope mit Kernspin, gyromagnetischem Verhältnis, natürlicher Häufigkeit und relativer Sensitivität bezüglich des ^1H -Kerns auf.

Isotop	Kernspin I	$\gamma/2\pi$ [MHz/T]	natürliche Häufigkeit [%]	relative Sensitivität [%]
^1H	$1/2$	42,58	99,99	1,00
^{13}C	$1/2$	10,71	1,11	0,0159
^{19}F	$1/2$	40,05	100,00	0,83
^{23}Na	$3/2$	11,26	100,00	0,0925
^{31}P	$1/2$	17,23	100,00	0,0663

Tabelle 1: Kernspin, gyromagnetisches Verhältnis, natürliche Häufigkeit und relative Sensitivität ausgewählter Isotope.

2.2 Magnetresonanzbildgebung

Wie in Kapitel 2.1.4 beschrieben, kann nach der Auslenkung der Magnetisierung ein Signal des Messobjekts aufgenommen werden. Möchte man jedoch nicht nur Informationen über das gesamte Messobjekt, sondern ein orts aufgelöstes Bild erhalten, muss das Signal ortskodiert werden. Diese Ortskodierung wird durch ein Gradientenfeld G erreicht, das das Hauptmagnetfeld B_0 überlagert.

2.2.1 Grundlagen

2D- und 3D-Bildgebung

Man unterscheidet in der MRT zwischen 2D- und 3D-Bildgebungstechniken. Bei der 2D-Technik werden die Spins innerhalb einer Schicht angeregt. Bei der 3D-Technik wird nicht-selektiv der gesamte Teil des Messobjekts, der sich in der Sendespule befindet, angeregt.

Schichtselektion

Eine Schicht des Messobjekts kann selektiv angeregt werden, indem ein Schichtgradient G_z in Richtung der Schichtnormalen, o.B.d.A. in z-Richtung, angelegt wird. Die Larmor-Frequenz variiert dadurch entlang der z-Richtung:

$$\omega = \omega_0 + \gamma G_z z \quad (2.20)$$

Ein mit der Frequenz ω eingestrahelter HF-Puls regt nur die Spins an, die sich in der durch den Gradienten definierten Schicht befinden, da nur hier die Resonanzbedingung erfüllt ist. Die Dicke der Schicht Δz ist abhängig von der Gradientenstärke und der Bandbreite Δf des HF-Pulses:

$$\Delta z = \frac{2\pi}{\gamma G_z} \Delta f \quad (2.21)$$

Frequenzkodierung

Liegt nach dem HF-Puls und während des Auslesevorgangs zusätzlich ein konstanter Gradient G_x an, variiert die Larmor-Frequenz linear, und damit ortsabhängig, entlang der x-Richtung:

$$\omega(x) = \omega_0 + \gamma G_x x \quad (2.22)$$

Dieser Gradient wird als Auslese-, Frequenzkodiergradient oder Read-Gradient bezeichnet.

Phasenkodierung

Der Phasenkodiergradient mit der Stärke G_y wird vor dem Auslesevorgang für die Zeitdauer τ angelegt. Hierdurch wird den Spins in y-Richtung eine ortsabhängige Phase aufgeprägt:

$$\phi(y) = \gamma G_y y \tau \quad (2.23)$$

Soll statt einer Schicht ein ganzes 3D-Volumen kodiert werden, kann der Schichtselektionsgradient durch einen weiteren Phasenkodiergradienten ersetzt werden. Jeder Phasenkodierschritt in z-Richtung entspricht dann einer, als Partition bezeichneten, rekonstruierten Schicht.

Spoiler-Gradienten

Ein Spoiler-Gradient wird nach der Datenakquisition angelegt, um die residuale Transversalmagnetisierung einer vorausgehenden Anregung zu dephasieren, da diese sonst die nachfolgende Datenakquisition stören kann.

2.2.2 k-Raum-Formalismus

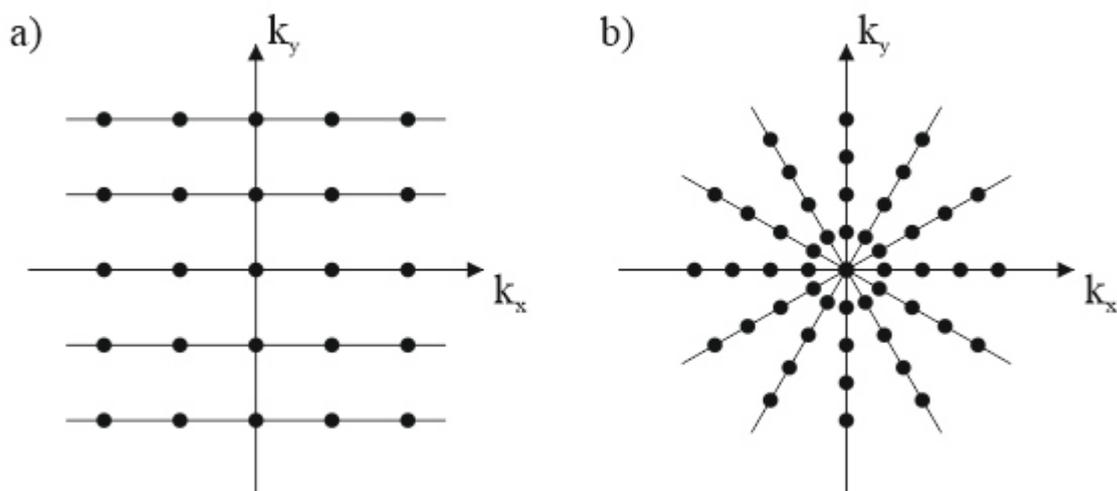


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines kartesischen (a) und radialen (b) Abtastschemas.

Durch den k-Raum-Formalismus [8] kann die räumliche Spindichteverteilung durch Gradientenschaltungen im k-Raum, der durch Wellenvektoren aufgespannt wird, dargestellt werden. Hierzu betrachtet man die durch einen Gradienten akkumulierte, ortsabhängige Phase ϕ :

$$\phi(\mathbf{r}, t) = \gamma \int_0^t \mathbf{G}(\tau) \mathbf{r} d\tau = \gamma \int_0^t \mathbf{G}(\tau) d\tau \cdot \mathbf{r} = 2\pi \mathbf{k}(t) \mathbf{r} \quad (2.24)$$

Dabei ist $\mathbf{k}(t)$ der k-Raum-Vektor:

$$\mathbf{k}(t) = \frac{\phi(t)}{2\pi} = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t \mathbf{G}(\tau) d\tau = \frac{\gamma}{2\pi} \mathbf{M}_0 \quad (2.25)$$

\mathbf{M}_0 ist hierbei das Gradientenmoment nullter Ordnung. In seiner skalaren Form $M_0 = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G(\tau) d\tau$ entspricht dieses der Fläche unter dem Gradienten. Das Signal aus einem Volumen V lässt sich schreiben als:

$$S(k) \propto \int_V \rho(\mathbf{r}) e^{-i2\pi(\mathbf{k}\mathbf{r})} d\mathbf{r} \quad (2.26)$$

Somit lässt sich durch Anwenden einer inversen Fourier-Transformation (iFFT) ein Bild berechnen, das die Spindichteverteilung widerspiegelt.

Bei einer MR-Messung wird der k-Raum, der die verschiedenen, mit den Gradienten erzeugten Frequenzen beinhaltet, diskret abgetastet.

Der Pfad des k-Vektors durch den k-Raum wird auch als Trajektorie bezeichnet. Das kartesische Abtastschema ist am weitesten verbreitet. Hierbei wird der k-Raum schrittweise mit parallelen Zeilen abgetastet. Ein weiteres Schema ist die sternförmige, radiale Abtastung (Abbildung 1).

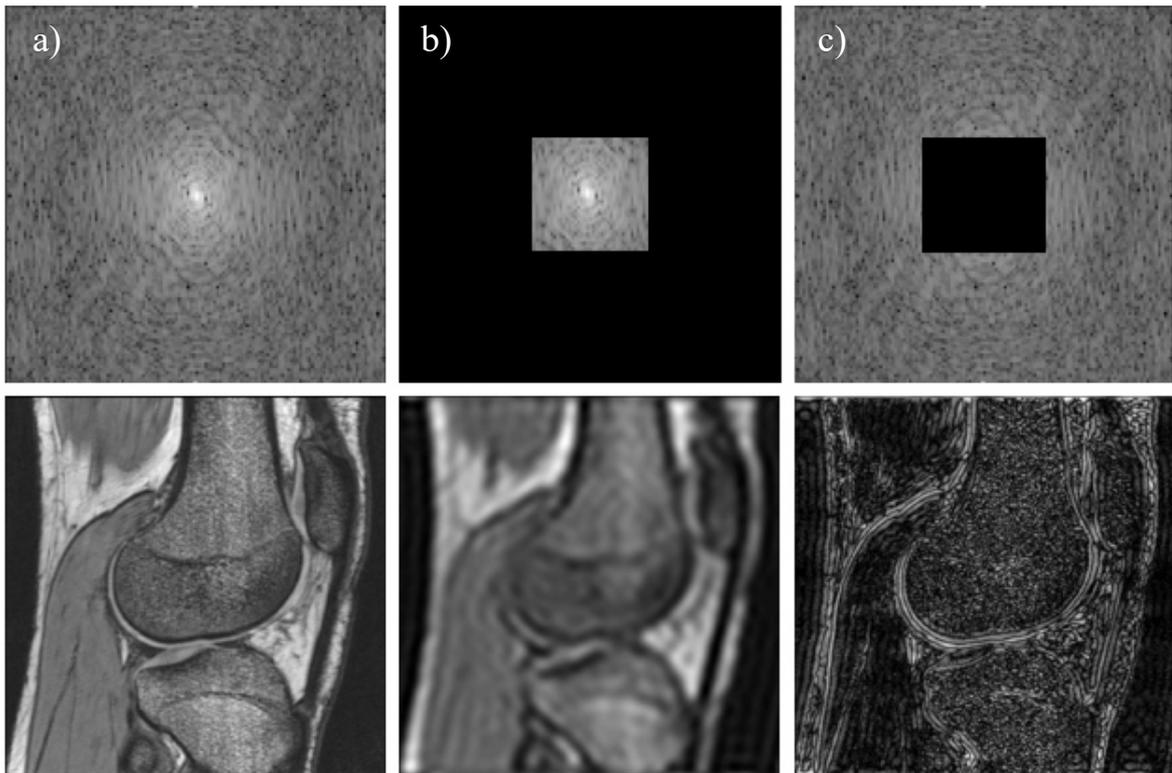


Abbildung 2: Schnittbild durch das Knie eines Probanden. Oben sind jeweils das logarithmisch skalierte Signal im k-Raum und darunter das dazugehörige Bild im Ortsraum dargestellt.

- a) Typischer, zweidimensionaler k-Raum wie er in der ^1H -Bildgebung aufgenommen wird.
- b) Hier wurden nur die niedrigen k-Raum-Frequenzen verwendet. Es sind nur Grobstruktur und Kontrast des Objekts erkennbar. Dies ist typisch für die niedrigauflösten Bilder der X-Kern-Bildgebung.
- c) Darstellung der hohen k-Raum-Frequenzen, die Kanten und Detailinformationen beinhalten.

Abbildung 2 stellt die Informationsverteilung im k-Raum dar. Der Bildkontrast und die Grobstruktur sind in den niedrigen Frequenzen enthalten. In den hohen Frequenzen ist die Detailstruktur kodiert. Bei der X-Kern-Bildgebung werden meist nur die niedrigen k-Raum-Frequenzen gemessen, damit ein ausreichendes Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR) erzielt wird.

2.2.3 Signal-zu-Rausch-Verhältnis (SNR)

Ein entscheidendes Kriterium für die Bildqualität ist das Signal-zu-Rausch-Verhältnis (Englisch: Signal-to-Noise-Ratio, SNR). Allgemein kann das *SNR* definiert werden als:

$$SNR = \frac{Signal}{\sigma_{Rauschen}} \quad (2.27)$$

Hierbei ist $\sigma_{Rauschen}$ die Standardabweichung des Rauschens. Wird das SNR eines Magnitudenbildes (d.h. des Absolutsignals) ermittelt, so muss es mit dem Faktor 0,655 multipliziert werden, um die Rauschvariation korrekt zu berücksichtigen.

Das SNR lässt sich mit Messgrößen der MRT schreiben als:

$$SNR \propto \Delta x \Delta y \Delta z \sqrt{NA \cdot N_y \cdot N_z \cdot \frac{1}{BW}} \quad (2.28)$$

Hierbei sind $\Delta V = \Delta x \Delta y \Delta z$ das Voxelvolumen, NA die Anzahl der Mittelungen, N_y und N_z die Anzahl der Phasenkodierschritte und BW die Akquisitionsbandbreite.

Eine Steigerung des SNR wird bei X-Kern-Bildgebung oft mit einer niedrigen Auflösung und langen Messzeiten erkauft.

2.3 Bildgebungssequenzen

Im Folgenden wird auf die beiden wichtigsten Bildgebungssequenzen eingegangen werden, die in dieser Arbeit Anwendung gefunden haben. Umfangreiche Darstellungen der zahlreichen MR-Sequenzen können [3] und [4] entnommen werden.

2.3.1 Gradientenecho-Sequenz

Bei einer 3D-Gradientenecho-Sequenz wird nach einem HF-Puls, dessen Flipwinkel meist $< 90^\circ$ ist, durch einen bipolaren Auslesegradienten G_x ein Echo generiert und eine k-Raum-Zeile ausgelesen (Abbildung 3a). Die Zeit zwischen dem HF-Puls und dem Auslesen des k-Raum-Zentrums wird als Echozeit (TE) bezeichnet. Durch Variation der Phasenkodiergradienten G_y und G_z wird der k-Raum sukzessive zeilenweise ausgelesen. Spoilergradienten dephasieren die verbleibende Transversalmagnetisierung vor der nächsten Anregung. Die Zeit zwischen zwei Anregungen wird als Repetitionszeit TR bezeichnet. Zur effizienten Messung von Objekten mit kurzem T_2^* kann die Anregung durch kurze, nicht-selektive Pulse erfolgen. Zudem kann die Echozeit durch asymmetrisches Auslesen verkürzt werden, da so das k-Raum-Zentrum früher erreicht wird.

Für das Signal eines Gradientenechos gilt:

$$S = M_0 \sin(\alpha) \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}}{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \cdot \cos \alpha} e^{-\frac{TE}{T_2^*}} \quad (2.29)$$

Hier sind TR die Repetitionszeit, TE die Echozeit, α der Anregungswinkel und M_0 die anfänglich vorhandene Magnetisierung. Für ein gegebenes TR und T_1 ergibt sich ein Signalmaximum bei dem Ernstwinkel:

$$\alpha_{Ernst} = \arccos\left(e^{-\frac{TR}{T_1}}\right) \quad (2.30)$$

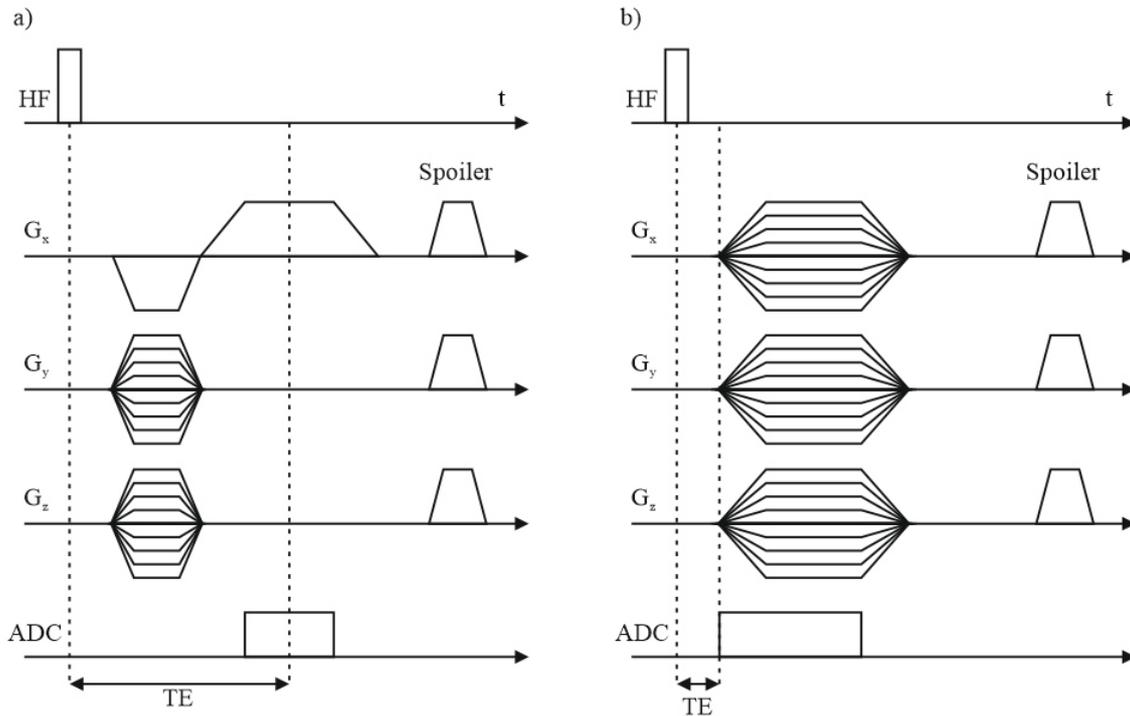


Abbildung 3: Schema einer 3D-Gradientenecho-Sequenz (a) und einer Ultra-Short-Echo-Time-Sequenz (b).

2.3.2 Ultra-Short-Echo-Time-Sequenz

Die Ultra-Short-Echo-Time-Sequenz (UTE-Sequenz) ist eine radiale Sequenz, deren Trajektorie ausgehend vom k-Raum-Zentrum verläuft (Abbildung 3b). Nach einem kurzen, nichtselektiven Rechteckpuls startet die Datenaufnahme mittels ADC (Englisch: analog-to-digital-converter) mit dem k-Raumzentrum. Somit lässt sich eine sehr geringe Echozeit erreichen, die in der Praxis nur durch die Dauer des Umschaltens zwischen Sende- und Empfangsmodus gegeben ist. Diese Umschaltzeit liegt bei dem verwendeten Siemens Avanto MRT bei etwa $90 \mu\text{s}$. Somit eignet sich die UTE-Sequenz insbesondere für die Messung von Objekten mit sehr kurzem T_2^* .

Zur Datenaufnahme werden drei Auslesegradienten (G_x , G_y , G_z) gleichzeitig mit der Gradientenstärke $G = \sqrt{G_x^2 + G_y^2 + G_z^2}$ geschaltet. Die Ausleserichtung der jeweiligen Projektion wird durch den Azimutalwinkel ϕ und den Polarwinkel θ festgelegt. Die dazugehörigen Gradientenamplituden sind gegeben durch:

$$\begin{aligned} G_x &= G \cdot \sin\theta \cos\phi \\ G_y &= G \cdot \sin\theta \sin\phi \\ G_z &= G \cdot \cos\theta \end{aligned} \quad (2.31)$$

Die Anzahl der Projektionen N_P und der Abtastpunkte pro Projektion N_A bestimmt die Abtastdichte. Durch die Überabtastung des k-Raum-Zentrums bei radialen Trajektorien ist die Abtastdichte des k-

Raums anisotrop. Das Nyquist-Kriterium gibt die Anzahl der Projektionen an, die zur Abdeckung des k -Raums nötig sind. Für ein Bild mit einer isotropen Bildmatrix mit $k \times k \times k$ Bildpunkten müssen

$$N_P = 4\pi \left(\frac{k}{2}\right)^2 \quad (2.32)$$

Projektionen aufgenommen werden.

Voraussetzung für die iFFT ist, dass die Messpunkte auf einem kartesischen Gitter liegen. Bei radialen und allgemein nicht-kartesischen k -Raum-Trajektorien ist dies nicht der Fall. Daher wäre ein Rückgriff auf die deutlich langsamere diskrete Fourier-Transformation notwendig. Diese ist wegen der benötigten Rechenzeit jedoch impraktikabel. Deshalb werden in einem Zwischenschritt die Messpunkte Punkten in einem kartesischen Gitter zugeordnet, um anschließend die iFFT anwenden zu können. Dieser Prozess wird als Gridding bezeichnet. Das weitverbreitetste und auch in dieser Arbeit eingesetzte Verfahren ist das Convolution Gridding. Hierbei werden die Daten mit einer bestimmten Funktion, meist einem Kaiser-Bessel-Fenster, gefaltet und anschließend den kartesischen Gitterpunkten zugeordnet. Die inhomogene Abtastdichte durch die Überabtastung des k -Raum-Zentrums wird durch Wichtung der Daten mit der sogenannten DCF (Density Compensation Function) korrigiert. Für die Berechnung der DCF haben sich iterative Verfahren, wie das von Pipe [9], bewährt, da diese mit beliebigen Trajektorien eingesetzt werden können.

Für die Umsetzung der Rekonstruktion radialer Daten wurde auf die NUFFT-Toolbox (non-uniform FFTs) für Matlab [10] zurückgegriffen, in der die vorgestellten Arbeitsschritte implementiert sind.

2.4 B_1 -Mapping

Unter B_1 -Mapping versteht man die orts aufgelöste Bestimmung der Stärke des B_1 -Anregungsfeldes. Diese Information kann zur Charakterisierung der B_1 -Feldverteilung von MR-Spulen genutzt werden. Ebenfalls lässt sich gemäß dem Reziprozitätstheorem (Kapitel 2.1.4) mittels B_1 -Mapping die Sensitivität einer Spule ermitteln.

Wird die MRT nicht nur zur Darstellung eines Messobjekts eingesetzt, sondern auch zur Quantifizierung des Messsignals (siehe Kapitel 4.1.3), so spielt die Kenntnis des B_1 -Feldes ebenfalls eine entscheidende Rolle, denn das B_1 -Feld ist eine der maßgebenden Einflussgrößen auf das Messsignal. Das Erstellen einer B_1 -Karte erfolgt mittels MR, kann jedoch – je nach verwendeter Methode – sehr zeitaufwendig sein. Dies ist insbesondere bei *in-vivo*-Messungen problematisch. Der Zeitaspekt wird bei der *in-vivo*-X-Kern-Bildgebung durch das niedrige *SNR* besonders verschärft, denn meist muss die gesamte zur Verfügung stehende Messzeit für die Akquisition der Bilddaten verwendet werden, um ein ausreichendes *SNR* zu erzielen. Für die zusätzliche Aufnahme einer B_1 -Karte bleibt folglich also in der Regel keine Zeit.

Über die letzten Jahrzehnte wurden zahlreiche B_1 -Mapping-Methoden entwickelt, die jeweils anwendungsspezifische Vor- und Nachteile aufweisen. Die meisten B_1 -Mapping-Techniken sind magnitudenbasiert und verwenden zur Bestimmung des B_1 -Feldes die Signalintensitäten von zwei oder mehreren Bildern, die mit bestimmten Parametern bzw. Parameterverhältnissen aufgenommen wurden [11]. Die ermittelten B_1 -Werte werden bei den meisten magnitudenbasierten Methoden von T_1 -Sättigungseffekten beeinflusst. Dies lässt sich meist nur mit einer langen Repetitionszeit und damit langer

Messzeit vermeiden. Ein weiterer Nachteil magnitudenbasierter B_1 -Mapping-Techniken ist die geringe Genauigkeit bei der Bestimmung kleiner Flipwinkel. Phasenbasierte Methoden hingegen, die die B_1 -Information mittels Präparationspulsen in der Phase des Messsignals kodieren, sind weniger sensitiv auf T_1 -Relaxation und sind insbesondere bei niedrigen Flipwinkeln genauer. Im Folgenden sollen die in dieser Arbeit verwendeten Methoden kurz vorgestellt werden.

2.4.1 Double-Angle- B_1 -Mapping

Mit magnitudenbasierten Double-Angle-Methoden [12, 13] lässt sich besonders einfach eine B_1 -Karte erstellen. Verwendet man ein Gradientenecho zur Bildgebung, so werden zwei Datensätze mit den Anregungswinkeln α_1 und $\alpha_2 = 2\alpha_1$ aufgenommen. Alle anderen Sequenzparameter bleiben unverändert. Für jedes Voxel gilt dann für das Verhältnis der Magnitude I_1 und I_2 [13]:

$$\frac{I_2(r)}{I_1(r)} = \frac{\sin \alpha_2(r) \cdot f_2(T_1, TR)}{\sin \alpha_1(r) \cdot f_1(T_1, TR)} \quad (2.33)$$

Hierbei gibt r die Position des Voxels an und $\alpha_1(r)$ und $\alpha_2(r)$ die vom B_1 -Feld abhängigen Flipwinkel. $f_1(T_1, TR)$ und $f_2(T_1, TR)$ beschreiben die Abhängigkeit von T_1 und TR (siehe Gleichung (2.29)). Für $TR \geq 5 T_1$ kann die T_1 -Relaxation vernachlässigt werden und es folgt:

$$f_1(T_1, TR) = f_2(T_1, TR) = 1 \quad (2.34)$$

Somit ergibt sich für α_1 ein einfacher Ausdruck:

$$\alpha_1(r) = \arccos\left(\left|\frac{I_2(r)}{2I_1(r)}\right|\right) \quad (2.35)$$

Aufgrund ihrer langen Messzeit findet diese Methode heute meist nur bei Phantom- und *ex-vivo*-Messungen Anwendung.

2.4.2 Phasensensitives B_1 -Mapping

Bei der phasensensitiven B_1 -Mapping Methode nach Morrell [14, 15] wird zunächst ein nichtselektiver 180° -Puls bezüglich der x-Achse ausgespielt und direkt danach ein nichtselektiver 90° -Puls bezüglich der y-Achse. Durch B_1 -Inhomogenitäten weichen die realen Anregungswinkel von 180° und 90° ab und ergeben die Anregungswinkel 2α und α . Der 2α -Puls bezüglich der x-Achse dreht die longitudinale Magnetisierung M_0 in die yz-Ebene. Der darauf folgende α -Puls bezüglich der y-Achse bringt die Magnetisierung in die transversale xy-Ebene, wo sich der Anregungswinkel des 2α -Pulses in der Phase der resultierenden Transversalmagnetisierung M_{xy} widerspiegelt.

Unter der Annahme, dass keine B_0 -Inhomogenitäten vorliegen, kann die Anregung als ein konstanter Blockpuls der Dauer 2τ interpretiert werden, der einen Flipwinkel von $2\alpha_x$ ergibt, gefolgt von einem

konstanten Blockpuls der Dauer τ , der einen Flipwinkel α_y ergibt. Vernachlässigt man Relaxationseffekte, so erhält man nach dieser Pulsfolge bei einer anfänglichen Magnetisierung M_0 schließlich eine Magnetisierung von:

$$\begin{aligned} M_x &= -M_0 \sin\alpha \cos 2\alpha \\ M_y &= M_0 \sin 2\alpha \\ M_z &= M_0 \cos\alpha \cos 2\alpha \end{aligned} \quad (2.36)$$

Abbildung 4 zeigt die transversale Komponente $M_{xy} = M_x + iM_y$. Die Phase φ von M_{xy} ist eine monotone Funktion des Flipwinkels α und kann somit als Grundlage für die Berechnung einer B_1 -Kartendien (Abbildung 5a). In der Praxis ist es jedoch nicht möglich, die Phase von M_{xy} mit nur einer Akquisition zu bestimmen, denn die Bildphase hängt nicht nur vom Flipwinkel α ab, sondern ist zusätzlich von einer unbekanntem, geräteabhängigen Phase überlagert. Diese kann entfernt werden, indem eine zweite Akquisition mit $-2\alpha_x$ aufgenommen wird und deren Phase von der Phase der ersten Akquisition subtrahiert wird:

$$\theta = \varphi(M_{xy}^+) - \varphi(M_{xy}^-) \quad (2.37)$$

Liegen keine B_0 -Inhomogenitäten vor, so ändert das Vorzeichen des $2\alpha_x$ -Pulses nur das Vorzeichen von M_y , nicht aber von M_x und M_z . Daher ist $-\varphi(M_{xy}^+) = \varphi(M_{xy}^-)$ und die Phasendifferenz $\theta = \varphi(M_{xy}^+) - \varphi(M_{xy}^-) = 2\varphi(M_{xy}^+)$.

Liegen B_0 -Inhomogenität und somit off-resonante Spins vor, gelten diese einfachen Gleichungen nicht mehr. Die Off-Resonanzpräzession während der 2α -Anregung muss in einem zusätzlichen Term $\Delta\omega\tau$ beschrieben werden, wobei $\Delta\omega$ die Off-Resonanzfrequenz und τ die Zeit zwischen den Zentren des 2α - und des α -Pulses ist. Für $\Delta\omega\tau \approx 0$, das heißt für sehr geringe B_0 -Inhomogenitäten oder sehr kurze Pulslängen bzw. Pulsabstände ($\tau \gg T_2^*$), können die beschriebenen Gleichungen verwendet werden. Die bei der ^{23}Na -Bildgebung an klinischen Ganzkörper-MRTs auftretenden Feldinhomogenitäten liegen im Bereich von einem ppm und die verwendeten Pulslängen im Bereich von wenigen hundert μs . Somit ist im Allgemeinen keine B_0 -Korrektur notwendig. Dies wurde theoretisch und experimentell auch in [15] gezeigt.

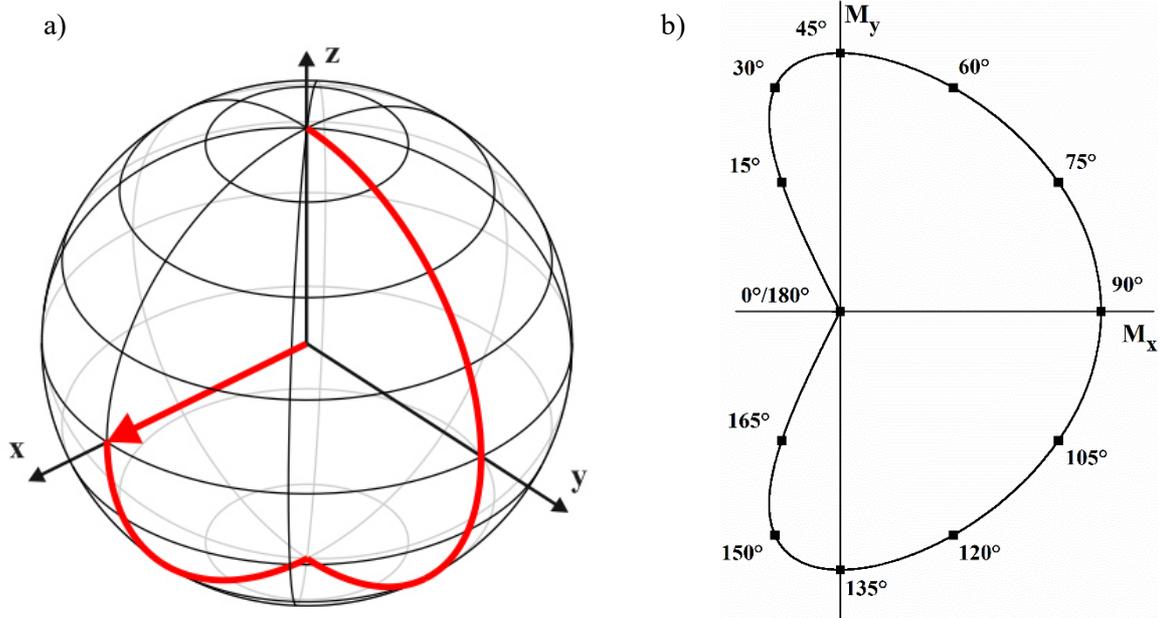


Abbildung 4: a) Trajektorie der Magnetisierung M (rot) während der 2α -Anregung der phasensensitiven B_1 -Mapping-Methode unter idealen Bedingungen ($\alpha = 90^\circ$ und $\Delta B_0 = 0$). b) Theoretische Transversalmagnetisierung M_{xy} für resonante Spins, die durch die phasensensitive B_1 -Mapping-Methode für verschiedene Flipwinkel α erzeugt wird.

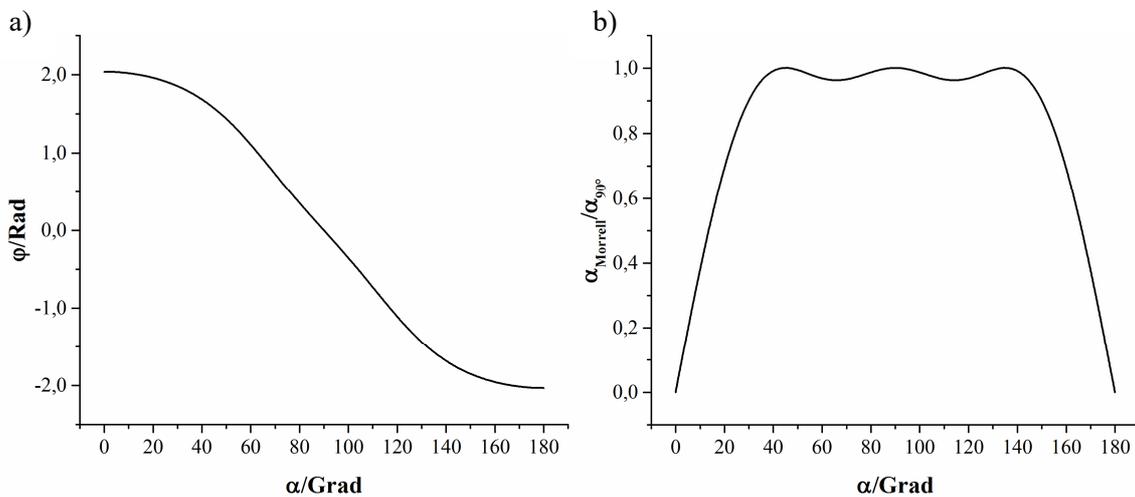


Abbildung 5: a) Phase φ von M_{xy} in Abhängigkeit des Flipwinkels α . b) Effektiver Flipwinkel der phasensensitiven B_1 -Mapping-Sequenz $\alpha_{Morrell}$, normiert auf einen Flipwinkel $\alpha = 90^\circ$, in Abhängigkeit des Flipwinkels α .

Es konnte gezeigt werden, dass die Methode nach Morrell beim Natrium- B_1 -Mapping anderen Methoden hinsichtlich Genauigkeit und SNR-Effizienz überlegen ist [16]. Die hohe SNR-Effizienz ist darauf zurückzuführen, dass über einen großen Bereich für α ein effektiver Flipwinkel $\alpha_{Morrell}$ von 90° erzeugt wird (Abbildung 5b). In [15] wurde gezeigt, dass eine niedrigaufgelöste ^{23}Na - B_1 -Karte

bei 3 T in knapp zehn Minuten aufgenommen werden kann. Daher fand diese Methode auch in dieser Arbeit für ^{23}Na - B_1 -Mapping Anwendung.

2.4.3 Bloch-Siegert-Shift- B_1 -Mapping

Der Bloch-Siegert-Shift (BS-Shift) [17-19] beschreibt den Effekt, dass sich die effektive Präzessionsfrequenz eines Spins ändert, wenn ein off-resonantes HF-Feld mit der Frequenz ω eingestrahlt wird. Liegt die Off-Resonanzfrequenz weit genug von der Resonanzfrequenz ω_0 entfernt, findet keine Anregung statt. Der off-resonante Puls führt jedoch zu einer Phasenakkumulation von zuvor angeregter Transversalmagnetisierung. Die Phase ist hierbei proportional zur Leistung des off-resonanten HF-Pulses. Die Frequenzverschiebung ist abhängig von der Stärke des B_1 -Feldes und der Differenz ω_{off} zwischen Kernspinresonanzfrequenz ω_0 und HF-Frequenz ω .

Unter der Annahme, dass $\omega_{\text{off}} \gg \gamma B_1$ ist, kann die Phase, die durch den Bloch-Siegert-Shift aufgeprägt wird, beschrieben werden durch:

$$\phi_{\text{BS}} = \int_0^{t_{\text{BS}}} \frac{(\gamma B_1(t))^2}{2(\omega_{\text{off}} + \omega_{B_0})} dt \quad (2.38)$$

wobei $\omega_{B_0} = \omega_0 - \omega$ die durch Magnetfeldinhomogenitäten verursachte, lokale Off-Resonanzfrequenz ist.

Unter der zusätzlichen Annahme $\omega_{\text{off}} \gg \omega_{B_0}$ kann Gleichung (2.38) durch eine Taylor-Entwicklung weiter vereinfacht werden zu:

$$\phi_{\text{BS}} \approx A - B \quad (2.39)$$

mit dem ω_{B_0} -unabhängigen Term A

$$A = \int_0^{t_{\text{BS}}} \frac{(\gamma B_1(t))^2}{2\omega_{\text{off}}} dt \quad (2.40)$$

und dem ω_{B_0} -abhängigen Term B

$$B = \int_0^{t_{\text{BS}}} \frac{(\gamma B_1(t))^2 \omega_{B_0}}{2\omega_{\text{off}}^2} dt \quad (2.41)$$

Bei der Implementierung von BS-Sequenzen ist es sinnvoll, die Sequenz so zu gestalten, dass sich der Term B herauskürzt, da ansonsten zusätzliche Messungen zur Bestimmung von ω_{B_0} nötig sind. Dies soll an der in dieser Arbeit verwendeten BS-FLASH-Sequenz gezeigt werden.

Die BS-Phase nach einem BS-Puls mit $+\omega_{\text{off}}$ ist:

$$\phi_{\text{BS}+} \approx A - B \quad (2.42)$$

Wird das Experiment mit den gleichen Parametern, jedoch mit einem BS-Puls mit $-\omega_{\text{off}}$ wiederholt, so ergibt sich:

$$\phi_{\text{BS-}} \approx -A - B \quad (2.43)$$

Bildet man die Differenz $\Delta\phi_{\text{BS}} = \phi_{\text{BS+}} - \phi_{\text{BS-}}$, fallen der ω_{B_0} -abhängige Term B und andere scannerabhängige Phasen, die in beiden Experimenten auftreten, weg:

$$\Delta\phi_{\text{BS}} = A - B - (-A - B) = 2A \quad (2.44)$$

Auf Basis von $\Delta\phi_{\text{BS}}$ kann nun eine B_1 -Karte errechnet werden:

$$\Delta\phi_{\text{BS}} = \int_0^{t_{\text{BS}}} \frac{(\gamma B_1(t))^2}{\omega_{\text{off}}} dt \quad (2.45)$$

Für die Umrechnung der erzeugten BS-Phase in die B_1 -Amplitude eines entsprechenden BS-Blockpulses $B_{1,\text{BP}}$ ergibt sich [18]:

$$B_{1,\text{BP}} = \sqrt{\Delta\phi_{\text{BS}} K} \quad (2.46)$$

wobei

$$K = \frac{\omega_{\text{off}}}{t\gamma^2 K_{\text{BS}}} \quad (2.47)$$

benutzt wurde mit

$$K_{\text{BS}} = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (B_{1,\text{norm}}(n))^2 \quad (2.48)$$

In der Konstanten K sind die pulsspezifischen Konstanten und das gyromagnetische Verhältnis γ enthalten. Der Normierungsfaktor K_{BS} skaliert eine beliebige, normierte Pulsform ($B_{1,\text{norm}}$) auf einen äquivalenten Blockpuls, der die gleiche BS-Phase erzeugen würde. N gibt die Anzahl der Pulselemente an.

Die BS-Phase ist unabhängig von TR, T_1 , Flipwinkel, chemischer Verschiebung, B_0 -Inhomogenitäten und Magnetisierungstransfer. Da der BS-Puls in bestehende Sequenzen eingefügt werden kann, erhält man ein Magnitudenbild und eine B_1 -Karte in einer Messung. Diese Eigenschaften machen den BS-Shift zu einer beliebigen ^1H - B_1 -Mapping-Methode. Der BS-Puls erhöht jedoch auch die Echozeit deutlich. Dies führt bei kurzen T_2 -Zeiten, wie sie insbesondere bei Natrium auftreten, zu einem

stark verminderten SNR . Somit ist BS- B_1 -Mapping für die Natriumbildgebung in der Regel ungeeignet. Dies wurde auch in [16] festgestellt.

3 NMR-Hardware

Die Messspule ist in der NMR von größter Wichtigkeit, denn sie sorgt für die Entstehung und die Detektion des NMR-Signals. In Kapitel 3.1 wird zunächst ein kurzer Überblick über die Grundlagen des Spulenbaus in der NMR gegeben. In Kapitel 3.2 werden darauf aufbauend Konzepte vorgestellt, mit denen doppelresonante Spulen konstruiert werden können. Die Inhalte orientieren sich an [20-23]. Kapitel 3.3 stellt eigene Hardware vor, die für die Nutzung von selbstentwickelten Spulen am Ganzkörpertomographen gebaut wurde.

3.1 Grundlagen

3.1.1 Rauschmechanismen und SNR

In der Empfangsspule ist der Signalspannung U_{ind} die Rauschspannung U_R überlagert, die sich aus Proben-, Spulen- und Umgebungsrauschen zusammensetzt. Mit dem Nyquist-Theorem [24] kann das Rauschen in einem schmalen Frequenzband Δf von einigen hundert kHz, wie es in der NMR genutzt wird, durch die thermische Rauschspannung U_R beschrieben werden:

$$U_R = \sqrt{4k_B TR \Delta f} \quad (3.1)$$

Der Rauschwiderstand R aus Gleichung (3.1) setzt sich aus vier Anteilen zusammen:

$$R = R_{\text{ohmsch}} + R_{\text{induktiv}} + R_{\text{dielektrisch}} + R_{\text{Strahlung}} \quad (3.2)$$

- R_{ohmsch} : Der ohmsche Widerstand einer Spule wird durch die verwendeten Bauteile und Materialien bestimmt. Bei hochfrequenten Wechselströmen, wie sie in der NMR verwendet werden, fließt der Strom auf Grund des Skin-Effekts [25] nur auf der Leiteroberfläche. Die frequenzabhängige Eindringtiefe δ gibt an, in welcher Tiefe der Wechselstrom auf $1/e$ abgefallen ist:

$$\delta = \sqrt{\frac{2\rho}{\mu_r \mu_0 \omega}} \quad (3.3)$$

Hierbei ist ρ der materialspezifische Widerstand, ω die Kreisfrequenz des Wechselstroms, μ_r die materialspezifische relative Permeabilität und μ_0 die magnetische Permeabilität von Vakuum. Der verminderte effektive Leiterquerschnitt führt zu einer Erhöhung des Widerstands. Der Proximity-Effekt [26], der durch die Wechselwirkung benachbarter Ströme entsteht, erhöht ebenfalls den Wechselstromwiderstand. Durch die Optimierung der Spulengeometrie kann der Proximity-Effekt jedoch verringert werden.

- R_{induktiv} : Das HF-Feld der Spule induziert in leitfähigen Materialien verlustbehaftete Wirbelströme. Im Empfangsfall wird thermisches Rauschen, das durch die thermische Bewegung magnetischer Dipole entsteht, in der Spule induziert. Daher sollten die verwendeten Materialien hochleitfähig sein. In der Probe selbst sind induktive Verluste unvermeidbar, da dort das magnetische Feld für die Messung benutzt wird. Die induktiven Verluste stellen bei großen Proben den primären Verlustmechanismus dar.
- $R_{\text{dielektrisch}}$: In der Spule treten an diskreten Bauteilen (z. B. an Kapazitäten) und entlang der Leiterbahnen Potentialdifferenzen auf, die mit elektrischen Feldern einhergehen. Diese verursachen im Sendefall in dielektrischen Materialien und der Probe verlustbehaftete Verschiebungsströme. Im Empfangsfall wird eine Rauschspannung induziert. Daher sollten Materialien mit kleinen Verlustwinkeln (z. B. Teflon) verwendet werden. Die elektrischen Felder im Probenvolumen können durch eine geeignete Spulengeometrie, Spulendesign (z. B. Kapazitätsverteilung) und Ankopplung minimiert werden.
- $R_{\text{Strahlung}}$: Neben dem zur Anregung der Probe genutzten Nahfeld erzeugt eine Spule auch ein Fernfeld [25]. Dieses stellt im Sendefall einen Verlustmechanismus durch Energieabstrahlung dar. Im Empfangsfall werden Rauschen und Störsignale aus der Umgebung akquiriert. Dies kann vermieden werden, indem die Spule mit einem HF-Schild umgeben wird.

Aus der induzierten Spannung (2.18) und der thermischen Rauschspannung (3.1) ergibt sich das SNR , das spezifisch für die MR-Spule und die Probe ist:

$$SNR = \frac{U_{\text{ind}}}{U_R} = \frac{-i\omega_0 B_1 M_{xy} V}{\sqrt{4k_B T R \Delta f}} \quad (3.4)$$

Für die Charakterisierung einer Spule ist das SNR häufig nicht geeignet, da zahlreiche Einflussgrößen spezifisch für das jeweilige Experiment sind. Daher ist eine Definition in Abhängigkeit von Spulengrößen zielführender:

$$SNR \sim \frac{\tilde{B}_1}{I\sqrt{TR}} = \frac{\tilde{B}_1}{\sqrt{TP}} \quad (3.5)$$

Hierbei ist \tilde{B}_1 das von einem Einheitsstrom I bzw. der Leistung P in der Spule erzeugte Magnetfeld. Eine Abschätzung des SNR kann demnach über die benötigte Leistung bzw. Spannungsamplitude für einen definierten Flipwinkel (z. B. 180°) erfolgen. Die für einen 180° -Puls benötigte Spannungsamplitude wird häufig als Referenzamplitude bezeichnet.

3.1.2 Volumen- und Oberflächenspulen

Eine Volumenspule umschließt das Messobjekt und bietet im Idealfall ein sehr homogenes B_1 -Feld im Inneren. Eine Oberflächenspule hingegen wird auf die Oberfläche des Messobjekts gelegt. Das magnetische Streufeld der Oberflächenspule, das für die NMR genutzt wird, ist stark abstandsabhängig. Die B_1 -Homogenität ist daher gering, jedoch ist die Messempfindlichkeit nahe der Spule gegenüber einer Volumenspule stark erhöht, da diese das gesamte Messobjekt umschließt. Die einfachste Form einer Oberflächenspule ist eine Drahtschleife. Zu den Volumenspulen zählen z. B. Solenoid, Sattelspule, Helmholtzspule und Birdcage. Bisweilen werden Senden und Empfangen auf unterschiedlichen Spulen verteilt. Das Senden übernimmt dann eine Volumenspule, die eine homogene B_1 -Verteilung und damit ein homogenes Anregungsprofil liefert. Der Empfang erfolgt dann über eine oder mehrere Oberflächenspulen, die eine hohe lokale Messempfindlichkeit aufweisen.

3.1.3 Birdcage-Resonator

Der Birdcage-Resonator [27] wurde bereits ausführlich in anderen Arbeiten [28, 20] beschrieben, daher werden an dieser Stelle nur seine wichtigsten Eigenschaften kurz zusammengefasst.

Damit die Bohrung des Magneten optimal genutzt werden kann, benötigt man zylindrische Volumenspulen, die ein transversales Magnetfeld erzeugen. Hierfür fordern die Maxwell-Gleichungen eine sinusförmige Stromverteilung auf einem unendlichen Zylindermantel [29]. Diese Verteilung wird durch verschiedene Spulengeometrien, wie Sattelspule und Birdcage-Resonator, mit diskreten Leitern angenähert. Der Birdcage-Resonator ist aufgrund seiner hohen Feldhomogenität und Sensitivität weit verbreitet. Er besteht aus N Leiterbahnen (Beinen), die äquidistant um einen Zylinder angeordnet und über Endringe verbunden sind. Bei einem sog. Tiefpass-Birdcage sind die Beine mit Kapazitäten bestückt, beim sog. Hochpass-Birdcage dagegen die Endringe. Durch die Impedanzen der Leiter und der Kondensatoren bilden sich die Eigenmoden des Birdcage aus. Für die mathematische Beschreibung des Birdcage wird dessen Ringstruktur als unendlich lange Impedanzkette aufgefasst und für die periodische Randbedingung von N Beinen gelöst. Die vollständige Rechnung kann z. B. in [28] nachvollzogen werden. Für die Eigenresonanzfrequenzen ergibt sich aus dieser Rechnung für den Tief- bzw. Hochpass-Birdcage:

$$\omega_{M,\text{Tiefpass}} = \frac{1}{\sqrt{C}} \frac{\sqrt{2\sin^2 \frac{\pi M}{N}}}{\sqrt{L_2 + 2L_1 \sin^2 \frac{\pi M}{N}}} \quad (3.6)$$

$$\omega_{M,\text{Hochpass}} = \frac{1}{\sqrt{C}} \frac{1}{\sqrt{L_2 + 2L_1 \sin^2 \frac{\pi M}{N}}} \quad (3.7)$$

Hierbei ist N die Anzahl der Beine und C der Wert der Kapazitäten. $M = 1$ bis $M = N$ sind die Eigenmoden und L_1 bzw. L_2 die Selbstinduktivitäten der Leiter. Die gewünschte sinusförmige Stromverteilung liegt bei zwei Moden, $M = 1$ und $M = N - 1$, vor. Für $N > 4$ ist $\omega_{1,\text{Hochpass}} > \omega_{1,\text{Tiefpass}}$. In der

Praxis wird diejenige Bauform gewählt, bei der die gewünschte Resonanzfrequenz mit einfach handhabbaren Kapazitätswerten (ca. 5-500 pF) erreicht werden kann.

3.1.4 Quadraturspulen

Gemäß Kapitel 2.1 erfolgt die Anregung in der NMR mittels eines zirkular polarisierten Magnetfeldes B_1 mit der Larmor-Frequenz ω_0 , das den gleichen Drehsinn wie die Kernspins hat. Es lassen sich aber auch linear polarisierte B_1 -Felder für die Anregung nutzen. Dies wird verständlich, wenn man sich ein linear polarisiertes Feld als Kombination zweier zirkular polarisierter Felder mit gleicher Frequenz und Amplitude, aber entgegengesetztem Umlaufsinn, vorstellt [20]. Da nur eines der beiden Felder zur Anregung des Messobjekts beiträgt, wird die Sendeleistung P effektiv halbiert. Wegen $P \propto B_1^2$ wird somit das B_1 -Feld um den Faktor $\sqrt{2}$ reduziert [30]. Gemäß dem Reziprozitätsprinzip tritt im Empfangsfall eine entsprechende Reduktion auf.

Ist dieser Verlust inakzeptabel, besteht die Möglichkeit zwei orthogonale, lineare B_1 -Felder zu einem zirkular polarisierten Feld zu kombinieren. Dies bezeichnet man als Quadraturbetrieb und entsprechende Spulen als Quadraturspulen. Eine Quadraturspule kann z. B. aus zwei Oberflächenspulen bestehen, die senkrecht zueinander orientiert sind. Bei einem Birdcage-Resonator werden für die Quadratur zwei orthogonale Birdcage-Moden mit einer 90° -Phasenverschiebung genutzt [30, 31]. Dies kann aufgrund der Symmetrie des Birdcage-Resonators realisiert werden, indem an zwei örtlich 90° auseinanderliegenden Stellen angekoppelt wird und das Signal der beiden Kanäle beim Senden und Empfangen um 90° zueinander phasenverschoben geteilt bzw. kombiniert wird. Mit einem Netzwerk-Analysator¹ kann die Unabhängigkeit (Isolation) der Quadraturkanäle durch eine Transmissionsmessung (S_{12}) bestimmt werden. Bei vollständiger Entkopplung wäre hier kein Leistungsübertrag messbar. In der Praxis wird hierbei ein Wert von -20 dB angestrebt. Dies entspricht lediglich einem SNR-Verlust von einem Prozent gegenüber dem Idealfall [32].

3.1.5 Signalübertragung

Ankoppelnetzwerke

Um das Messobjekt bei einem NMR-Experiment anzuregen, muss elektrische Leistung in eine HF-Spule eingekoppelt werden. Die hierzu notwendige Leistungsübertragung vom HF-Sender zur Spule erfolgt nur dann reflexionsfrei, wenn die Systemimpedanz Z_0 des Senders und die Lastimpedanz Z der Spule übereinstimmen. Ist dies nicht der Fall, wird ein Teil der Sendeleistung reflektiert. Die Transformation der Spulenimpedanz auf die in der NMR übliche Systemimpedanz von 50 Ohm erfolgt mittels eines Ankoppelnetzwerks. Idealerweise arbeitet das Ankoppelnetzwerk verlust- bzw. rauschfrei und beeinflusst die elektrische Symmetrie der Spule nicht negativ. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen der kapazitiven und der induktiven Ankopplung. Bei der kapazitiven Ankopplung wird über das elektrische Feld eines Kondensators angekoppelt. Im einfachsten Fall wird hierbei durch einen zur Spule parallelen („Tune“) und seriellen Kondensator („Match“) der Realteil

¹ Ein Netzwerk-Analysator ist eine Kombination aus Hochfrequenzgenerator und Oszilloskop mit dem Reflexions- und Transmissionsmessung durchgeführt werden können.

der Impedanz auf 50 Ohm und der Imaginärteil auf 0 Ohm angepasst. Zur Wahrung der elektrischen Symmetrie kann ein symmetrisches Ankoppelnetzwerk sinnvoll sein.

Bei der induktiven Ankopplung [33] koppelt eine Einkoppelspule induktiv mit dem Feld der HF-Spule ein. Die Impedanztransformation erfolgt hier über die Änderung des Kopplungskoeffizienten der beiden Spulen oder über Kondensatoren in der Einkoppelspule. Der Vorteil der induktiven Ankopplung liegt in der galvanischen Trennung von Spule und Ankoppelnetz. Hierdurch werden Störungen der elektrischen Symmetrie und damit verbundene Probleme vermieden. Nachteilig sind der zusätzliche Platzbedarf für die Einkoppelspulen und die Möglichkeit der Kopplung zwischen den Einkoppelspulen bei Quadraturspulen.

Die Reflexion (S_{11}) kann mit einem Netzwerk-Analysator bestimmt werden. Eine Reflexion von -20 dB gilt als ausreichend, da hier nur noch 1% der Leistung reflektiert wird.

Für weiterreichende Ausführungen über Ankoppelnetzwerke sei auf die Arbeiten [28, 20] verwiesen.

Mantelwellensperren

Eine Mantelwelle ist ein HF-Strom, der auf dem Außenleiter(-mantel) eines Koaxialkabels fließt. Mantelwellen entstehen durch das Sendesignal selbst oder externe Störquellen. Die Mantelströme können zu Störungen, Erwärmung und Minderung der Sendeeffizienz (bzw. Erhöhung des Rauschens) führen. Mantelwellen können durch frequenzabhängige Mantelwellensperren oder Baluns [34] unterbunden werden. Eine einfache, aber sehr effektive Mantelwellensperre kann aus einigen Wicklungen des Koaxialkabels und einem Kondensator gebaut werden. Die Induktivität der Außenleiterwicklungen und der Kondensator bilden einen resonanten LC-Schwingkreis. Die hohe Impedanz dieses Schwingkreises bei Resonanzfrequenz unterbindet Mantelwellen bei dieser Frequenz.

Vorverstärker

Aufgrund der sehr kleinen Signalamplitude des NMR-Signals (im Bereich von nV bis mV) findet vor der weiteren Übertragung und Verarbeitung in der Empfangskette eine Verstärkung statt. Das erste Glied der Empfangskette ist der Vorverstärker. Dieser verstärkt das Eingangssignal S_{ein} um die Verstärkung G_{VV} zum Ausgangssignal S_{aus} :

$$S_{\text{aus}} = G_{\text{VV}} \cdot S_{\text{ein}} \quad (3.8)$$

Dies geschieht jedoch nicht ohne die Addition zusätzlichen Rauschens zum Eingangssignal. Die Rauschzahl F_{VV} gibt an, um wieviel Dezibel sich das Eingangs-SNR SNR_{ein} im Vergleich zum Ausgangs-SNR SNR_{aus} verschlechtert:

$$F_{\text{VV}} = 10 \log_{10} \frac{SNR_{\text{aus}}}{SNR_{\text{ein}}} \quad (3.9)$$

Der Einfluss weiterer Verstärker auf die Gesamtrauschzahl F_{gesamt} lässt sich mit der Friis-Formel [35] berechnen. Wird ein rauscharmer Vorverstärker mit hoher Verstärkung eingesetzt, gilt für die gesamte Rauschzahl der Empfangskette näherungsweise:

$$F_{\text{gesamt}} \approx F_{\text{VV}} + \frac{F_{\text{Rest}} - 1}{G_{\text{VV}}} \quad (3.10)$$

wobei F_{Rest} die gesamte Rauschzahl der folgenden Verstärkerstufen ist. Die Rauschzahl des Vorverstärkers dominiert somit die Rauschzahl der gesamten Verstärkerkette. Daher kommt dem Vorverstärker in der NMR eine große Bedeutung zu.

Der Vorverstärker kann leistungs- oder rauschangepasst betrieben werden. Bei Ersterem wird die Ein- und Ausgangsimpedanz des Vorverstärkers auf die Systemimpedanz angepasst. Reflexionen werden so vermieden und die Verstärkung wird maximal. Bei der Rauschanpassung wird die Eingangsimpedanz auf diejenige Impedanz angepasst, bei der der Vorverstärker die geringste Rauschzahl aufweist. Diese Fehlanpassung wird bei Empfangsspulen-Arrays genutzt, um die Kopplung zwischen den Array-Elementen zu reduzieren, indem die Eingangsimpedanz des Vorverstärkers auf eine hohe Impedanz am Ankoppelpunkt transformiert wird (sog. Vorverstärker-Entkopplung).

3.2 Doppelresonante Spulen

Die niedrige NMR-Sensitivität und das geringe natürliche Vorkommen von NMR-sensitiven X-Kernen in biologischem Gewebe machen reine X-Kern-MR-Bilder ohne ein anatomisches Hintergrundbild schwer interpretierbar. Die Aufnahme von anatomischen Übersichtsbildern zur Zuordnung des X-Kern-Signals, aber auch messtechnische Vorbereitungen, wie eine zeiteffiziente Positionierung der Probe und schnelles *Shimmen*², werden bei X-Kern-Spulen durch einen zusätzlichen ¹H-Kanal ermöglicht. Der ¹H-Kanal bietet zudem bei bestimmten Kernen die Möglichkeit, spezielle Techniken wie ¹H-Entkopplung [36], Kern-Overhauser-Effekt [37] oder Polarisationstransfer [38] einzusetzen und dadurch die Signalausbeute des X-Kern-Kanals zu erhöhen. Die Entwicklung solcher doppelresonanten Spulen ist anspruchsvoll, denn der zusätzliche ¹H-Kanal soll einerseits eine ausreichende Empfindlichkeit und Feldhomogenität aufweisen, um die genannten Aufgaben effizient erfüllen zu können, andererseits jedoch darf dies nicht zu Lasten der Empfindlichkeit und Feldhomogenität des X-Kern-Kanals gehen. Dieser Spagat erweist sich durch die Interaktion des ¹H- und X-Kern-Spulenparts in der Praxis als schwierig und erfordert sorgfältige Planung.

In den vergangenen Jahrzehnten wurden zahlreiche Techniken für die Realisierung der Doppelresonanz einer Spule vorgestellt. Im Folgenden soll ein Überblick über diese Techniken und ihre spezifischen Vor- und Nachteile gegeben werden. Grundsätzlich lässt sich zwischen drei Grundformen unterscheiden, der Doppelresonanz durch einen Parallelschwingkreis, durch orthogonale Moden und durch gekoppelte Schwingkreise.

² Mittels Shimspulen werden Inhomogenitäten des Hauptmagnetfelds ausgeglichen.

3.2.1 Doppelresonanz durch Parallelschwingkreis

Im Folgenden soll, angelehnt an [21], die Doppelresonanz durch einen Parallelschwingkreis vermittelt werden. Aus einem einfachen elektromagnetischen LC-Schwingkreis, bestehend aus einem Kondensator mit der Kapazität C und einer Spule mit der Induktivität³ L , entsteht durch Hinzufügen eines zweiten LC-Schwingkreises ein doppelresonanter Schwingkreis. Dies lässt sich veranschaulichen, wenn man die frequenzabhängigen Blindwiderstände betrachtet, über die sich die Resonanzfrequenzen des Schwingkreises ergeben.

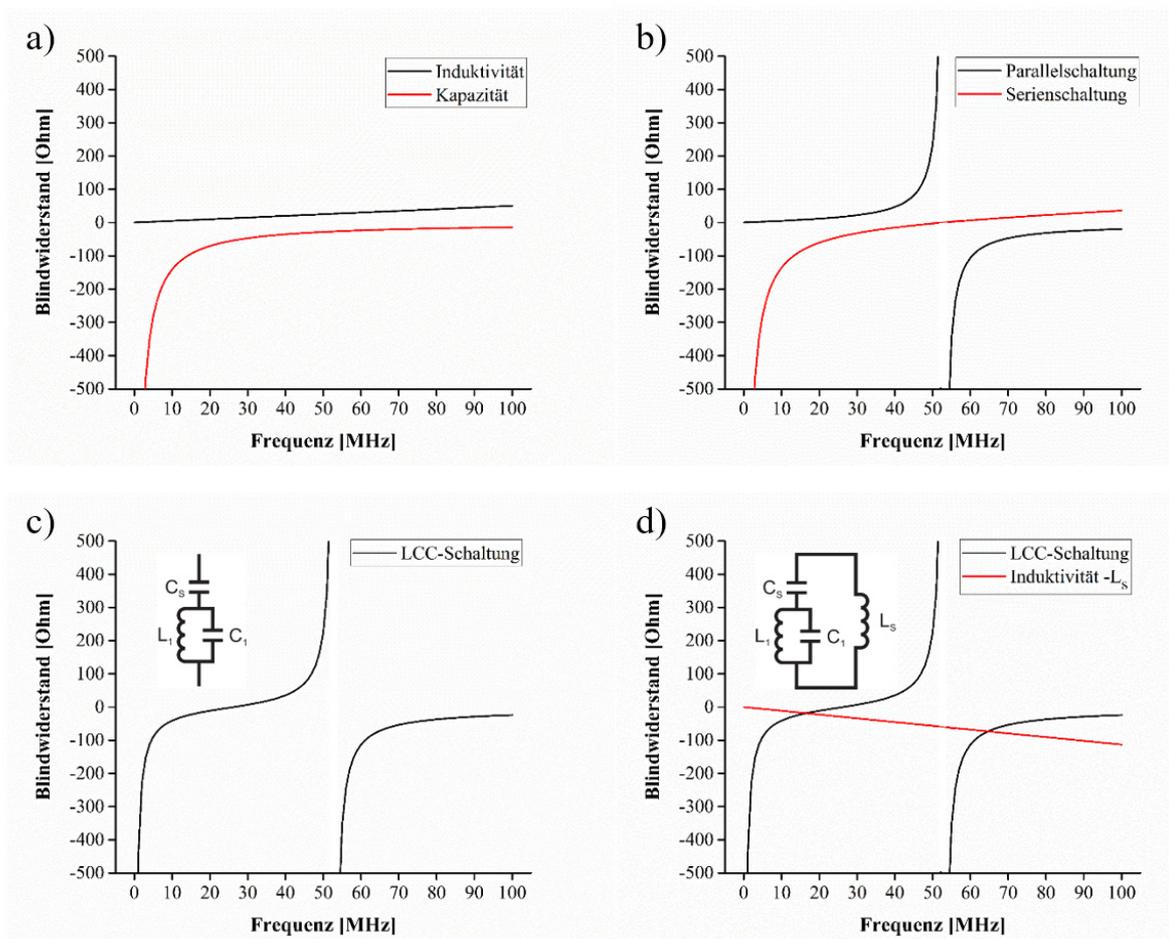


Abbildung 6: Frequenzabhängiger Blindwiderstand (angelehnt an [21])

- einer Induktivität und einer Kapazität
- einer Serien- und Parallelschaltung aus Induktivität und Kapazität
- einer LCC-Schaltung aus Parallelschwingkreis (L_1 und C_1) und Serienkapazität C_s
- einer LCC-Schaltung mit Spuleninduktivität L_s

In Abbildung 6a sind die Blindwiderstände einer Spule eines Kondensators über die Frequenz aufgetragen. Der induktive Blindwiderstand ist direkt, der kapazitive Blindwiderstand indirekt propor-

³ Die Begriffe Induktivität und Kapazität werden nicht nur für die physikalische Eigenschaft, sondern auch als Oberbegriff für induktive und kapazitive Bauteile verwendet [39].

tional zur Frequenz. Für eine Serien- und eine Parallelschaltung aus Induktivität und Kapazität ergeben sich die in Abbildung 6b dargestellten, frequenzabhängigen Blindwiderstände, die sich wie folgt berechnen lassen:

$$X_{\text{Serie}} = X_L + X_C \quad (3.11)$$

$$\frac{1}{X_{\text{Parallel}}} = \frac{1}{X_L} + \frac{1}{X_C} \quad (3.12)$$

mit $X_L = \omega L$ und $X_C = -\frac{1}{\omega C}$.

Eine einfache und weit verbreitete Schaltung für einen doppelresonanten Schwingkreis besteht nun aus einer Parallelschaltung aus Induktivität und Kapazität mit einer weiteren Kapazität in Serie (LCC-Schaltung). Diese Schaltung und ihr frequenzabhängiger Blindwiderstand sind in Abbildung 6c) dargestellt. Der Blindwiderstand ist entlang der Frequenzachse zuerst kapazitiv, dann induktiv und schließlich wieder kapazitiv. Dieses Verhalten lässt sich für die Doppelresonanz nutzen. Platziert man nämlich die LCC-Schaltung in einer Spule mit der Induktivität L_S , ergeben sich für den Schwingkreis zwei Resonanzfrequenzen. Dies wird anschaulich klar, wenn man die Blindwiderstände der Induktivität und der LCC-Schaltung in einem Diagramm darstellt (Abbildung 6d). Es ergeben sich zwei Schnittpunkte, die die charakteristischen Resonanzfrequenzen des Schwingkreises angeben. Im gezeigten Beispiel sind dies Resonanzfrequenzen von ^{23}Na (16,8 MHz) und ^1H (63,6 MHz) bei 1,5 T. Anstatt des gezeigten LCC-Netzwerks sind auch andere Schaltungen denkbar. Des Weiteren lassen sich mit dem beschriebenen Vorgehen auch noch weitere Resonanzfrequenzen realisieren, wenn die Schaltung um weitere Schwingkreise ergänzt wird.

Der Preis für die Doppelresonanz sind erhöhte Spulenverluste durch die zusätzlichen Bauteile, vor allem der ohmsche Widerstand der zusätzlichen Induktivität. Dies führt zu einer nicht vernachlässigbaren Minderung der Messsensitivität gegenüber einer monoresonanten Spule, sofern das Probenrauschen nicht dominiert.

Einen Eindruck vom Ausmaß der Minderung der Messsensitivität kann man gewinnen, wenn man die Effizienz der Schaltung betrachtet. Diese ist definiert als das Verhältnis von zugeführter Leistung zu (hauptsächlich in der Induktivität) verbrauchter Leistung. Unter der Annahme, dass die Widerstände der Induktivitäten proportional zu ihrer Induktivität sind, lassen sich die Effizienzen E_{low} und E_{high} für die niedrige und hohe Frequenz schreiben als:

$$E_{\text{low}} = \sqrt{\frac{L_S}{L_1 + L_S}} \quad (3.13)$$

$$E_{\text{high}} = \sqrt{\frac{L_1}{L_1 + L_S}} \quad (3.14)$$

Über das Verhältnis von L_S/L_1 können die Effizienzeinbußen bei den beiden Frequenzen eingestellt werden. Je kleiner die Induktivität L_1 ist, desto höher ist die Effizienz E_{low} . Umgekehrt verhält es sich

bei der Effizienz E_{high} . Wählt man $L_1 = L_S$, ergibt sich für beide Frequenzen eine Effizienz von 0,71. Diese starke Effizienzminderung ist bei der X-Kern-Frequenz meist inakzeptabel. Wird als Kompromiss ein E_{low} von 0,9 angestrebt, ergibt sich daraus ein Verhältnis von L_S/L_1 von ca. 4-5 und ein E_{high} von 0,45.

3.2.2 Doppelresonanz durch Nutzung orthogonaler Moden

Plaziert man zwei Spulen so, dass ihre Moden orthogonal schwingen, können sie voneinander unabhängig und ohne Sensitivitätseinbußen betrieben werden. In der Praxis ergeben sich für diese Konfiguration jedoch oft geometrische Probleme. Wird Spule 1 auf die Probengeometrie optimiert, ist Spule 2 oftmals nicht optimal angepasst (oder umgekehrt). Die zweite/andere Spule muss z. B. länger sein oder einen größeren Durchmesser aufweisen. Dies führt zu einer Verschlechterung des Füllfaktors, d. h. des B_1 -Anteils der zur Anregung der Probe verwendet wird, und damit der Spulensensitivität. Ein Beispiel für diese Anordnung sind eine zirkuläre Oberflächenspule und eine Butterfly-Oberflächenspule, die in einer Ebene platziert werden (Abbildung 7a). Die von den Spulen erzeugten B_1 -Felder sind hierbei über einen weiten Bereich orthogonal.

Bei einem Birdcage-Resonator lassen sich die beiden orthogonalen Moden für Doppelresonanz nutzen (Abbildung 7a). Dies funktioniert ohne starke Verminderung der B_1 -Homogenität jedoch nur bei nahe beieinander liegenden Frequenzen wie bei ^1H und ^{19}F . In beiden Beispielen muss jedoch im Vergleich zu einer monoresonanten Spule auf den Quadraturbetrieb verzichtet werden.

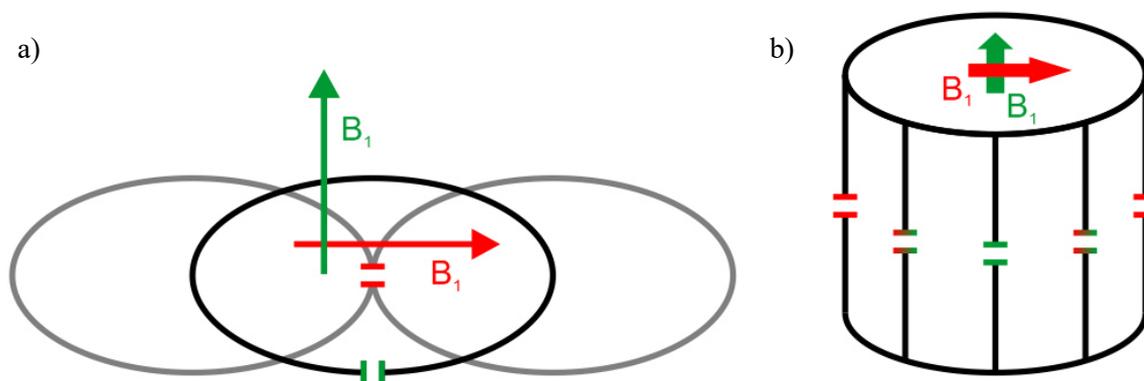


Abbildung 7: Schematische Darstellung von zwei Spulen mit orthogonalen Moden.

- Die Felder einer zirkulären Oberflächenspule und einer Butterfly sind orthogonal zu einander orientiert. Somit lässt sich jede der beiden Spulen unabhängig auf eine Frequenz abstimmen.
- Bei einem Birdcage lassen sich die orthogonalen Quadraturmoden auf unterschiedliche Frequenzen abstimmen.

3.2.3 Doppelresonanz durch gekoppelte Schwingkreise

Werden zwei MR-Spulen so orientiert, dass ihre B_1 -Felder parallel ausgerichtet sind, werden in den beiden Spulen wechselseitig Spannungen induziert – die Spulen koppeln. Diese Kopplung lässt aus den Eigenfrequenzen der einzelnen Spulen zwei gekoppelte Frequenzen hervorgehen.

Bei der tieferen Frequenz schwingen die Spulen gleichphasig, bei der höheren Frequenz hingegen schwingen die Spulen gegenphasig. Werden die Spulen so platziert, dass sie das gleiche Volumen abdecken, interferieren ihre Felder bei der tieferen Frequenz konstruktiv, bei der höheren Frequenz destruktiv. Dies führt zu einem von der magnetischen Kopplung abhängigen Verlust an Messsensitivität bei der höheren Frequenz. Beispiele für diese Spulenkonfiguration sind konzentrische Oberflächenspulen und Birdcage-Resonatoren. Die Minderung der Messsensitivität der ^1H -Spule durch die gegenphasigen Ströme in der X-Kern-Spule kann durch die Verwendung von LC(C)-Sperrkreisen („Traps“), die für die hochfrequenten Ströme eine hohe Impedanz darstellen, reduziert werden [40].

Wenn die Spulen so platziert werden, dass sie unterschiedliche Volumina abdecken, kommt es bei keiner der beiden Frequenzen zu einer Reduktion der Messsensitivität, denn es kommt zu keiner Interferenz ihrer Felder. Grenzen die Spulen aneinander, damit eine zusammenhängende Probe untersucht werden kann, verursachen die Streufelder der Spulen wiederum bei der höheren Frequenz Messsensitivitätsverluste aufgrund destruktiver Interferenz. Ein Beispiel für diesen Spulentyp ist der Four-Ring-Birdcage. Sowohl für den Fall gleicher als auch getrennter Volumina ist ein Quadraturbetrieb möglich.

Im Weiteren soll auf einige konkrete Spulenkonfigurationen, die in der Praxis häufig Anwendung finden, genauer eingegangen werden.

3.2.4 Doppelresonante Volumenspulen

3.2.4.1 Birdcage mit LCC-Netzwerken

Eine Möglichkeit, einen Birdcage doppelresonant zu machen, besteht darin, die Kapazitäten eines Hoch- oder Tiefpass-Birdcage durch LCC-Netzwerke zu ersetzen [41, 42]. Die Serienkapazität ist groß und stimmt die Mode mit niedriger Frequenz ab. Die niedrige Impedanz dieser Kapazität hat nur geringen Einfluss auf die Hochfrequenzmode. Die kleine, parallele Kapazität stellt für die Niederfrequenzmode eine hohe Impedanz dar und wird zum Tunen der Hochfrequenzmode genutzt. Die Induktivität beeinflusst beide Moden. Somit muss diese sehr genau gefertigt werden, um Asymmetrien im Birdcage zu vermeiden, die den Quadraturbetrieb erschweren und zu einer Verschlechterung der Feldhomogenität führen würden. Für die Dimensionierung der Induktivität gelten die gleichen Überlegungen wie zu Gleichung (3.13) und (3.14). Die Verminderung der Messsensitivität bei der niedrigen Frequenz kann auf Kosten der hohen Frequenz gering gehalten werden, wenn kleine Induktivitäten verwendet werden. Deren exakte, reproduzierbare Fertigung ist in der Praxis jedoch schwierig. Ein Vorteil dieser Resonator-Bauweise ist, dass die Feldverteilungen bei beiden Frequenzen sehr ähnlich sind. Dies kann man sich für die Berechnung von Referenzamplituden oder B_1 -Korrekturen zu Nutze machen [43].

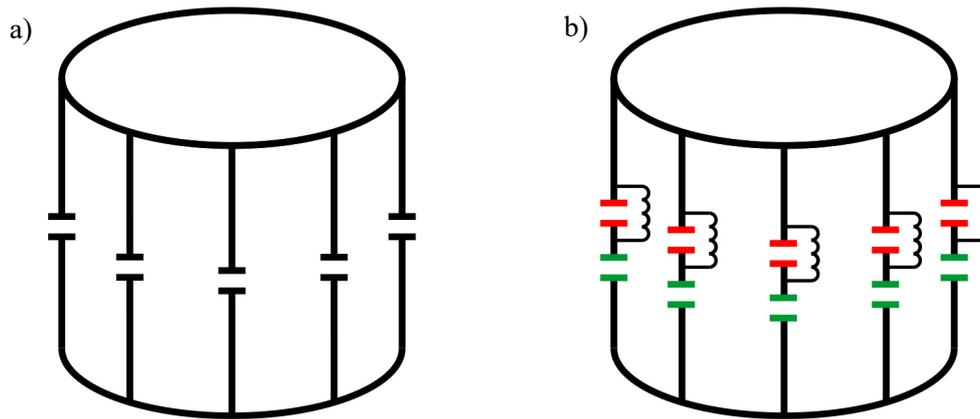


Abbildung 8: Schematische Darstellung eines monoresonanten und eines doppelresonanten Tiefpass-Birdcage-Resonators. Die Doppelresonanz wird ermöglicht, indem die Kapazitäten des monoresonanten Birdcage-Resonators a) durch Netzwerke aus zwei Kapazitäten und einer Induktivität ersetzt werden b).

3.2.4.2 Alternating-Rungs-Birdcage

Bei einem Alternating-Rungs-Birdcage [44, 45] werden die Beine eines Tiefpass-Birdcage abwechselnd mit zwei unterschiedlichen Kapazitätswerten bestückt. Durch diese zusätzliche Periodizität bilden sich zwei Moden aus, die eine sinusförmige Stromverteilung auf den Birdcage-Beinen aufweisen. Diese Methode basiert auf der starken induktiven Kopplung der Maschen eines Birdcage. Liegen die gewünschten Frequenzen weit auseinander, wie bei ^{23}Na und ^1H , so haben die Hochfrequenz-Beine wegen ihrer hohen Impedanz nur einen geringen Einfluss auf die Niederfrequenz-Mode. Die Niederfrequenz-Beine führen jedoch bei der Hochfrequenz zu gegenphasigen Strömen, die die Feldhomogenität verschlechtern können. Dieser negative Einfluss kann durch das Platzieren von Hochfrequenz-Traps auf den Niederfrequenzbeinen vermindert werden [46, 47]. Die Traps verursachen jedoch Empfindlichkeitsverluste bei der Niederfrequenz-Mode. Ein Quadraturbetrieb ist bei beiden Frequenzen möglich.

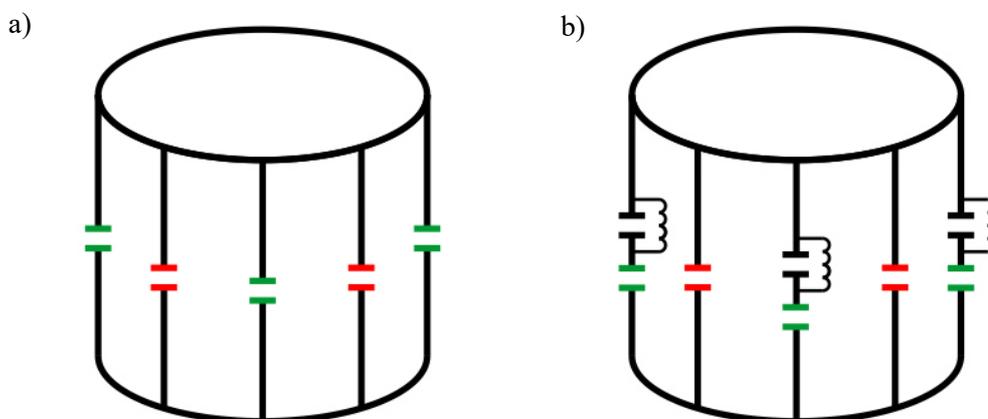


Abbildung 9: Schematische Darstellung des Alternating-Rungs-Birdcage ohne (a) und mit ^1H -Sperrern (b).

3.2.4.3 Konzentrischer Birdcage

Eine weitere Möglichkeit für Doppelresonanz ist der konzentrische Birdcage [48]. Hierbei wird ein kleiner Birdcage konzentrisch in einem größeren Birdcage platziert. Bei der niedrigen Eigenfrequenz schwingen die Spulen in Phase und ihre B_1 -Felder interferieren konstruktiv. Somit ergeben sich bei der X-Kern-Frequenz keine Sensitivitätseinbußen gegenüber einer monoresonanten Spule. Bei der hohen Frequenz hingegen oszillieren die Spulen gegenphasig und ihre B_1 -Felder interferieren destruktiv. Dies führt zu einem Verlust an Sensitivität bei der hohen Frequenz, der abhängig von der induktiven Kopplung der Spulen ist, die durch die Geometrieverhältnisse bestimmt wird.

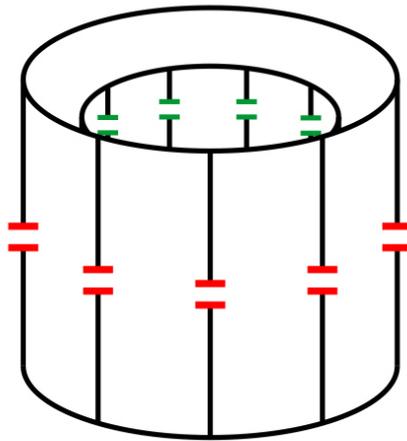


Abbildung 10: Schematische Darstellung des konzentrischen Birdcage. Der äußere Birdcage, der meist für die höhere Frequenz verwendet wird, umgibt den kleineren Birdcage-Resonator für die niedrige Frequenz.

Üblicherweise wird der größere Birdcage auf die Hochfrequenz-Mode abgestimmt, denn hier sind die Sensitivitätseinbußen durch den schlechteren Füllfaktor eher verkraftbar als bei der X-Kern-Mode. Zur Unterdrückung der gegenphasigen Ströme können ^1H -Sperrern im X-Kern-Birdcage eingesetzt werden. Diese erhöhen jedoch die Spulenverluste. Ein Spezialfall des konzentrischen Birdcage ist der Crosscage [49]. Hier wird pro Birdcage nur eine lineare Mode verwendet, wobei die Moden orthogonal zueinander orientiert sind. Die anderen Moden werden durch Auftrennen der betreffenden Maschen unterdrückt. Somit wird die gegenphasige Schwingung bei der Hochfrequenzmode verhindert. Hierbei geht allerdings die Möglichkeit des Quadraturbetriebs bei der X-Kern-Frequenz verloren.

3.2.4.4 Four-Ring-Birdcage-Resonator

Ein Four-Ring-Birdcage-Resonator (FRB) [50] kann als Kombination dreier gekoppelter Birdcage-Resonatoren aufgefasst werden. Der innere Birdcage-Resonator ist als Tiefpass aufgebaut und wird für die X-Kern-Bildgebung verwendet. Die beiden äußeren ^1H -Birdcage-Resonatoren, die jeweils einen Endring mit dem inneren Birdcage-Resonator teilen, können entweder in Hoch- oder Tiefpass-Bauart aufgebaut werden. Die beiden ^1H -Birdcage-Resonatoren koppeln induktiv über den inneren

Birdcage und bilden zwei neue Quadraturmoden aus. Eine von ihnen weist eine homogene Feldverteilung im Inneren des Zylinders auf. Der Vorteil dieser Bauweise ist, dass sich X-Kern- und ^1H -Teil weitgehend unabhängig verhalten. Bei der niedrigen X-Kern-Resonanzfrequenz stellen die kleinen Kapazitäten der ^1H -Birdcages eine hohe Impedanz dar. Hingegen können die großen Kapazitäten des X-Kern-Birdcage bei der ^1H -Frequenz als Kurzschlüsse mit niedriger Impedanz gesehen werden. Folglich kann beim Bau eines FRB-Resonators zuerst der X-Kern-Birdcage wie ein monoresonanter Tiefpass-Birdcage abgestimmt werden. Anschließend können die äußeren ^1H -Birdcages mit Kapazitäten bestückt werden. Ein langwieriges, iteratives Abstimmen von X-Kern- und ^1H -Birdcage kann weitgehend vermieden werden. Sowohl für den X-Kern-, als auch für den ^1H -Kanal ist ein Quadraturbetrieb möglich. Die ^1H -Sensitivität ist gegenüber einem monoresonanten Birdcage vermindert, da bei einem FRB nur die Streufelder genutzt werden.

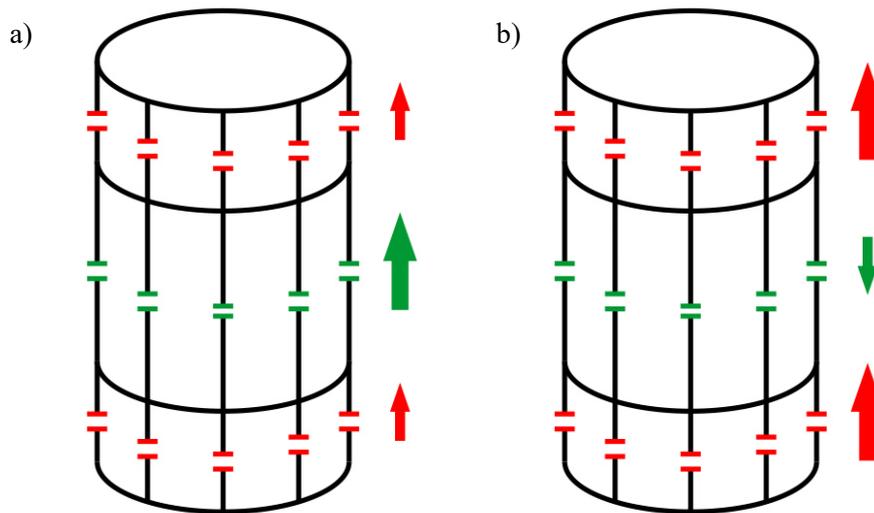


Abbildung 11: Schematische Darstellung der beiden Schwingungsmoden eines Four-Ring-Birdcage-Resonators. Bei der niedrigen Frequenz schwingen alle Resonatoren in Phase (a). Bei der höheren Frequenz schwingen benachbarte Resonatoren gegenphasig (b). Bei beiden Schwingungsmoden entscheidet das Amplitudenverhältnis, wie groß das für die MR-Bildgebung nutzbare Volumen ist.

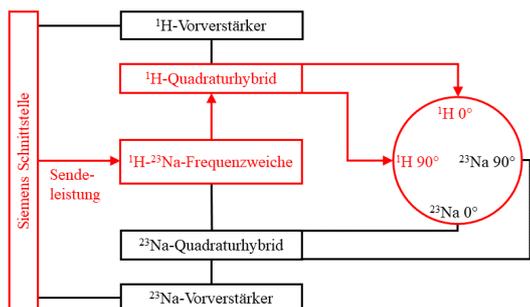
3.3 Hardware zur Verbindung mit dem Ganzkörpermagnetographen

Für die Natriumbildgebung wurde ein Ganzkörpermagnetograph mit einer Feldstärke von 1,5 T genutzt (Typ Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland). Das Siemens Avanto verfügt über einen optional erhältlichen Breitbandverstärker und eine Empfangskette, die die meistverbreiteten X-Kern-Frequenzen verarbeiten kann. Der Einsatz von doppelresonanten Spulen ist jedoch am Siemens Avanto nur mit zusätzlicher, auf die jeweilige Arbeitsfrequenz abgestimmter Hardware möglich. Der Breitbandsender des Avanto besitzt nur einen einzigen Ausgang, somit muss die Sendeleistung für den jeweiligen Kern über eine Frequenzweiche verteilt werden. Des Weiteren werden Send-/Empfangsschalter (kurz TX/RX-Switch) benötigt, um die Spule im Sendefall mit dem Sendeverstärker, im Empfangsfall mit dem Vorverstärker zu verbinden. Im Fall von Quadraturspulen übernimmt diese

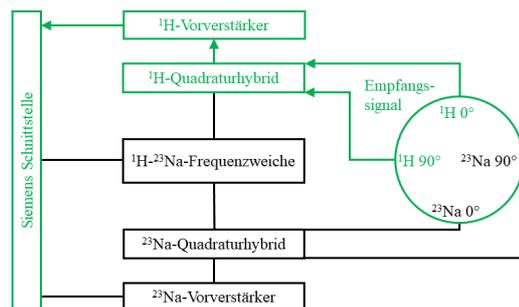
Aufgabe ein Quadraturhybrid. Abbildung 12 zeigt schematisch die Verbindung und die Sende-/Empfangspfade eines Quadratur-Birdcage-Resonators und einer doppelresonanten Oberflächenspule. Im Folgenden soll auf die Entwicklung der Frequenzweiche, der Sende-/Empfangsschalter und der Quadraturhybriden eingegangen werden.

Sende-/Empfangspfade für ^1H (^{23}Na analog)

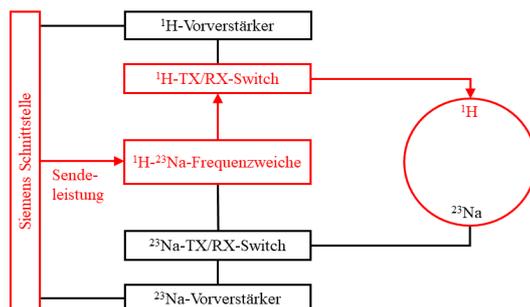
a) Birdcage: Senden



b) Birdcage: Empfangen



c) Oberflächenspule: Senden



d) Oberflächenspule: Empfangen

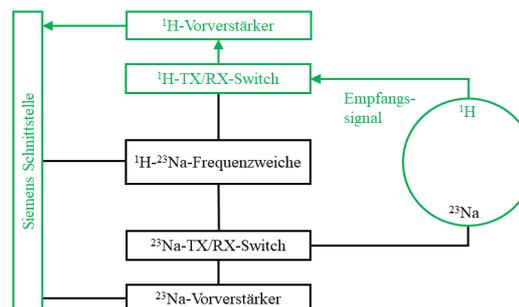


Abbildung 12: Schematische Darstellung der Komponenten, die für die Verbindung eines doppelresonanten Quadraturbirdcage (a) und einer doppelresonanten Oberflächenspule (b) im Sende- und Empfangsfall verwendet werden. Exemplarisch sind die Pfade des Sende- und Empfangssignals für ^1H in rot bzw. grün markiert. Beim Birdcage wird die über die Siemenschnittstelle ausgegebene Sendeleistung über eine $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ -Frequenzweiche an einen ^1H -Quadraturhybrid geleitet und von dort aus mit einer relativen Phasenverschiebung von 90° auf die beiden Quadraturkanäle des Birdcage verteilt. Im Empfangsfall wird das Empfangssignal der beiden Quadraturkanäle des Birdcage über den Quadraturhybrid phasenrichtig kombiniert und an den ^1H -Vorverstärker weitergeleitet. Nach der Signalverstärkung wird das Signal an die Scannerelektronik übergeben. Bei der doppelresonanten Oberflächenspule erfolgt die Verschaltung und Funktion analog, jedoch kommt hier statt eines Quadraturhybriden ein Sende-/Empfangsschalter zum Einsatz.

3.3.1 Frequenzweiche

Da der Breitbandsendeverstärker des Siemens Avanto nur einen einzigen Ausgang besitzt, muss die Sendeleistung über eine Frequenzweiche zu dem für die jeweilige Frequenz bestimmten Sende-/Empfangsschalter oder Quadraturhybrid geleitet werden, um ungewollte Reflexionen oder sogar

Beschädigungen der Spulenhardware oder des Verstärkers zu verhindern. In dieser Arbeit wurde hierfür eine passive Frequenzweiche entwickelt, die sich aus einem Tiefpass-, und einem Hochpassfilter zusammensetzt (Abbildung 13). Für hochfrequente Signale stellt der Tiefpassfilter eine sehr hohe Impedanz dar, für die niedrige Frequenz der Hochpassfilter. Die Filter wurden mit der Software Elsie (Tonne Software) simuliert. Ziel war es, eine möglichst niedrige Transmission bei der unerwünschten Frequenz bei gleichzeitig möglichst hoher Transmission und minimaler Reflexion bei der erwünschten Frequenz zu erreichen. Filter vom Typ Chebyshev 5. Ordnung erfüllen diese Vorgaben sehr gut [51]. Die Filter wurden mit den simulierten Werten für Induktivitäten und Kapazitäten aufgebaut (Tabelle 2). Transmission und Reflexion wurden für 16,8 MHz (^{23}Na) und 63,6 MHz (^1H) mit einem Netzwerk-Analysator (Agilent E5071B) bestimmt. Die Transmission ist bei der gewünschten Frequenz nahezu unvermindert und die Reflexion sehr gering. Bei der unerwünschten Frequenz ist die Transmission sehr stark gedämpft (Tabelle 2; Abbildung 14).

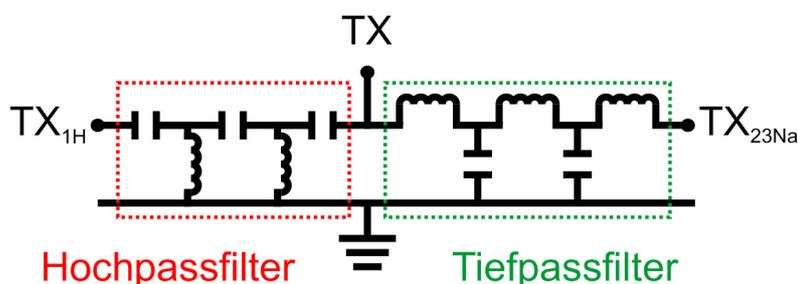


Abbildung 13: Schaltbild der passiven Frequenzweiche, die sich aus einem Hoch- und einem Tiefpassfilter des Typs Chebychev 5. Ordnung zusammensetzt. Die am TX-Anschluss eingehende Sendeleistung des Breitbandverstärkers wird frequenzabhängig über den entsprechenden Pfad für ^1H (TX_{1H}) bzw. ^{23}Na (TX_{23Na}) geführt. Die Transmission über den jeweils unerwünschten Pfad wird durch die Filtercharakteristika stark gedämpft.

	Tiefpassfilter	Hochpassfilter
Kapazität in pF	C: 240,0	C ₁ : 56,0 / C ₂ : 30,0
Induktivität in nH	L ₁ : 440,0 / L ₂ : 830,0	L: 100,0
Transmission in dB (16,8 MHz)	-0,2	-67,2
Transmission in dB (63,6 MHz)	-47,1	-0,1
Reflexion in dB	-24,4	-28,3

Tabelle 2: Bauteile und Reflexions- und Transmissionsmesswerte des Hoch- und Tiefpassfilters der Frequenzweiche für ^{23}Na (16,8) und ^1H (63,6 MHz).

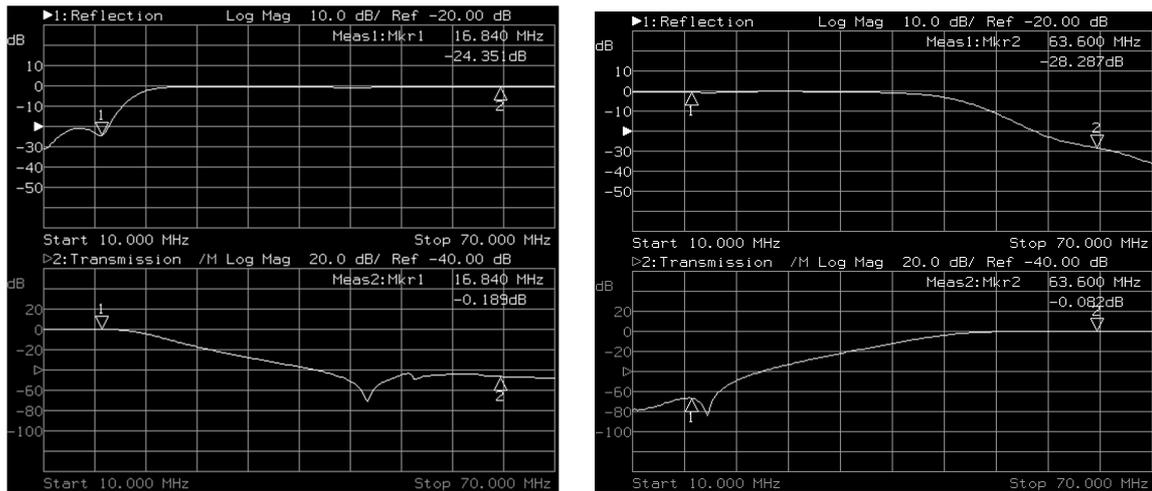


Abbildung 14: Reflexions- und Transmissions-Plots des Tiefpass- (links) und Hochpassfilters (rechts) in dB.

3.3.2 Sende-/Empfangsschalter

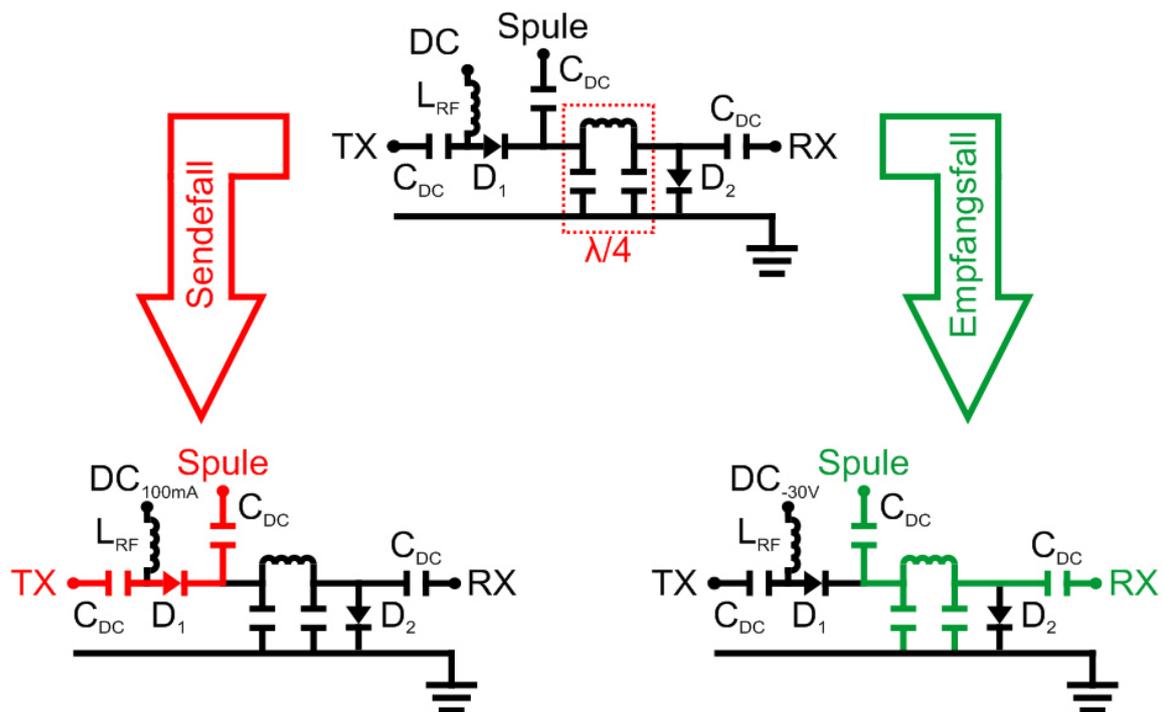


Abbildung 15: Schaltbild des $\lambda/4$ -Sende-/Empfangsschalters. Im Sendefall werden durch das Anlegen einer positiven Spannung die Dioden D_1 und D_2 mit einem Strom von 100 mA durchgeschaltet und somit der Sendeverstärker (TX) mit der Spule verbunden. Das $\lambda/4$ -Stück transformiert den Kurzschluss über die Diode D_2 an seinem Ende in ein offenes Ende am Eingang und schützt so den Empfänger (RX) vor Beschädigung durch die Sendeleistung. Im Empfangsfall sind die Dioden mit einer Gegenspannung von -30 V gesperrt und damit die Spule und der Empfänger verbunden. Die Induktivität L_{RF} und die Kapazität C_{DC} unterbinden unerwünschte Hochfrequenz- bzw. Gleichströme.

Abbildung 15 zeigt die Schaltung der gebauten $\lambda/4$ -Sende-/Empfangsschalters. Er besteht im Wesentlichen aus zwei Dioden und einem $\lambda/4$ -Stück. Ein $\lambda/4$ -Stück ist elektrisch ein Viertel der Wellenlänge lang. Dies kann einfach durch ein entsprechend langes 50- Ω -Koaxialkabel erreicht werden. Da für niedrige Frequenzen jedoch ein sehr langes Kabel notwendig wäre, wird das $\lambda/4$ -Stück meist durch eine Ersatzschaltung aus diskreten Kapazitäten und Induktivitäten realisiert (Abbildung 15). Für die Kapazitäten (C) und die Induktivität (L) gilt für die Systemimpedanz Z_0 bei der Frequenz f :

$$\begin{aligned} L &= \frac{Z_0}{2\pi f} \\ C &= \frac{1}{Z_0 2\pi f} \end{aligned} \quad (3.15)$$

Zusätzliche Kapazitäten C_{DC} im Bereich einiger nF verhindern, dass sich unerwünschte Gleichstrompfade ausbilden. Unerwünschte Hochfrequenzströme werden durch eine Induktivität L_{RF} in der Zuleitung der Gleichstromquelle begrenzt. Die Dioden müssen für die hohe Sendeleistung geeignet sein, sollten aber nur ein geringes zusätzliches Rauschen erzeugen. Im gesperrten Zustand müssen sie einen sehr hohen Widerstand aufweisen. Diese Anforderungen erfüllt die PIN-Diode vom Typ UM9415B (Mircosemi, Aliso Viejo, USA).

Im Sendefall werden durch das Anlegen einer positiven Spannung die Dioden D_1 und D_2 mit einem Strom von 100 mA durchgeschaltet und somit der Sendeverstärker mit der Spule verbunden. Gleichzeitig transformiert das $\lambda/4$ -Stück den Kurzschluss über die Diode D_2 an seinem Ende in ein offenes Ende am Eingang. Ein offenes Ende stellt eine sehr hohe Impedanz dar und schützt somit den Empfangsvorverstärker vor Beschädigung durch die Sendeleistung. Im Empfangsfall werden die Dioden mit einer Gegenspannung von -30 V betrieben. Die Spule ist nun mit dem Vorverstärker verbunden und der Sendepfad ist gesperrt. Tabelle 3 zeigt die Werte der Bauteile bei 16,8 MHz und 63,6 MHz. Mit einem Netzwerk-Analysator wurden die Sende-/Empfangsschalter durch Reflexions- und Transmissionsmessungen charakterisiert (Tabelle 3). Die nicht verwendeten Anschlüsse der Schaltung wurden mit 50 Ohm abgeschlossen. Zunächst wurde die Reflexion von Sende-, Empfangs- und Spulenanschluss bestimmt. Zudem wurde die Transmission vom Sendeanschluss zur Spule und von der Spule zum Empfangsanschluss ermittelt. Diese gibt an, wie hoch die zusätzlichen Verluste durch den Sende-/Empfangsschalter sind. Ein weiterer, wichtiger Parameter ist die Isolation des Empfangs vom Sendeanschluss. Ist diese nicht ausreichend, kann der Empfangsvorverstärker durch die Sendeleistung beschädigt werden. Bei dieser Messung werden die Dioden durchgeschaltet und die Transmission vom Sende- in den Empfangsanschluss gemessen. Abbildung 16 zeigt ein Foto der entwickelten Schnittstelle für eine doppelresonante Oberflächenspule. Diese beinhaltet die Sende-/Empfangsschalter und Vorverstärker für ^1H und ^{23}Na und eine Frequenzweiche. Die Spulen wird mittels BNC-Buchsen an die Schnittstelle angeschlossen. Der Anschluss an das MRT erfolgt über einen speziellen Siemens-Stecker (ODU, Mühldorf am Inn, Deutschland).

	^{23}Na (16,8 MHz)	^1H (63,6 MHz)
C_{DC} in pF	4000	1000
L_{RF} in μH	18	4,7
$\lambda/4$ -Stück in pF/nH	C: 50,0 / L: 125	C: 189 / L: 472
Transmission TX \rightarrow RX in dB	-34,6	-26,4
Reflexion TX in dB	-32,8	-23,7
Reflexion RX in dB	-27,0	-25,8
Reflexion Spule in dB	-30,2	-23,4

Tabelle 3: Bauteile und Reflexions- und Transmissionsmesswerte der Sende-/Empfangsschalter für 16,8 und 63,6 MHz.

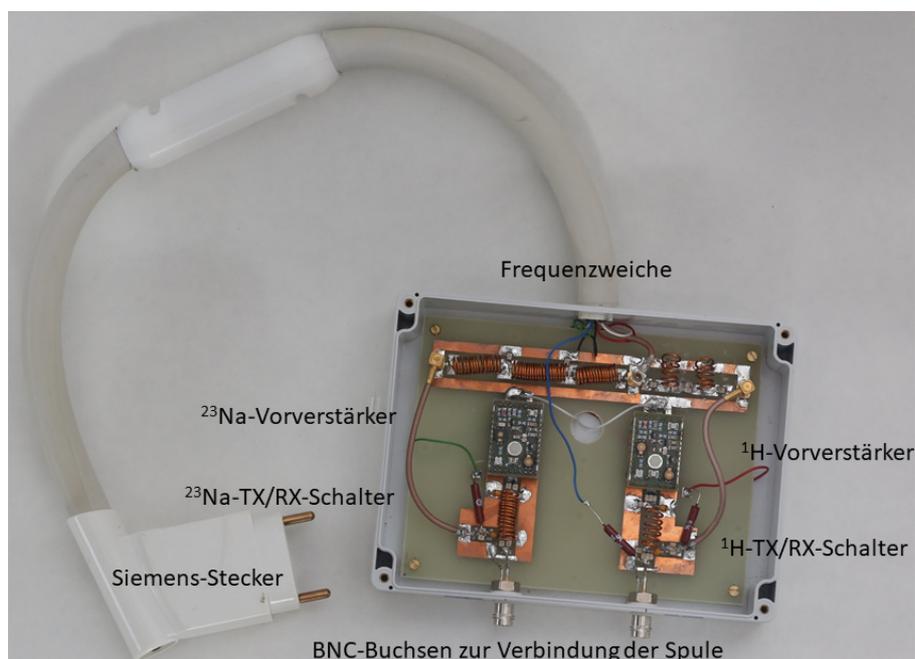


Abbildung 16: Foto der entwickelten Schnittstelle für eine doppelresonante Spule.

3.3.3 Quadraturhybrid

Für den Betrieb einer Quadraturspule wird ein Quadraturhybrid benötigt, der die phasen- und amplitudenrichtige Teilung und Rekombination im Sende- und Empfangsfall möglichst verlustarm bewerkstelligt. Abbildung 17 zeigt den Aufbau eines Quadraturhybrids. Dieser besteht aus einem Sende-, einem Empfangsanschluss und zwei Ein-/Ausgängen, die mit Leitungen der Länge $\lambda/4$ und Impedanzen Z_0 bzw. $Z_0/2^{1/2}$ verbunden sind. Die Leistung des Sendeanschlusses wird mit der gleichen Amplitude, aber mit einer relativen Phasenverschiebung von 90° auf die beiden Ausgänge verteilt. Der Empfangsanschluss ist isoliert. Dies wird aus Abbildung 17 ersichtlich. Die Phasenverschiebung vom Sende- zum Empfangsanschluss beträgt im Uhrzeigersinn 270° und im Gegenuhrzeigersinn 90° . Somit heben sich die Signale am Empfangsanschluss auf. Die Ausgänge 1 und 2 weisen einen relativen Phasenunterschied von 90° auf. Für den Empfangsfall gelten analoge Überlegungen. Aufgrund

der Symmetrie dieser Schaltung kann jeder Anschluss als Eingang verwendet werden. Die anderen Anschlüsse ergeben sich dann entsprechend.

Die $\lambda/4$ -Stücke können wieder durch diskrete Bauteile realisiert werden. Die Anzahl verlustbehafteter Induktivitäten lässt sich durch geschicktes Kombinieren von $\lambda/4$ -Stücken in Hoch- und Tiefpassbauweise reduzieren. Abbildung 17 zeigt eine Bauform mit nur zwei Induktivitäten, mit der die Quadraturhybride in dieser Arbeit aufgebaut wurden. Die Reflexions- und Transmissionskoeffizienten der Anschlüsse und die Phasenbeziehung der Ausgänge wurden bestimmt (Tabelle 4). Eine Transmission von -3,0 dB entspricht der idealen, verlustfreien Halbierung der Sende-/Empfangsleistung für die Transmission zu Kanal 1 und 2 (CH1/2). Die entwickelten Quadraturhybriden arbeiten sehr verlustarm und weisen eine hohe Isolation des Empfangsanschlusses im Sendefall auf. Die gewünschte Phasenbeziehung zwischen den Kanälen und niedrige Reflexionswerte werden ebenfalls erreicht. Abbildung 18 zeigt ein Foto der entwickelten Schnittstelle für eine doppelresonante Quadraturspule. Diese beinhaltet die Quadraturhybriden und Vorverstärker für ^1H und ^{23}Na und eine Frequenzweiche.

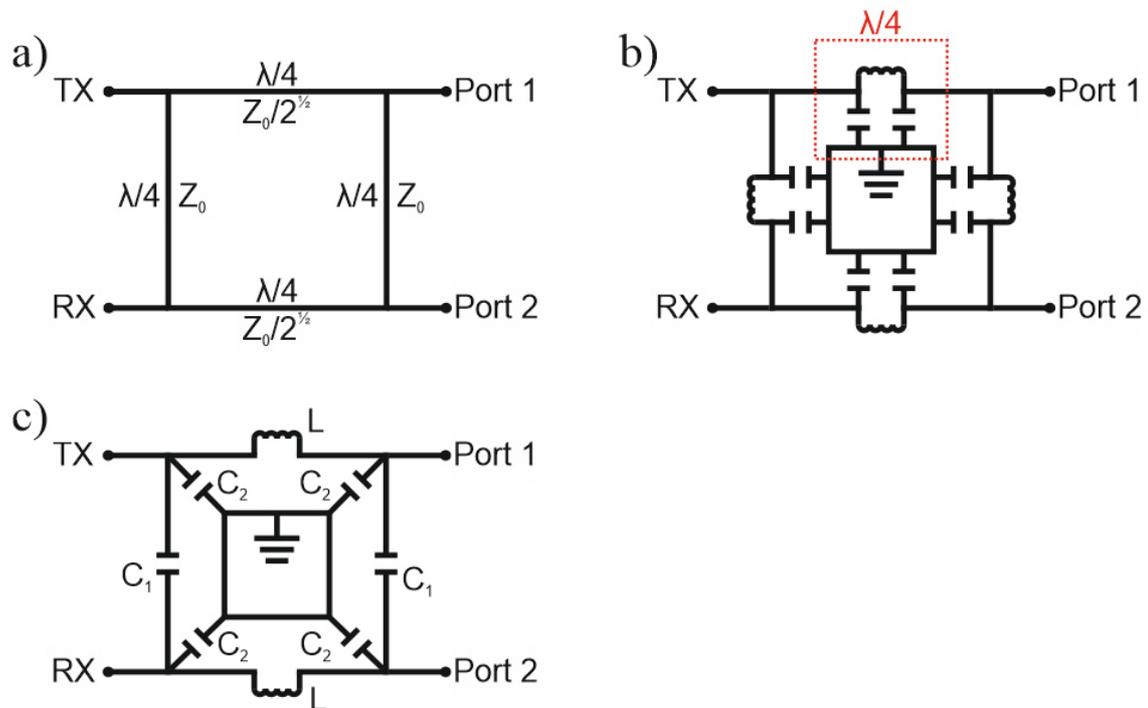


Abbildung 17: Theoretischer Aufbau und praktische Umsetzungen eines Quadraturhybrids.

- Schematischer Aufbau eines Quadraturhybrids mit den nötigen Impedanzen und elektrischen Längen.
- Umsetzung der Schaltung mit diskreten Kapazitäten und Induktivitäten.
- Optimierte Schaltung mit nur zwei verlustbehafteten Induktivitäten.

	^{23}Na -Quadraturhybrid (16,8 MHz)	^1H -Quadraturhybrid (63,6 MHz)
Kapazität in pF	C ₁ : 189,5/ C ₂ : 78,5	C ₁ : 50,1 / C ₂ : 20,7
Induktivität in nH	338,0	89,4
Transmission TX → RX in dB	- 34,2	-25,6
Transmission TX → CH1/2 in dB	-3,0 / -3,1	-3,2 / -3,2
Transmission CH1/2 → RX in dB	-3,1 / -3,0	-3,3 / -3,3
Reflexion TX/RX/CH1/2 in dB	< -26,5	< -24,2
Phasendifferenz RX/TX in Grad	89,6 / 90,1	90,8 / 89,9

Tabelle 4: Bauteile und Reflexions- und Transmissionsmesswerte der Quadraturhybriden für ^{23}Na und ^1H . RX bezeichnet hierbei den Empfangsanschluss, TX den Sendeanschluss und CH1/2 die Kanäle 1 und 2.

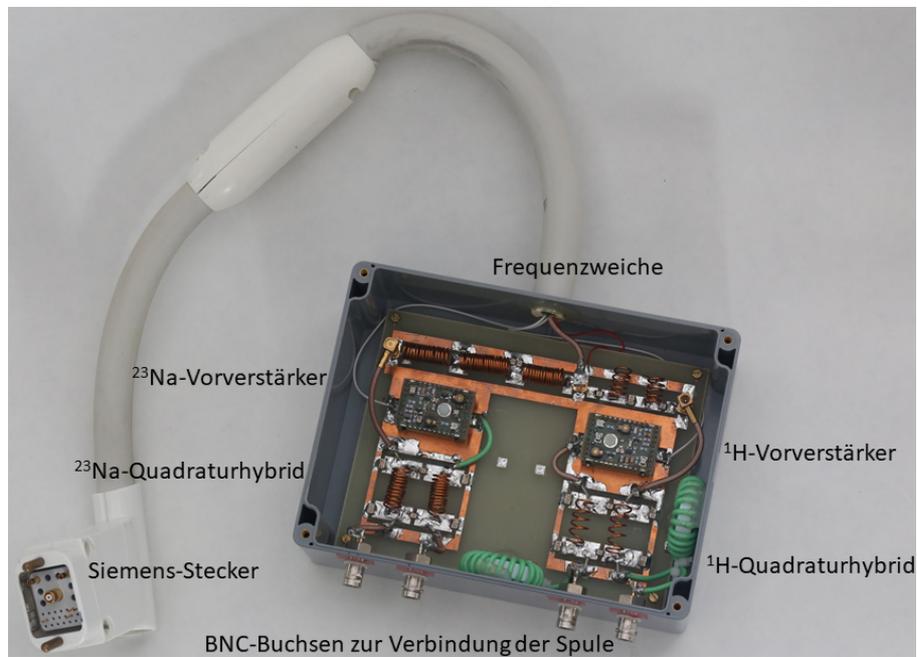


Abbildung 18: Foto der entwickelten Schnittstelle für eine doppelresonante Quadraturspule.

4 ^{23}Na -MRT

In diesem Kapitel soll zuerst ein Überblick über die Grundlagen der ^{23}Na -MRT gegeben werden. Hierzu werden die Rolle von ^{23}Na in der menschlichen Physiologie und die NMR-Eigenschaften von ^{23}Na betrachtet. In den darauf folgenden Kapiteln (4.2 bis 4.6) werden die eigenen Forschungsergebnisse präsentiert.

4.1 Grundlagen der ^{23}Na -MRT

4.1.1 Physiologische Grundlagen

4.1.1.1 Physiologische Bedeutung von ^{23}Na

Natrium ist eines der am häufigsten vorkommenden Kationen im menschlichen Körper und spielt bei einer Reihe von lebenswichtigen Körperfunktionen eine Rolle. Die MR-Natriumbildgebung kann daher Informationen zu Zellfunktionen und Gewebezustand liefern, die über reine Protonen-MRT nur indirekt oder gar nicht zugänglich sind. Somit werden komplementäre Daten zu den anatomischen Protonendaten bereitgestellt (Abbildung 19).

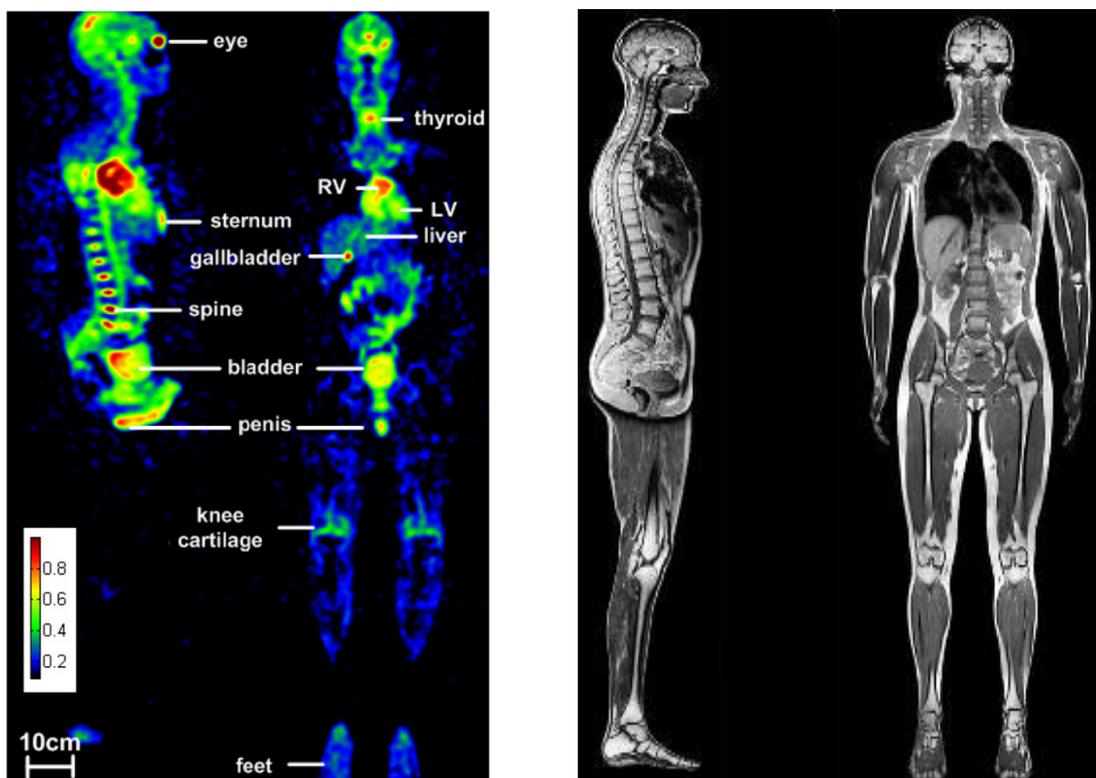


Abbildung 19: Qualitative ^{23}Na - und ^1H -MR-Bilder zweier Menschen in sagittaler und koronarer Richtung. Entnommen aus [52] und [53].

Auf zellulärer Ebene sorgt die Natrium-Kalium-Pumpe ($\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$) in der Zellmembran für die Aufrechterhaltung des Kalium- und Natriumkonzentrationsunterschieds zwischen intra- und extrazellulärem Raum und damit des Ruhemembranpotentials, das für die Erregbarkeit der Zelle notwendig ist. Dies wird erreicht, indem das $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ -Enzym unter Umwandlung des Energieträgers Adenosintriphosphat (ATP) in Adenosindiphosphat (ADP) drei Natriumionen aus der Zelle hinaus und zwei Kaliumionen hineintransportiert. Bei gesunden Zellen ist die intrazelluläre (5 - 15 mmol/l) deutlich kleiner als die extrazelluläre Natriumkonzentration (140 - 150 mmol/l). Bei der Kaliumkonzentration liegt ein umgekehrtes Verhältnis von 120 - 150 mmol/l zu 4 - 5 mmol/l vor. Die Natriumkonzentration ist somit ein sensitiver Indikator für den Stoffwechsellzustand und die Integrität von Zellmembranen.

Weitere medizinische Anwendungen für die Natriumbildgebung sind:

- Hirntumore und Schlaganfälle lassen sich mit ²³Na-MRT untersuchen, da es hier zu einer Verschiebung des Verhältnisses aus extra- zu intrazellulärem Volumen und damit zu einer Änderung der Natriumkonzentration kommt [54, 55].
- Bei Herzinfarkten kommt es zu einer erhöhten Natriumkonzentration, da im betroffenen Gewebe die intrazelluläre Natriumkonzentration durch Zelltod steigt und Ödeme auftreten [56, 57].
- Die Nieren regulieren den Elektrolyt- und Wasserhaushalt. Funktionsstörungen resultieren in Veränderungen der ²³Na-Konzentration [58, 59].
- Im Knorpelgewebe spielen Natriumionen ebenfalls eine tragende Rolle [60, 61]. Hier ist besonders der hyaline Knorpel, der u. a. in Gelenken zu finden ist, von großem medizinischem Interesse. Da dieser Gewebetyp im Kniegelenk in der vorliegenden Arbeit mit Natriumbildgebung untersucht wurde, folgt in Kapitel 4.1.1.2 eine ausführlichere Betrachtung der biologischen Hintergründe.

4.1.1.2 Physiologie des Kniegelenks und des Gelenkknorpels

Das Kniegelenk ist das größte Gelenk der Säugetiere [62-64]. Der knöcherne Gelenkkörper besteht aus Oberschenkelknochen (Femur), Schienbein (Tibia) und Kniescheibe (Patella). Das Kniegelenk ist aus zwei Einzelgelenken zusammengesetzt, dem Kniescheibengelenk aus Oberschenkelknochen und Kniescheibe und dem Kniekehlgelenk aus Oberschenkelknochen und Schienbeinkopf (Abbildung 20). Zwischen den bikonvexen Kontaktflächen des Oberschenkels, den Kondylen, und den leicht konkaven Kontaktflächen des Schienbeins besteht eine deutliche Inkongruenz, die durch die keilförmigen Menisken ausgeglichen wird. Diese vergrößern zudem auch die Kontaktfläche zwischen Ober- und Unterschenkel. Zahlreiche Bänder (Kreuzbänder, Seitenbänder, Patellasehne) und Muskeln stabilisieren das Gelenk. Die Schleimbeutel (Bursae) vermindern die Reibung der Sehnen.

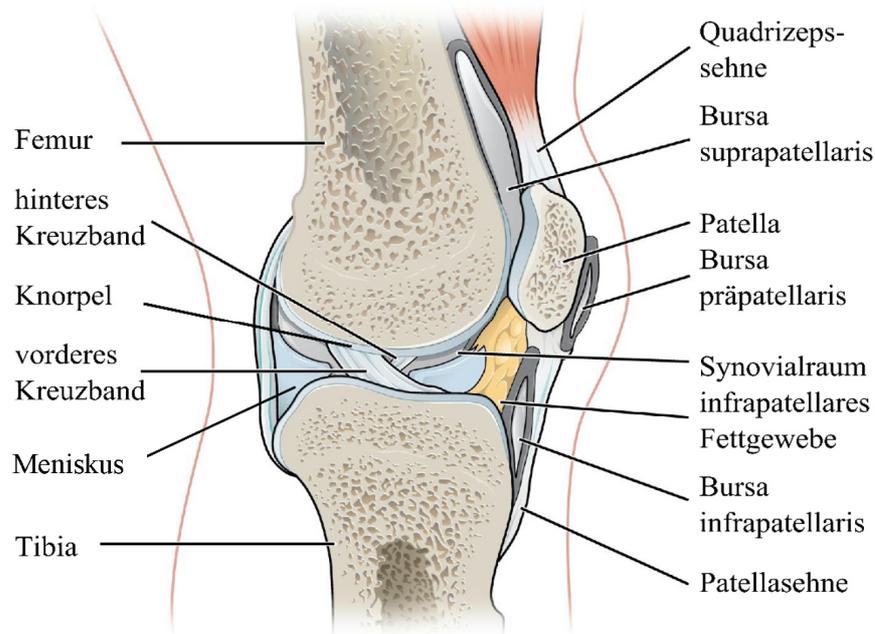


Abbildung 20: Schematischer Aufbau des Kniegelenks. Abbildung abgewandelt entnommen aus [65].

Die Gelenkflächen sind mit hyalinem Knorpel überzogen, der die Druckkräfte verteilt. Da die Druckkräfte den Blutdruck deutlich übersteigen, ist der Knorpel nicht mit einem Gefäßsystem durchzogen, denn es könnte kein Stoffaustausch gegen den Gewebedruck erzeugt werden. Die Versorgung des Knorpels erfolgt stattdessen über die Synovialflüssigkeit, die von der Gelenkkapsel gebildet wird. Die Kniebewegung lässt sich als Roll- und Gleitbewegung beschreiben, die aufgrund der zahlreichen beteiligten Muskeln, Sehnen und Knochen außerordentlich komplex ist. Auf eine detaillierte Beschreibung wird daher an dieser Stelle verzichtet, da sie für die vorliegende Arbeit nicht relevant ist. Hyaliner Gelenkknorpel ist ein druck- und biegungselastisches Stützgewebe, das die reibungsfreie Bewegung des Gelenks ermöglicht und bei Belastung Stöße absorbiert. Knorpel besteht aus einer extrazellularen Matrix (EZM), die von spezialisierten Zellen, den Chondrozyten, laufend remodeliert wird (Abbildung 21a). Die wichtigsten Bestandteile der EZM sind Wasser (65 - 80 %), Kollagen (15 - 20 %) und Proteoglykane (3 - 10 %) [66, 67].

Proteoglykane sind komplexe Makromoleküle, die aus Proteinen und Polysacchariden bestehen. Diese sind typischerweise aus einem Proteinkern aufgebaut, an den Glykosaminoglykane (GAG) büstenförmig angeheftet sind. Die Proteoglykane wiederum sind an Hyaluronsäuresträngen angeheftet. Negativ geladene Karboxyl- und Sulfatgruppen der GAG-Moleküle erzeugen eine negative Ladung, die freie Kationen, wie Na^+ , anziehen, die wiederum durch osmotischen Druck Wassermoleküle anziehen. Diese elektrostatischen und osmotischen Kräfte sind für die mechanische Belastbarkeit des Knorpels verantwortlich. Die negative Ladung der EZM wird auch als Fixed Charge Density (FCD) bezeichnet [68]. Die Aufgabe des Kollagens ist es die Proteoglykane in der EZM zu fixieren und so ihr Auseinanderstreben zu verhindern.

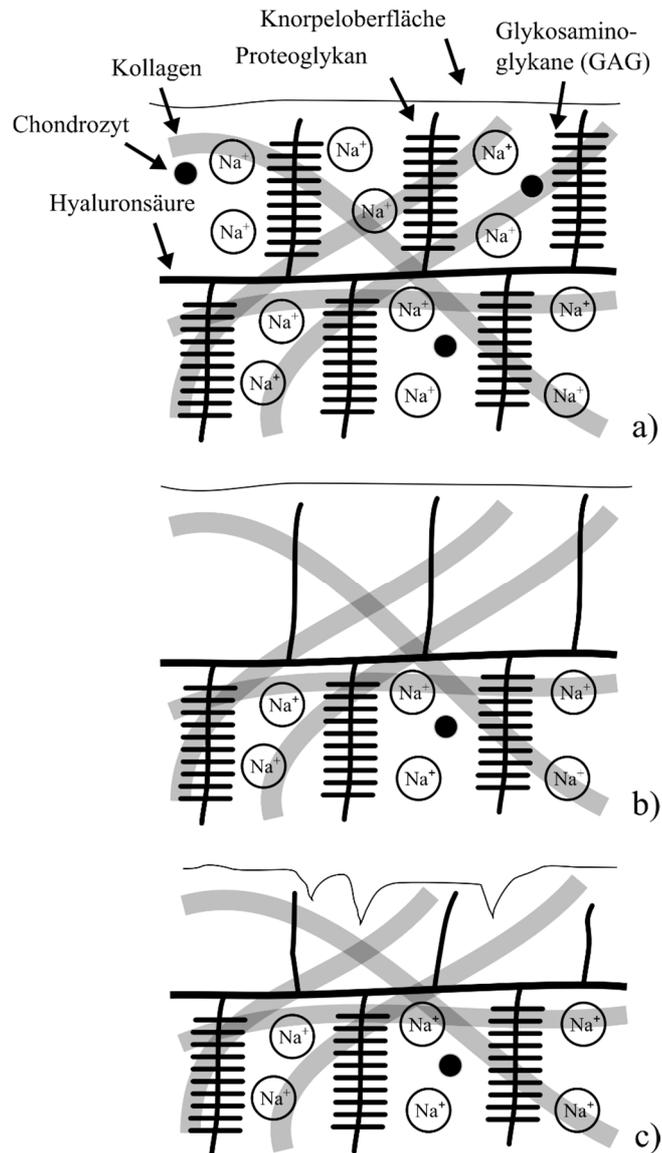


Abbildung 21: Schematischer Aufbau der extrazellulären Matrix des Knorpels (a) und ihrer fortschreitenden Degeneration während einer Arthrose (b und c). Abbildung abgewandelt übernommen aus [69].

4.1.1.3 Arthrose des Kniegelenks

Die Gefäßarmut und die hohe mechanische Belastung des Knorpels begünstigen degenerative Prozesse. So ist die weltweit häufigste Gelenkerkrankung die Arthrose (Gelenkverschleiß), die in der anglo-amerikanischen Fachliteratur als Osteoarthritis (OA) bezeichnet wird [70]. Etwa zwei Drittel der Menschen über 65 Jahren sind von Arthrose betroffen [71]. In Deutschland leiden etwa 5 Millionen Menschen unter Arthrose-Symptomen [72]. Hieraus resultieren jährlich enorme Kosten für das deutsche Gesundheitssystem (7,6 Milliarden Euro im Jahr 2008) [73].

Ursachen für die Arthrose können unter anderem übermäßige Belastung durch Übergewicht, Fehlstellungen der Gelenke oder Knochenerkrankungen wie Osteoporose sein.

Zu Beginn einer Arthrose kommt es zu einer Verminderung von PGs und GAGs (Abbildung 21b). Die Knorpeloberfläche ist hier noch intakt. Erst bei einer fortgeschrittenen Arthrose zeigen sich Veränderungen der Knorpeloberfläche und es kommt zu einem Volumenverlust des Knorpels (Abbildung 21c). Im Endstadium der Arthrose ist der Knorpel stellenweise gänzlich abgenutzt und es kommt zu Abnutzung und Veränderungen des Knochens.

Da sich die Arthrose über Jahre symptomlos entwickelt und erst in späteren Stadien mittels Röntgenbildern durch Beschädigungen der Knorpeloberfläche und Verschmälerung des Gelenkspalts nachweisbar ist, besteht großes Interesse an Bildgebungsverfahren, die eine frühzeitige Diagnose erlauben.

Ein vielversprechendes Verfahren stellt die Natrium-MRT dar⁴ – da wie in Kapitel 4.1.1.2 erläutert – ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl der PGs/GAGs und der Natriumkonzentration im Knorpel besteht [74, 75, 60]. Somit lassen sich mittels einer quantitativen Messung der Natriumkonzentration Rückschlüsse auf den Zustand des Knorpels ziehen, bevor sich morphologische Änderungen des Knorpels zeigen. Gegenmaßnahmen, wie Physiotherapie, könnten so frühzeitig und gezielt eingeleitet werden.

4.1.2 NMR-Eigenschaften von ²³Na

²³Na ist das einzige natürlich vorkommende Natrium-Isotop und verfügt über einen Kernspin von $I = 3/2$ [76]. Sein gyromagnetisches Verhältnis ist um den Faktor 3,8 geringer als das des Protons und beträgt 11,26 MHz/T. Hieraus folgt nach Gleichung (2.19) eine relative Sensitivität von nur 9 % bezüglich des ¹H-Kerns. Atomkerne mit Kernspin $> 1/2$ besitzen neben dem magnetischen Dipolmoment ein elektrisches Quadrupolmoment, das aus der nicht-kugelsymmetrischen Ladungsverteilung des Kerns resultiert. Das Quadrupolmoment wechselwirkt mit elektrischen Feldgradienten benachbarter Kerne und Moleküle. Die Wechselwirkungsstärke der Quadrupolkopplung liegt in der Größenordnung von 10^6 bis 10^8 s⁻¹, die magnetische Dipol-Dipol-Wechselwirkung hingegen im Bereich von 10^4 bis 10^5 s⁻¹ [77, 78]. Daher dominiert die Quadrupolwechselwirkung das Relaxationsverhalten und führt i. A. zu deutlich niedrigeren Relaxationszeiten als bei Kernen mit $I = 1/2$ [77].

Aufgrund thermischer Bewegungen werden die vier Zeeman-Energieniveaus durch zeitlich veränderliche elektrische Feldgradienten moduliert. Die Quadrupolkorrektur der Energie kann als Störungsterm der Zeeman-Energie aufgefasst und berechnet werden. Nach quantenmechanischer Störungsrechnung erster Ordnung ergibt sich für die Quadrupol-Energie [79]:

$$E_Q = \hbar\omega_Q \quad (4.1)$$

⁴ Weitere MRT-Verfahren, die zur frühzeitigen Erkennung der Arthrose eingesetzt werden können, werden in Kapitel 4.5 diskutiert.

mit der Quadrupolfrequenz

$$\omega_Q = \frac{1}{2}\pi C(3\cos^2\theta_Q - 1) \quad (4.2)$$

und der Quadrupolkopplungskonstanten

$$C = \frac{e^2qQ}{h} \quad (4.3)$$

Hierbei sind θ_Q der Winkel zwischen der Hauptachse des elektrischen Feldgradienten und dem Magnetfeld B_0 , e die Elementarladung, q der Feldgradient und Q das Quadrupolmoment ($Q_{23Na} = 10,4 \cdot 10^{-28}$).

Die Quadrupolfrequenz ω_Q hängt somit von der Stärke und der Orientierung der elektrischen Feldgradienten zum Hauptmagnetfeld B_0 ab [77].

Die longitudinale und transversale Relaxation eines Atomkerns mit halbzahligem Kernspin I lässt sich mit $I + 1/2$ Exponentialfunktionen beschreiben [80]. Für Natrium liegt somit eine biexponentielle Relaxation vor.

Die Relaxation kann mit der Korrelationsfunktion $K(t)$ beschrieben werden:

$$K(t) = K(0)e^{-\frac{|t|}{\tau_c}} \quad (4.4)$$

Die Korrelationszeit τ_c ist ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der die Felder fluktuieren. Eine hohe Korrelationszeit entspricht langsamen Feldänderungen [81]. Die Fouriertransformierte der Korrelation ist die spektrale Dichte $J(\omega)$. Sie gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit das Feld die Resonanzfrequenz ω besitzt [77]:

$$J(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} K(\tau)e^{-2\pi i\omega\tau} d\tau \quad (4.5)$$

$$J(\omega) = \frac{2\tau_c}{1 + (\omega\tau_c)^2} \quad (4.6)$$

Eine Herleitung der Relaxationszeiten für einen Spin- $3/2$ -Kern findet sich in [82]. Die äußeren Komponenten zerfallen mit der Rate R_1 und die innere Komponente zerfällt mit der Rate R_2 :

$$R_1 = -C(J_0 + J_1) \quad (4.7)$$

$$R_2 = -C(J_1 + J_2) \quad (4.8)$$

mit der spektralen Dichtefunktion

$$J_n = \frac{2\tau_c}{1 + (n\omega_0\tau_c)^2} \quad (4.9)$$

Die transversale Relaxation ist somit biexponentiell mit der kurzen Komponente $T_{2,kurz}$ und der langen Komponente $T_{2,lang}$:

$$T_{2,kurz} = \left| \frac{1}{R_1} \right| = \frac{1}{2\tau_c C \frac{1}{1 + (\omega_0\tau_c)^2}} \quad (4.10)$$

$$T_{2,lang} = \left| \frac{1}{R_2} \right| = \frac{1}{2\tau_c C \left(\frac{1}{1 + (\omega_0\tau_c)^2} + \frac{1}{1 + (2\omega_0\tau_c)^2} \right)} \quad (4.11)$$

Die longitudinale Relaxation ist ebenfalls biexponentiell mit einer kurzen Komponente $T_{1,kurz}$ und der langen Komponente $T_{1,lang}$:

$$T_{1,kurz} = \frac{1 + (\omega_0\tau_c)^2}{4\tau_c C} \quad (4.12)$$

$$T_{1,lang} = \frac{1 + (2\omega_0\tau_c)^2}{4\tau_c C} \quad (4.13)$$

In der Praxis lässt sich meist nur die biexponentielle transversale Relaxation beobachten, da der Unterschied zwischen $T_{1,kurz}$ und $T_{1,lang}$ zu gering ist [77].

Abhängig von der Umgebung des Spin- $3/2$ -Systems ändern sich die Energieniveaus und Relaxationsraten und damit die messbaren NMR-Spektren [83]. Man unterscheidet zwischen vier Arten von Spektren [83], die anhand der Korrelationszeit τ_c und der Quadrupolfrequenz ω_Q charakterisiert werden können (Abbildung 22):

1. Extrem schmales Spektrum (Typ D): $\omega_0\tau_c \ll 1$

In einem System mit schneller Bewegung, wie einer Flüssigkeit, laufen die Fluktuationen der elektrischen Feldgradienten auf einer Zeitskala ab, die deutlich unter der Larmorperiode liegt. Die Quadrupolwechselwirkung mittelt sich heraus und es findet somit keine Verschiebung der Energieniveaus statt. Die vier Energieniveaus sind äquidistant und das ²³Na-Spektrum besteht nur aus einer Resonanzlinie. T_1 und T_2 sind monoexponentiell. Solche Spektren ergeben sich für in Wasser gelöstes NaCl oder *in vivo* z. B. für Synovial- und Cerebrospinalflüssigkeit [77].

2. Homogenes, biexponentielles Spektrum (Typ C): $\omega_0\tau_C > 1$ und $\omega_Q\tau_C \ll 1$

Im Intra- und Extrazellularraum ist die Beweglichkeit der Natriumionen durch Makromoleküle eingeschränkt. Dies führt zu einer Erhöhung von τ_C und damit zu einer zeitlichen Variation der Energieniveaus. Die mittlere Quadrupolwechselwirkung ist weiterhin Null. Die gemessene Resonanzlinie stellt eine Überlagerung der Resonanzlinien des inneren und der beiden breiteren, äußeren Resonanzlinien dar. Die beiden äußeren Übergänge steuern jeweils 30 % und der innere Übergang 40 % zum Gesamtsignal bei [1]. T_1 und T_2 sind nun biexponentiell mit einer kurzen und einer langen Komponente. Experimentell lassen sich meist nur die T_2 -Komponenten $T_2^*_{\text{kurz}}$ und $T_2^*_{\text{lang}}$ trennen. Der Ursprung der biexponentiellen Relaxation kann durch die schnellere Relaxation der äußeren Übergänge gegenüber dem inneren Übergang verstanden werden, da diese größeren Fluktuationen von instantanen Quadrupolwechselwirkungen ausgesetzt sind [84]. Typ-C-Spektren sind typisch für biologisches Gewebe.

3./4. Inhomogenes Pulverspektrum (Typ B) und kristallartiges Spektrum (Typ A): $\omega_0\tau_C \gg 1$ und $\omega_Q\tau_C \gg 1$

Für $\omega_0\tau_C \gg 1$ und $\omega_Q\tau_C \gg 1$ ist das zeitliche Mittel der Quadrupolwechselwirkung ungleich Null. Für eine ungeordnete Probe (z. B. ein Pulver) tritt ein Typ-B-Spektrum auf. Durch die unterschiedliche Verteilung der elektrischen Feldgradienten treten unterschiedlich große Quadrupolaufspaltungen auf. Die beiden äußeren Linien treten daher an verschiedenen Stellen auf und bilden einen Untergrund. Ist die Probe makroskopisch anisotrop, entsteht ein Typ-A-Spektrum. Die statische Quadrupolwechselwirkung bewirkt nun eine Verschiebung der Energieniveaus um $\pm\omega_Q$. Das Spektrum besteht nun aus drei scharfen Linien der drei Übergänge [77, 85].

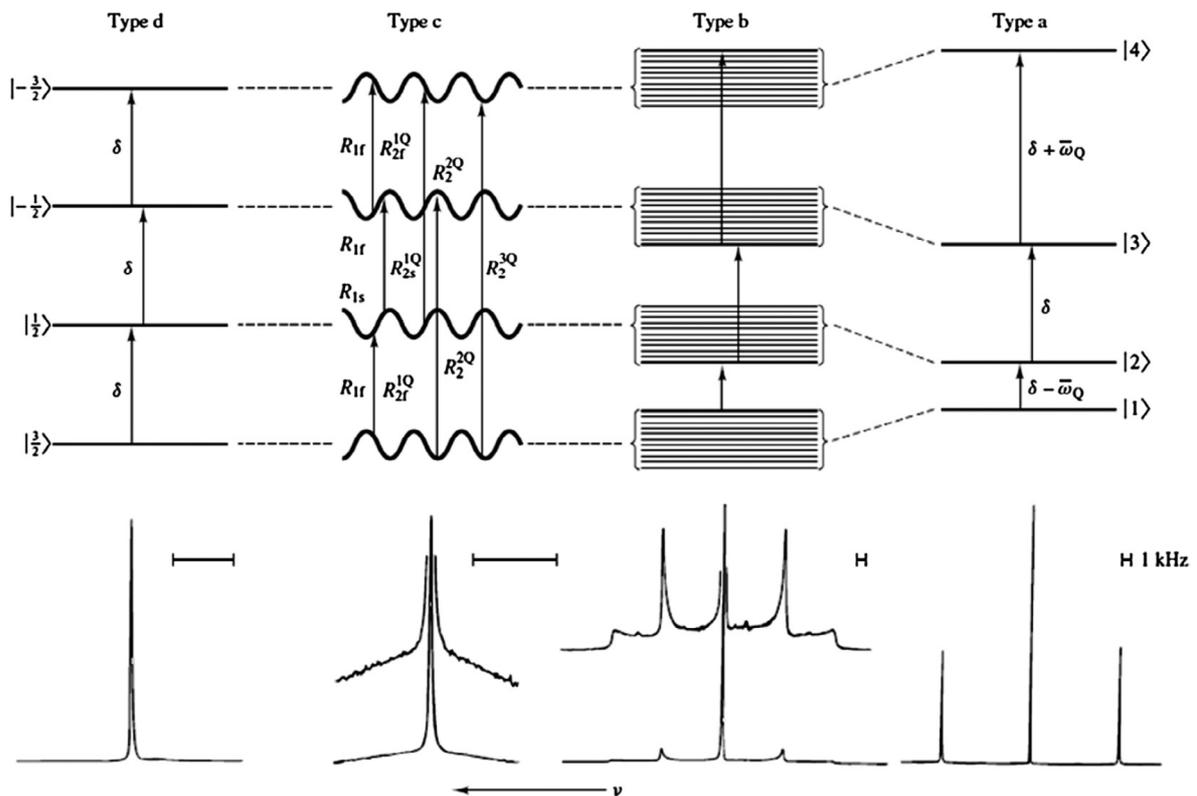


Abbildung 22: Energiediagramme und Spektren für isolierte $I = 3/2$ Systeme. Entnommen aus [83].

Typ-D-Spektrum: NaCl in H_2O

Typ-C-Spektrum: Na^+ in wässriger Lösung mit hoher Mizellen-Konzentration (Gramicidin)

Typ-B-Spektrum: Na^+ in wässriger Suspension von unorientierten Dodecylsulfat-Mizellen

Typ-A-Spektrum: Na^+ in wässriger Suspension von orientierten Dodecylsulfat-Mizellen

Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Konzentrationen und Relaxationszeiten von ^{23}Na im menschlichen Gewebe. Die Relaxationszeiten sind deutlich kürzer als jene, die typischerweise in der Protonenbildung vorliegen. Die Natriumkonzentrationen liegen etwa um einen Faktor 1000 unter der Wasserstoffkonzentration im Gewebe. Zusammen mit der niedrigeren relativen Sensitivität von ^{23}Na liegt *in vivo* ungefähr eine 10.000-fach niedrigere Sensitivität als bei ^1H vor.

Gewebe	$[\text{Na}^+]$ in mmol/l	T_1 in ms	T_2^* kurz in ms	T_2^* lang in ms
Weißes Gehirn	20-60	15-35	0,8-3	15-30
Graues Gehirn	30-70	15-35	0,8-3	15-30
Cerebrospinalflüssigkeit	140-150	50-55	-	55-65
Knorpel	250-350	15-25	0,5-2,5	10-30
Blut	140-150	20-40	2-3	12-20
Muskel	15-30	12-25	1,5-2,5	15-30

Tabelle 5: Übersicht über die Konzentrationen und Relaxationszeiten von ^{23}Na im menschlichen Gewebe. Die Werte wurden aus [84] entnommen.

4.1.3 Quantifizierung der Natriumkonzentration

Unter Quantifizierung der Natriumkonzentration versteht man in der MRT die Angabe der Stoffmenge an Natrium pro Volumeneinheit. Hier hat sich die Einheit mmol/l etabliert. Die Quantifizierung ist in der MRT ein komplexer Prozess, da zahlreiche Einflussgrößen auf das MR-Signal beachtet werden müssen. Insbesondere ist die Quantifizierung von einer relativen oder gewichteten Darstellung des MR-Bildes zu unterscheiden, die keine echte Quantifizierung darstellen. Im Folgenden soll der Weg von einem Natrium-MR-Bild zu einer quantitativen Konzentrationskarte skizziert werden.

Für eine Quantifizierung der Natriumkonzentration direkt aus dem Messsignal wäre eine genaue Charakterisierung der Empfangskette und aller Wechselwirkungen zwischen Spule, Probe und Magnetfeld notwendig. Da dies, wenn überhaupt, nur mit sehr großem Aufwand möglich ist, kommt in der MRT meist eine Referenz mit bekannter Natriumkonzentration $[\text{Na}^+]_{\text{Referenz}}$ zum Einsatz. Diese Referenz wird zusammen mit dem Messobjekt orts aufgelöst gemessen. Das Signal des Messobjekts $S_{\text{Messobjekt}}$ kann dann mit dem Signal der Referenz S_{Referenz} verglichen werden und die Natriumkonzentration des Messobjekts $[\text{Na}^+]_{\text{Messobjekt}}$ bestimmt werden:

$$[\text{Na}^+]_{\text{Messobjekt}} = \frac{S_{\text{Messobjekt}}}{S_{\text{Referenz}}} \cdot [\text{Na}^+]_{\text{Referenz}} \quad (4.14)$$

Eine genaue Kenntnis der Empfangskette ist somit nicht notwendig, da Messobjekt und Referenz allen Einflussfaktoren gleichermaßen unterliegen.

Die Fehleranfälligkeit der Quantifizierung kann reduziert werden, wenn Referenzen unterschiedlicher, bekannter Konzentration zum Einsatz kommen und anschließend mittels eines linearen Fits der Form

$$S_{\text{Referenzen}} = m \cdot [\text{Na}^+]_{\text{Referenzen}} + t \quad (4.15)$$

eine Kalibrationskurve erzeugt wird. Hierbei sind $S_{\text{Referenzen}}$ die gemessenen Signalintensitäten der Referenzen, $[\text{Na}^+]$ die dazugehörigen Natriumkonzentrationen, m der Skalierungsfaktor und t der Offset der Signalintensität durch das Rauschen. Anhand dieser Kalibrationskurve ist dann eine Umrechnung von Signalintensität zu Natriumkonzentration für das Messobjekt möglich. Der gemessenen Signalintensität $S_{\text{Messobjekt}}$ entspricht nach Gleichung (4.15) eine Natriumkonzentration von:

$$[\text{Na}^+]_{\text{Messobjekt}} = \frac{S_{\text{Messobjekt}} - t}{m} \quad (4.16)$$

Abbildung 23 veranschaulicht dieses Vorgehen an einem sagittalem ^{23}Na -MR-Bild eines Knies. Der Knorpel und die Referenzen zeigen eine hohe Signalintensität. Durch Zeichnen von ROIs (englisch: regions of interest) in den Referenzen und im Rauschen wird eine Kalibrationskurve erzeugt, mit der dann eine Reskalierung des ^{23}Na -Bildes zu einer Natriumkonzentrationskarte erfolgt.

Bei der ^{23}Na -Quantifizierung von Knorpel muss noch eine Besonderheit beachtet werden: Da sich die ^{23}Na -Ionen fast ausschließlich in nur ca. 75 % des Knorpelvolumens, nämlich dem extrazellulären

Wasser (siehe Kapitel 4.1.1.2), aufhalten, hat es sich in der Literatur etabliert, die Natriumkonzentrationskarten durch 0,75 zu dividieren, um die wirkliche Natriumkonzentration im Knorpel zu ermitteln [86-88]. Daher erscheinen die Werte für die Natriumkonzentration der Referenzen in der Konzentrationskarte (Abbildung 23) zu hoch.

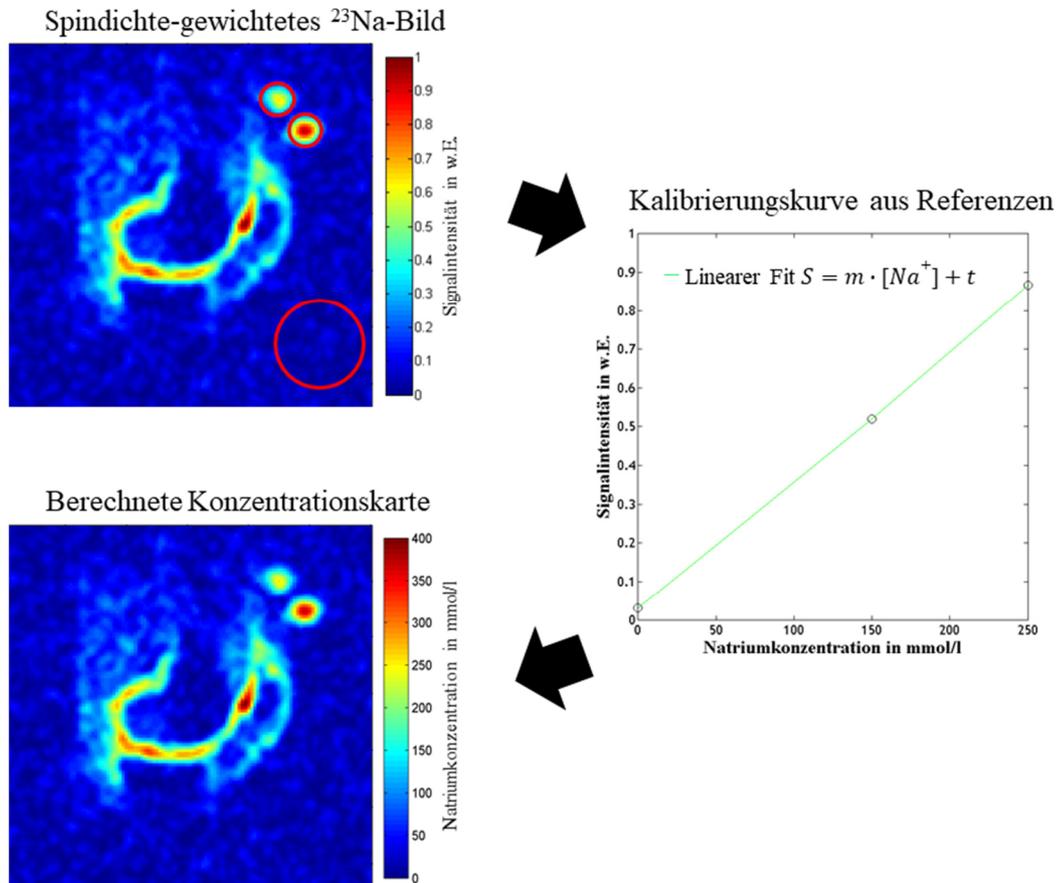


Abbildung 23: Ablauf der Quantifizierung der Natriumkonzentration im Knorpel mittels Referenzen mit bekannter Natriumkonzentration.

Bei diesem Vorgehen sind jedoch einige Voraussetzungen zu beachten: Referenz und Messobjekt müssen im sensitiven Bereich der Spule und im Gesichtsfeld (FOV, englisch: *field of view*) der Messsequenz liegen. Das B_1 -Feld der Spule muss über diesen Bereich homogen sein, denn Signalintensitätsunterschiede, die durch ein ungleichmäßiges B_1 -Feld verursacht werden, würden als Konzentrationsunterschiede fehlinterpretiert. Weiterhin müssen die Messdaten eine Spindichtewichtung aufweisen ($\text{TE} \ll T_2^*$, $\text{TR} > 5 T_1$).

Dies ist in der Praxis jedoch nur selten realisierbar, da eine sehr kurze Echozeit nicht mit allen Sequenzen und der vorhandenen Scannerhardware möglich ist. Eine hohe Repetitionszeit senkt die SNR-Effizienz und ist daher aufgrund des niedrigen SNR in der Natriumbildgebung nachteilig. Liegt bei der Messung eine T_1/T_2^* -Wichtung vor, müssen die Relaxationszeiten des Messobjekts und der Referenz bei der Berechnung der Natriumkonzentration berücksichtigt werden. Die Korrekturen können klein gehalten werden, indem dem Gewebe relaxationszeitangepasste Referenzen verwendet werden. Vor allem bei der Verwendung von Oberflächenspulen kann das B_1 -Feld nicht als homogen angenommen und auch dieser Einfluss auf die Signalintensität muss korrigiert werden. Die bezüglich

Relaxationszeiten und B_1 -Inhomogenität korrigierte Signalintensität S_{kor} lässt sich aus der unkorrigierten Signalintensität S_{unkorr} wie folgt voxelweise berechnen:

$$S_{\text{kor}} = \frac{S_{\text{unkorr}} \cdot \beta}{\alpha} \quad (4.17)$$

mit

$$\beta = \frac{1 - \cos(\alpha) \cdot e^{-TR/T_1}}{\sin(\alpha) \cdot (1 - e^{-TR/T_1}) \cdot e^{-\frac{TE}{T_2^*}}} \quad (4.18)$$

Dabei sind die jeweiligen T_1 - und T_2^* -Werte des Messobjekts bzw. der Referenz und der jeweilige Flipwinkel α für jeden Voxel einzusetzen.

Der Faktor $1/\alpha$ berücksichtigt die Sensitivität im Empfangsfall, die nach dem Reziprozitätsprinzip (Kapitel 2.1.4) der Flipwinkelverteilung entspricht. Der Faktor β beschreibt die Abhängigkeiten der Signalintensität gemäß der Signalgleichung des Gradientenechos (2.29). $\frac{\beta}{\alpha}$ wird auch als Korrekturkarte bezeichnet.

Da das Aufnehmen von ^{23}Na -Relaxationszeitkarten *in vivo* in der Praxis aus Zeit- bzw. SNR-Gründen meist nicht möglich ist, werden für die Relaxationszeiten von Messobjekt und Referenz jeweils zuvor bestimmte Durchschnittswerte verwendet [89, 61, 86, 87]. Dies reduziert die Genauigkeit der Korrektur jedoch nur geringfügig, da sich die Relaxationszeiten für einen Gewebetyp meist in einem sehr begrenzten Bereich bewegen.

Auch die *in-vivo*-Aufnahme einer B_1 -Karte stellt ein Zeit- bzw. SNR-Problem dar. Daher wird, wenn überhaupt, meist nur eine B_1 -Karte an einem homogenen Phantom aufgenommen und diese dann zur nachträglichen Korrektur der *in-vivo*-Daten verwendet [61, 58].

In Kapitel 4.3 wird eine in dieser Arbeit entwickelte B_1 -Korrekturmethode vorgestellt, die an dieser Problematik ansetzt.

4.2 $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ -Birdcage-Resonatoren für die MR-Bildgebung am menschlichen Knie

4.2.1 Einleitung

Obwohl gezeigt wurde, dass die Natriumkonzentration stark mit der GAG-Konzentration korreliert und damit ein vielversprechender Marker für die frühzeitige Diagnose von Arthrose ist, konnte sich die Natriumbildgebung bisher nicht im klinischen Alltag etablieren. Dies ist auf die niedrige Sensitivität von ^{23}Na , die geringe *in-vivo*-Konzentration, kurze Relaxationszeiten und die Notwendigkeit von X-Kern-kompatibler Scanner-Hardware und HF-Spulen zurückzuführen. Besonders bei niedrigen Feldstärken kommt der HF-Spule eine besondere Bedeutung zu, um ein ausreichendes SNR zu erzielen. Doppelresonante Spulen liefern Natriumbilder und anatomische ^1H -Hintergrundbilder, ohne das Messsubjekt zu bewegen und vermeiden so Ko-Registrierungsfehler. Weiterhin kann mit dem ^1H -Kanal effizient B_0 -Shimming betrieben werden. Die Entwicklung solcher doppelresonanten Spulen ist anspruchsvoll, denn der zusätzliche ^1H -Kanal soll einerseits eine ausreichende Sensitivität und Feldhomogenität aufweisen, um die genannten Aufgaben effizient erfüllen zu können, andererseits jedoch darf dies nicht zu Lasten des X-Kern-Kanals gehen. In dieser Arbeit wurden daher optimierte Volumenspulen entwickelt, um bei einer klinischen Feldstärke von 1,5 T ^{23}Na - und ^1H -Bildgebung am menschlichen Knieknorpel betreiben zu können.

Aufgrund der Anatomie des menschlichen Beins eignet sich der Birdcage mit seinem zylindrischen Aufbau für MR-Untersuchungen am Knie. Mögliche Designs für den Aufbau eines doppelresonanten Birdcage-Resonators wurden in Kapitel 3.2.4 aufgezählt: Filter oder Parallelschwingkreise in den Birdcage-Beinen, konzentrische Birdcage-Resonatoren, der Vier-Ring-Birdcage und der Alternating-Rungs-Birdcage. Alle Designs haben ihre spezifischen Stärken und Schwächen bezüglich B_1 -Feld-Homogenität, Sensitivität und geometrischen Anforderungen. Der Einsatz von Parallelschwingkreisen oder Filtern in der Birdcage-Struktur ist meist mühsam und führt zu zusätzlichen Verlusten, die bei der X-Kern-Frequenz inakzeptabel sind. Für den Aufbau zweier doppelresonanter $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ -Volumenspulen für das menschliche Knie wurden die Four-Ring- (FRB) (Kapitel 3.2.4.4) und Alternating-Rungs-Konfiguration (ARB) (Kapitel 3.2.4.2) gewählt. Diese Konfigurationen lassen sich in einer Struktur ohne zusätzliche Induktivitäten, die die Sensitivität bei der niedrigen Frequenz verschlechtern, aufbauen. Zudem lassen sich beide Spulen bei beiden Frequenzen gleichzeitig in Quadratur betreiben. Somit ist bei beiden Spulen gewährleistet, dass die ^{23}Na -Sensitivität gegenüber einer monoresonanten Quadraturspule nicht wesentlich vermindert ist. Dies ist insbesondere bei der niedrigen Feldstärke von 1,5 T und dem daraus resultierenden niedrigen intrinsischen SNR bei ^{23}Na erstrebenswert.

Die beiden Birdcage-Resonatoren wurden für die Anwendung am Knie optimiert und anschließend mittels Netzwerk-Analysator und MRT charakterisiert und verglichen. Die Ergebnisse wurden in [90] veröffentlicht.

4.2.2 Materialien und Methoden

Die Volumenspulen wurden für einen klinischen 1,5 T Ganzkörper-MRT (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) entwickelt. Für den Innendurchmesser der Spulen wurden 18 cm gewählt. Dies ermöglicht ein bequemes Anlegen der Spulen am menschlichen Knie. Einige kommerziell erhältliche Spulen [91] lassen sich in zwei Hälften teilen, um die Spule noch einfacher anlegen zu können. Dadurch erhöht sich jedoch die Komplexität der Spule wegen der zusätzlichen Bauteile und Stecker, die außerdem zu Verlusten und Asymmetrien führen können. Daher wurden die Spulen hier mit nicht-teilbaren Gehäusen aufgebaut. Zum Anlegen muss der Proband somit das Fußgelenk leicht strecken. Dies stellt jedoch in der Regel kein Problem dar.

Für die Leiterstrukturen der Birdcage-Resonatoren wurde selbstklebendes Kupferband verwendet. Konzentrische Hochfrequenz-Abschirmungen aus Kupferfolie wurden auf Zylindern mit 24 cm Durchmesser befestigt. Die Abschirmungen reduzieren Strahlungsverluste und Wechselwirkungen der Spule mit der Scannerbohrung und -elektronik. Zudem werden durch die Abschirmungen Einfaltungen bei der Bildgebung verhindert, die durch Signal des anderen Beins entstehen könnten.

Für das Tunen und Matchen der Spulen wurden nicht-magnetische Keramik Kondensatoren (TEMEX Ceramics, Pessac, Frankreich) und Luftrohrtrimmer (Voltronics, Denville, USA) verwendet.

Four-Ring-Birdcage-Resonator (FRB)

Der 1,5 T $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ Four-Ring-Birdcage besteht aus drei verbundenen Tiefpass-Birdcage-Resonatoren mit jeweils 16 Beinen (Abbildung 24). Die Tiefpassbauweise wurde gewählt, da sich so bei 1,5 T niedrigere und damit einfacher handhabbare Kapazitätswerte ergeben als bei einem Hochpass-Birdcage. Der innere Birdcage wird mit den Kondensatoren C_{low} auf die ^{23}Na -Resonanzfrequenz von 16,8 MHz abgestimmt. Die beiden äußeren Resonatoren ergeben zusammen eine homogene ^1H -Mode, deren Frequenz mit den Kondensatoren C_{high} auf 63,6 MHz eingestellt wird. Ein möglicher Nachteil der FRB-Bauweise ist die axiale Verlängerung des Resonators, denn der Durchmesser des Unterschenkels und Knies ist deutlich geringer als der des Oberschenkels. Somit ist es schwierig eine lange Spule mittig um das Knie zu positionieren, ohne den Spulendurchmesser zu erhöhen. Dies würde jedoch den Füllfaktor und damit das erreichbare SNR reduzieren. Unter Berücksichtigung dieser geometrischen Überlegungen, der Feldhomogenität und der Sensitivität beider Kerne haben Duan et al. Simulationen zur Optimierung der Längenverhältnisse des FRB durchgeführt [92]. Für den gewählten Resonator-Innendurchmesser von 18 cm und den Schilddurchmesser von 24 cm ergeben sich aus den Simulationen die optimierte Länge von 2,5 cm für die äußeren Birdcage-Resonatoren und 15 cm für den inneren Birdcage.

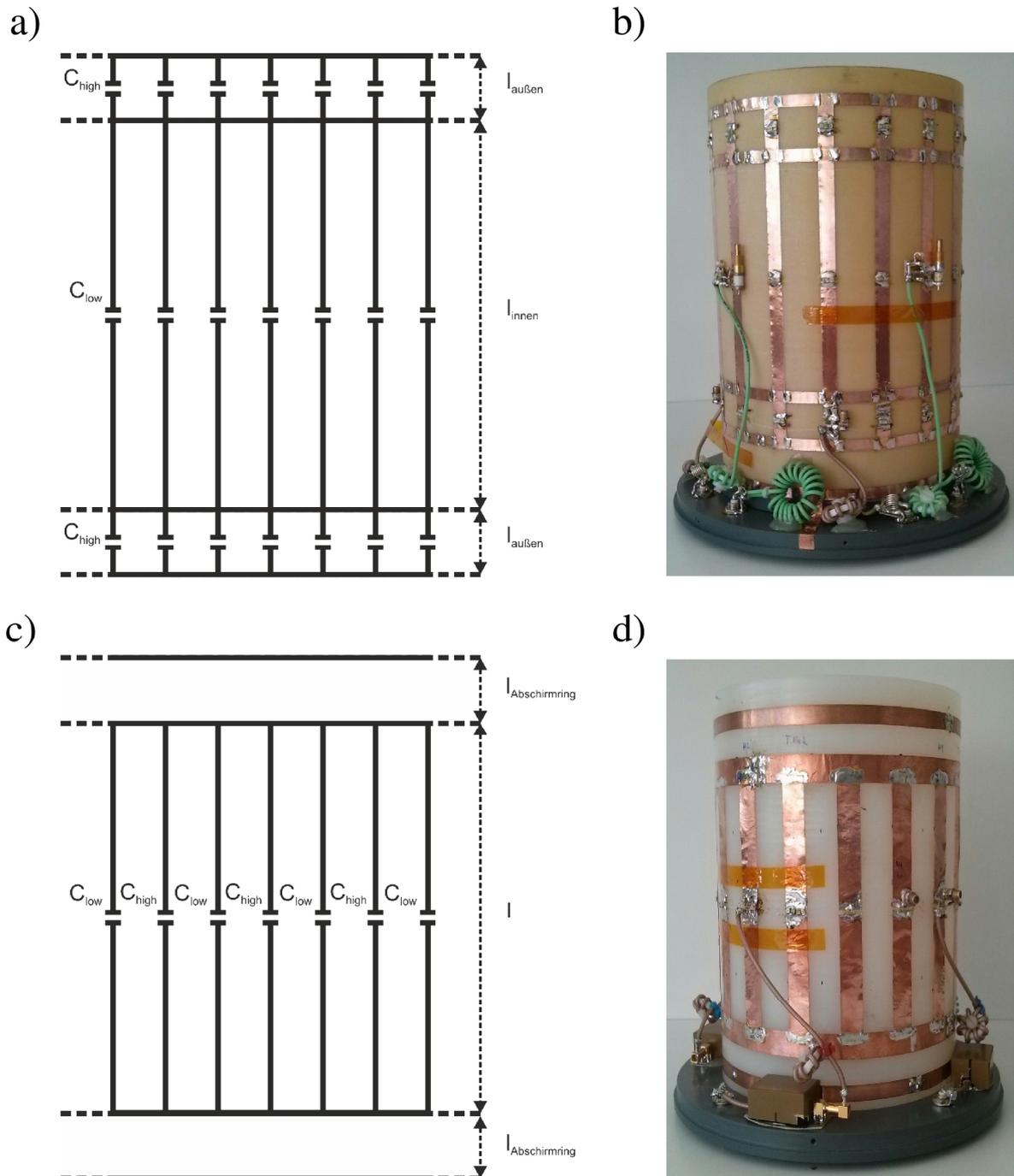


Abbildung 24: Schematische Zeichnungen und Fotografien des Four-Ring-Birdcage (FRB) und des Alternating-Rungs-Birdcage (ARB) ohne Abschirmungen. l_{innen} und $l_{\text{außen}}$ bezeichnen die Länge der inneren (^{23}Na) und äußeren (^1H) Abschnitte des FRB (a,b). l bezeichnet die Länge der ARB Struktur und $l_{\text{Abschirmung}}$ den Abstand der Abschirmringe (c,d). C_{low} und C_{high} bezeichnen die Kapazitäten der niedrigen (^{23}Na) und hohen (^1H) Resonanzfrequenz. Abbildungen sind abgewandelt aus [90] übernommen.

Alternating-Rungs-Birdcage-Resonator (ARB)

Der 1,5 T ²³Na/¹H-Alternating-Rungs-Birdcage-Resonator besteht aus einem Tiefpass-Birdcage mit 16 Beinen, die abwechselnd mit den Kapazitäten C_{low} und C_{high} besetzt sind, und so die Quadraturmoden für ²³Na und ¹H ergeben (Abbildung 24). Die Länge des Birdcage beträgt wie bei dem FRB 15 cm.

Tuning und Matching

Die Kapazitätswerte, mit denen der FRB und ARB auf die gewünschten Frequenzen abgestimmt werden, können mit den Gleichungen aus [50] und [44] berechnet werden. In der Praxis ist es meist einfacher, mit den Werten für einen monoresonanten ²³Na-Tiefpass-Birdcage zu starten, da die Gleichungen nicht alle Effekte berücksichtigen. Die zusätzlichen ¹H-Beine und Endringe haben aufgrund ihrer hohen Impedanz nur einen geringen Einfluss auf die ²³Na-Moden. Im Gegensatz dazu stellen die ²³Na-Strukturen Kurzschlüsse bei der ¹H-Frequenz dar. Somit können die ¹H- und ²³Na-Moden weitgehend unabhängig voneinander abgestimmt werden. Die finalen Kapazitätswerte finden sich in Tabelle 6. Wirbelströme, die durch die Schaltung von Gradienten induziert werden können, werden in jedem Endring durch je zwei Kondensatoren mit 100 nF unterdrückt [42].

Kapazität	FRB	ARB
C_{low} in pF	32,2	68,5
C_{high} in pF	213,0	406,8

Tabelle 6: Kapazitätswerte des FRB und ARB für die ²³Na-Mode (C_{low}) und die ¹H-Mode (C_{high}).

Vergleich der beiden Birdcage-Resonatoren

Die Sensitivität und Feldhomogenität der beiden Birdcage-Resonatoren wurden mittels ¹H- und ²³Na- B_1 -Karten, die an einem zylindrischen, homogenen Beladungsphantom (5 g/L NaCl und 1,25 g/L NiSO₄) aufgenommen wurden, verglichen. Für die Aufnahme der ²³Na- B_1 -Karten wurde eine phasensensitive Methode (siehe Kapitel 2.4.2) mit einem 3D-Gradientenecho-Auslesemodul verwendet. Das B_1 -Feld des ¹H-Kanals wurde mit einer 3D-Gradientenechosequenz mit Bloch-Siebert-Shift-Präparation (siehe Kapitel 2.4.3) bestimmt. Die beiden B_1 -Mapping-Sequenzen wurden von Flavio Carinci für das Siemens Avanto implementiert [11]. Anpassungen für die ²³Na-MRT wurden im Rahmen dieser Arbeit durchgeführt.

Als quantitatives Maß für die Bewertung der B_1 -Feldhomogenität wurde die relative Uniformität (RU) im zentralen Bereich der Spulen bestimmt (11 cm Durchmesser, 8 cm Länge), der für Knie-messungen relevant ist. Die RU gibt den Prozentsatz der Voxel innerhalb dieses zentralen Bereiches an, dessen relative Abweichung vom Mittelwert \bar{B}_1 nicht stärker als 10 % ist [93]:

$$RU = \frac{(\text{Voxelanzahl mit } \frac{B_1 - \bar{B}_1}{\bar{B}_1} \cdot 100 > 10) \cdot 100}{\text{Gesamtzahl an Voxeln}} \quad (4.19)$$

Zudem wurde die Spannung bestimmt, die benötigt wird, um einen 1 ms langen 180° Puls im Zentrum der Spule zu erzeugen (Referenzamplitude). Die Referenzamplitude kann aufgrund des Reziprozitätstheorems [6] als Maß für die Spulensensitivität dienen.

In-vivo-Bildgebung

Anhand von *in-vivo*-Daten eines Probanden, die mit dem FRB aufgenommen wurden, wurde überprüft, ob das erzielte SNR für die Natrium- und Protonen-Bildgebung in der Praxis ausreichend ist. Für die ¹H-Bildgebung wurde eine 3D-MEDIC-Sequenz [94] (Auflösung: 0,47×0,51×1,5 mm³, TR: 37 ms, TE: 20 ms, Flipwinkel: 20°, TA: 8 min) und für die ²³Na-Bildgebung eine 3D-GRE-Sequenz (Auflösung: 2,7 × 2,7 × 8 mm, TR: 11.4 ms, TE: 4 ms, Bandbreite: 85 Hz/p, TA: 30 min) verwendet. Das *in-vivo*-SNR wurde nach Kapitel 2.2.3 bestimmt.

4.2.3 Ergebnisse

Nach der Abstimmung der beiden Birdcage-Resonatoren wurden sie mit dem Netzwerk-Analysator charakterisiert. Als Beladung diente das in Kapitel 4.2.2 beschriebene Phantom. Die beiden Spulen zu Tunen und zu Matchen gelang auf Grund der intrinsisch guten Isolation der ¹H- und ²³Na-Moden ohne Komplikationen. Beim FRB wurde festgestellt, dass die geringste Kopplung zwischen den ¹H- und ²³Na-Kanälen genau dann auftritt, wenn diese um 45° versetzt zueinander sind. Die Isolation der ¹H- und ²³Na-Kanäle wurde durch Filter erhöht, wenn diese unter -20 dB lag. So wurden bei beiden Spulen ¹H-Filter in die ²³Na-Zuleitungen und beim ARB ²³Na-Filter in die ¹H-Zuleitungen integriert. Abbildung 25 zeigt die S₁₁-Plots der beiden Spulen für ²³Na (5 MHz Spanne) und ¹H (10 MHz Spanne). Die gemessenen Transmissions- und Reflexionskoeffizienten finden sich in Tabelle 7.

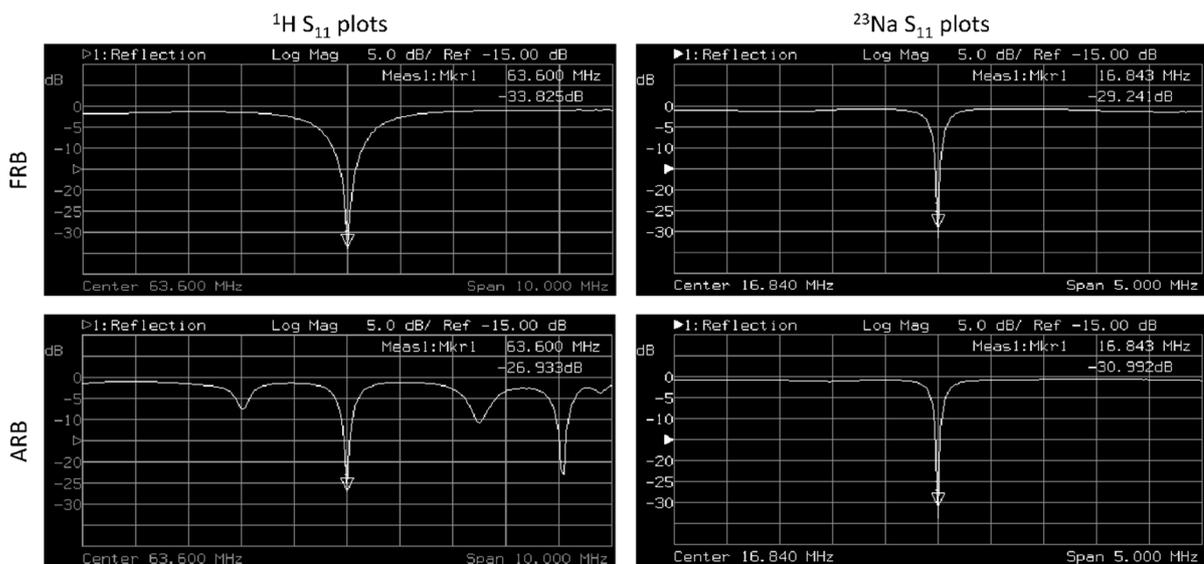


Abbildung 25: S₁₁-Plots des FRB und ARB für ¹H (Spanne: 10 MHz) und ²³Na (Spanne: 5 MHz) in dB. Alle Plots zeigen klar abgegrenzte Resonanzmoden und ausreichende Modenseparation. Abbildung abgewandelt übernommen aus [90].

Kern	Messgröße	FRB	ARB
^{23}Na	Match (S_{11})	-29 dB	-28 dB
	Isolation (S_{12})	-31 dB	-29 dB
	^1H -Isolation (S_{12})	-42 dB	-43 dB
^1H	Match (S_{11})	-31 dB	-25 dB
	Isolation (S_{12})	-26 dB	-21 dB
	^{23}Na -Isolation (S_{12})	-32 dB	-31 dB

Tabelle 7: Messergebnisse von Match und Isolation des FRB und ARB für ^{23}Na und ^1H in dB. Angegeben sind jeweils der Wert des Kanals mit der geringeren Isolation bzw. höheren Reflexion.

Kern	Messgröße	FRB	ARB
^{23}Na	RU in %	95,2	93,6
	180° Referenzspannung in V	45,1	45,9
^1H	RU in %	94,4	74,4
	180° Referenzspannung in V	69,2	75,4

Tabelle 8: Relative Uniformität (RU) des zentralen Bereichs in Prozent und 180°-Referenzspannungen in Volt des FRB und ARB für ^1H und ^{23}Na .

Mittels der aufgenommenen B_1 -Karten (Abbildung 26) wurden die RU und die 180°-Referenzspannungen bestimmt (Tabelle 8). Die ^{23}Na -Referenzspannungen sind näherungsweise identisch (45,1 V gegenüber 45,9 V). Die RU des FRB ist leicht höher als die des ARB (95,2 % gegenüber 93,6 %). Bezüglich der ^1H -Ergebnisse übertrifft der FRB den ARB sowohl im Hinblick auf die Referenzspannung (69,2 V gegenüber 75,4 V) als auch auf die RU (94,4 % gegenüber 74,4 %).

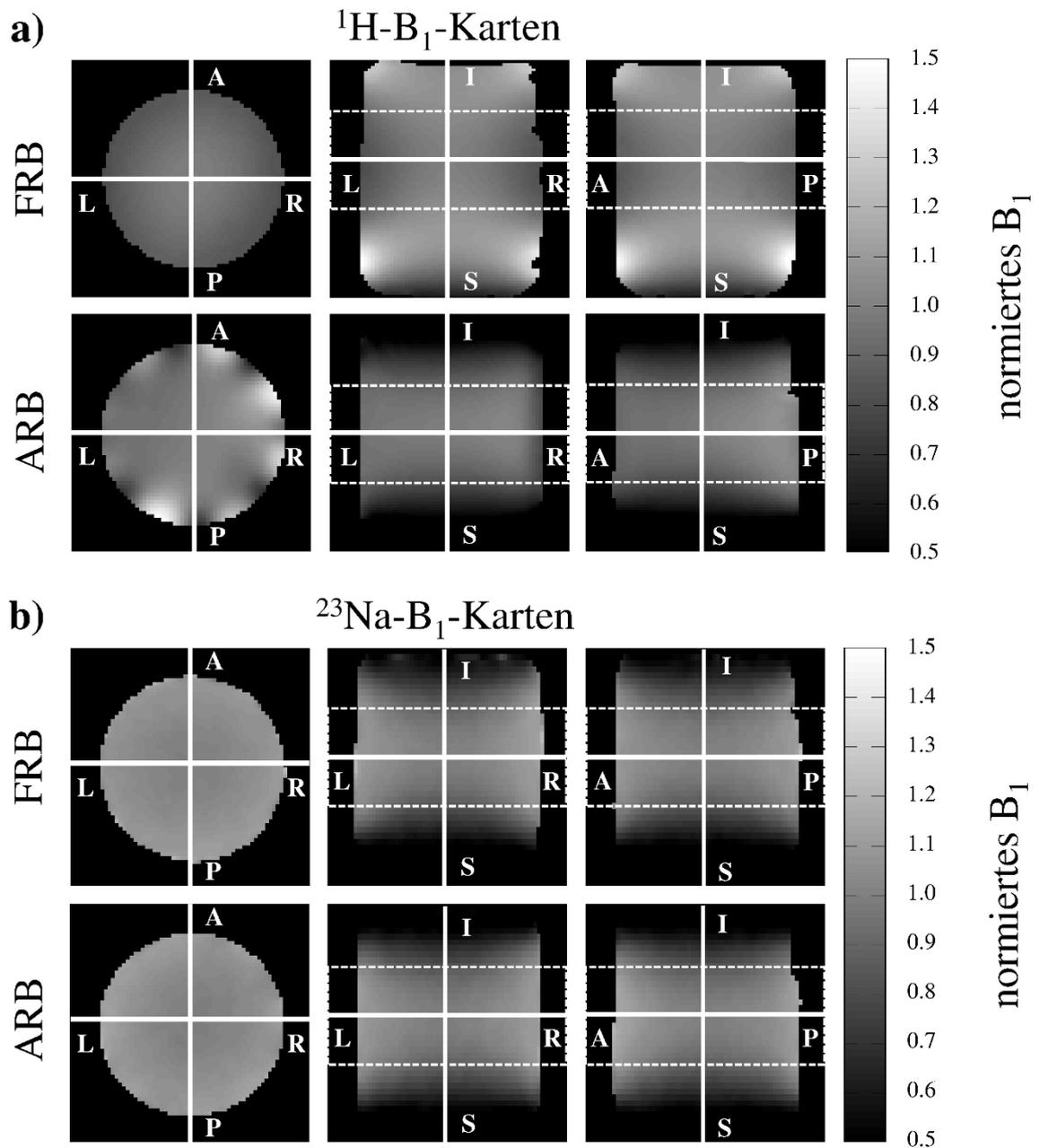


Abbildung 26: Orthogonale Schichten der normierten 3D- B_1 -Karten des Four-Ring-Birdcage (FRB) und des Alternating-Rungs-Birdcage (ARB). Die Bilder entsprechen axialen, koronaren und sagittalen Schichten (von links nach rechts) der 3D- B_1 - ^1H - (a) und ^{23}Na - B_1 -Datensätze (b). Die Beschriftungen auf den Bildern bezeichnen die physikalische Orientierung der B_1 -Karten: oben – unten (A–P), links – rechts (L–R) und vorne – hinten (I–S). Die gestrichelten Linien markieren das Volumen, das für die Berechnung der relativen Uniformität (RU) genutzt wurde. Abbildung abgewandelt aus [90] übernommen.

Aufgrund der besseren Ergebnisse in den Phantomexperimenten wurde der FRB zur Akquisition von *in-vivo*-Daten eines Probanden verwendet. Abbildung 27 zeigt eine sagittale Schicht einer morpho-

logischen ^1H -3D- und einer ^{23}Na -3D-Aufnahme. Zusätzlich wurde ein Überlagerungsbild des segmentierten ^{23}Na -Signals und des ^1H -Bildes erstellt (Abbildung 27c). Das ^{23}Na -SNR des Knorpels liegt im Bereich von 6 bis 14.

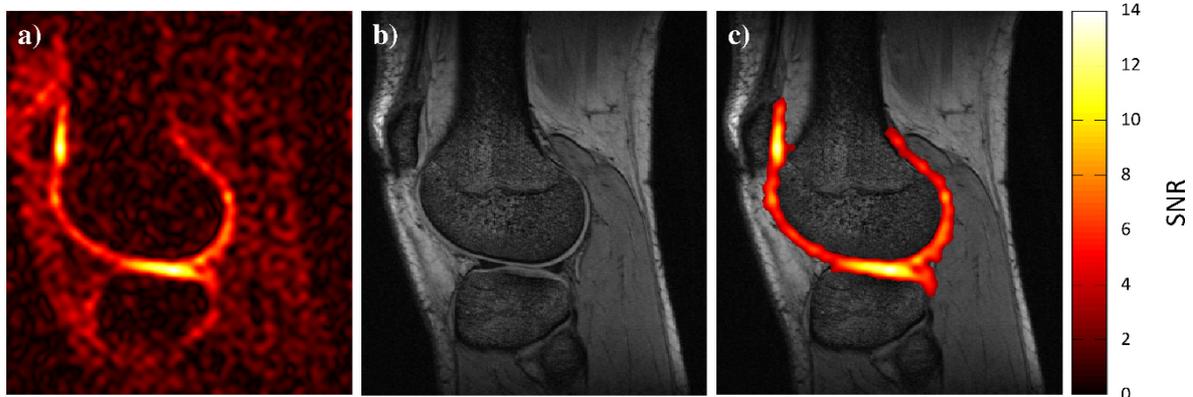


Abbildung 27: Sagittale Schichten des ^{23}Na - und ^1H -*in-vivo*-Datensatzes, die mit dem FRB aufgenommen wurden: ^{23}Na -Bild (a), ^1H -Bild (b) und Overlay der farbkodierten ^{23}Na -SNR-Karte des Knorpels und des ^1H -Bildes (c). Die Farblegende gibt das ^{23}Na -SNR an. Abbildung abgewandelt übernommen aus [90].

4.2.4 Diskussion

Zwei praxistaugliche, doppelresonante Quadratur-Birdcage-Resonatoren wurden entwickelt, gebaut und charakterisiert. Beide Spulen weisen klar abgegrenzte Resonanzmoden auf. Die Reflexions- und Transmissionsmessungen ergaben für beide Spulen Werte von weniger als -20 dB, d.h. es werden lediglich maximal 1 % der Sendeleistung reflektiert bzw. in einen anderen Kanal eingekoppelt. Die Feldhomogenitäten und Sensitivitäten der Birdcage-Resonatoren wurden anhand von ^1H - und ^{23}Na - B_1 -Karten bewertet. Wie zu erwarten sind die ^{23}Na -Sensitivitäten von ARB und FRB nahezu identisch, denn die zusätzlichen ^1H -Beine haben aufgrund ihrer hohen Impedanz bei der ^{23}Na -Frequenz nur sehr geringen Einfluss auf die ^{23}Na -Ströme. Die transversale Feldhomogenität eines Birdcage-Resonators steigt mit seiner Beinanzahl. Beim ARB tragen 8, beim FRB 16 Beine zu der ^{23}Na -Mode bei. Dementsprechend weist der FRB eine höhere transversale Feldhomogenität auf. Beim ARB ist die Ausleuchtung in axialer Richtung für ^1H und ^{23}Na identisch und entspricht der Ausleuchtung für ^{23}Na beim FRB. Dies ist aufgrund der Länge der Resonatorbeine zu erwarten. Hingegen ist die axiale ^1H -Ausleuchtung beim FRB deutlich größer als die für ^{23}Na . Dies ist auf die äußeren ^1H -Birdcages zurückzuführen, die die Gesamtlänge der Spule vergrößern. Da oftmals ^1H - und ^{23}Na -Bilder mit gleichem Gesichtsfeld aufgenommen werden, kann die größere axiale ^1H -Ausleuchtung zu Einfaltungen führen, wenn dies bei der Bildgebung nicht berücksichtigt wird. Unter Umständen kann dies zu einer Erhöhung der Messzeit durch Überabtastung in einer Phasenrichtung führen. In den ^{23}Na -Beinen des ARB fließen gegenphasige ^1H -Ströme, die einen negativen Einfluss auf die ^1H -Feldhomogenität haben. Dieser Effekt ist als periodische Abschwächung in der Nähe der Beine in der B_1 -Karte sichtbar. Die *in vivo* erzielte Auflösung und das SNR der ^{23}Na -Bilder sind für die Quantifizierung der Natriumkonzentration im Knieknorpel ausreichend [91]. Hochauflösende anatomische ^1H -Bilder können ohne Mittelungen aufgenommen werden. Ein Vergleich der entwickelten Spulen mit Literaturwerten

fällt schwer, da für 1,5 T nur wenige Publikationen im Bereich Natriumbildgebung existieren und diese keine genauen Vergleichswerte zu den verwendeten Spulen enthalten. Eine Vergleichsmöglichkeit bietet [91]. Die in dieser Arbeit aufgenommenen *in-vivo*- ^{23}Na -Bilder weisen gegenüber [91] bei gleichen Messparametern ein sichtbar höheres SNR auf. Ein exakter, quantitativer Vergleich ist jedoch wegen fehlender Messparameterangaben zu Phantommessungen und den genauen technischen Daten der Spule auch hier nicht möglich. Zusammenfassend sind sowohl ARB als auch FRB praxistaugliche, doppelresonante Volumenspulen, die in etwa gleiche ^{23}Na -Sensitivitäten aufweisen. Aufgrund der höheren ^1H -Sensitivität und der besseren ^1H - und ^{23}Na -Feldhomogenität ist der FRB-Resonator die überlegene Volumenspule für den beschriebenen Anwendungsfall.

4.3 Entwicklung einer retrospektiven B_1 -Korrekturmethode für die ^{23}Na -Bildgebung

4.3.1 Einleitung

Wie in Kapitel 4.1.3 ausgeführt ist die Kenntnis der B_1 -Verteilung für die Quantifizierung der ^{23}Na -Konzentration nötig. Zum Ausgleich des niedrigen *in-vivo*-SNR werden häufig Oberflächenspulen eingesetzt, die gegenüber Volumenspulen ein erhöhtes SNR nahe der Spule bieten, aber ein stark abfallendes B_1 -Profil aufweisen. Im Laufe der Jahre wurden einige Methoden für die ^{23}Na - B_1 -Korrektur vorgestellt. Die offensichtliche Lösung, die Aufnahme einer ^{23}Na - B_1 -Karte *in vivo*, scheitert vor allem bei niedrigen Feldstärken am SNR bzw. der dafür notwendigen Messzeit. Aus der ^1H -MRT bekannte, effiziente B_1 -Messmethoden können wegen des sehr kurzen ^{23}Na - T_2 oft nicht angewendet werden. Ein anderer Ansatz ist die Aufnahme einer reskalierten ^1H - B_1 -Karte, die dann für die Korrektur eines ^{23}Na -Bildes genutzt wird [43]. Dies setzt jedoch identische ^1H - und ^{23}Na - B_1 -Feldverteilungen voraus, die die meisten doppelresonanten Spulen nicht aufweisen.

Aufgrund der beschriebenen Schwierigkeiten wird daher die ^{23}Na - B_1 -Korrektur meist retrospektiv vorgenommen. Hierzu wird typischerweise eine Korrekturkarte der verwendeten Spule einmalig an einem homogenen Phantom erstellt und diese dann mit der Position der Spule im eigentlichen Experiment anhand von MR-sichtbaren Markern nachträglich ko-registriert [61, 58]. Flipwinkel und Repetitionszeit müssen bei beiden Messungen identisch sein. Diese Methode ist unkompliziert und erfordert keine *in-vivo*-Messzeit. Da die Beladung des Phantoms jedoch nicht exakt mit den unterschiedlichen Beladungen im eigentlichen *in-vivo*-Experiment übereinstimmt, kann es zu Fehlern in der B_1 -Korrektur kommen. Zudem ist die Methode unflexibel, da bei jeder Änderung der Messparameter, wie z. B. des Flipwinkels, auch eine korrespondierende Korrekturkarte aufgenommen werden muss.

Ziel war es daher, die Genauigkeit und Flexibilität der retrospektiven ^{23}Na - B_1 -Korrektur zu verbessern, indem retrospektiv eine individuelle B_1 -Korrekturkarte für jede Messung berechnet wird.

Der klassische Ansatz der retrospektiven B_1 -Korrektur wurde in drei wesentlichen Punkten verbessert und erweitert:

1. Die Markerpositionen für die Ko-Registrierung werden automatisch mittels eines Kreuzkorrelationsalgorithmus ermittelt.
2. Eine ^{23}Na -Referenzmessung wird eingeführt, um die Spulenbeladung zu berücksichtigen.
3. Die ^{23}Na -Korrekturkarte wird auf Basis einer Flipwinkelkarte der Spule und den individuellen Messparametern des Experiments berechnet.

4.3.2 Materialien und Methoden

MR-Experimente

Alle Experimente wurden an einem 1,5 T Ganzkörperscanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) mit einer selbstgebauten zirkularen, doppelresonanten $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ -Oberflächenspule (9 cm Durchmesser) durchgeführt (Abbildung 28). Das verwendete Design entspricht dem in Kapitel 3.2.1 vorgestellten mit einem optimierten Ankoppelnetzwerk nach [95].



Abbildung 28: Foto der verwendeten Oberflächenspule mit geöffnetem und geschlossenem Deckel. Die Markerkugeln sind um den Spulenleiter herum positioniert.

Untersuchung der Auswirkung der Spulenbeladung

Zur Untersuchung der Auswirkung der Spulenbeladung auf den effektiven Flipwinkel wurden Wasserphantome mit 50, 75 und 100 mmol/l NaCl gemischt. Die Phantome simulieren durch ihre steigende Salzkonzentration eine leichte, mittlere und schwere Beladung. ^{23}Na - B_1 -Karten wurden mit einer phasensensitiven B_1 -Mapping Methode (siehe Kapitel 2.4.2) mit einem Gradientenecho-Bildgebungsmodul mit folgenden Parametern aufgenommen: FOV = $160 \times 160 \text{ mm}^2$, Matrix = 32×32 , Schichtdicke = 5 mm, Bandbreite = 100 Hz/Pixel, TR = 100, TE = 6 ms, Pulsamplitude = 15 V und Messzeit = 60 min.

B_1 -Korrektur-Methode

Abbildung 29 zeigt ein Flussdiagramm der entwickelten B_1 -Korrekturmethode. Die Arbeitsschritte sollen im Folgenden erläutert werden.

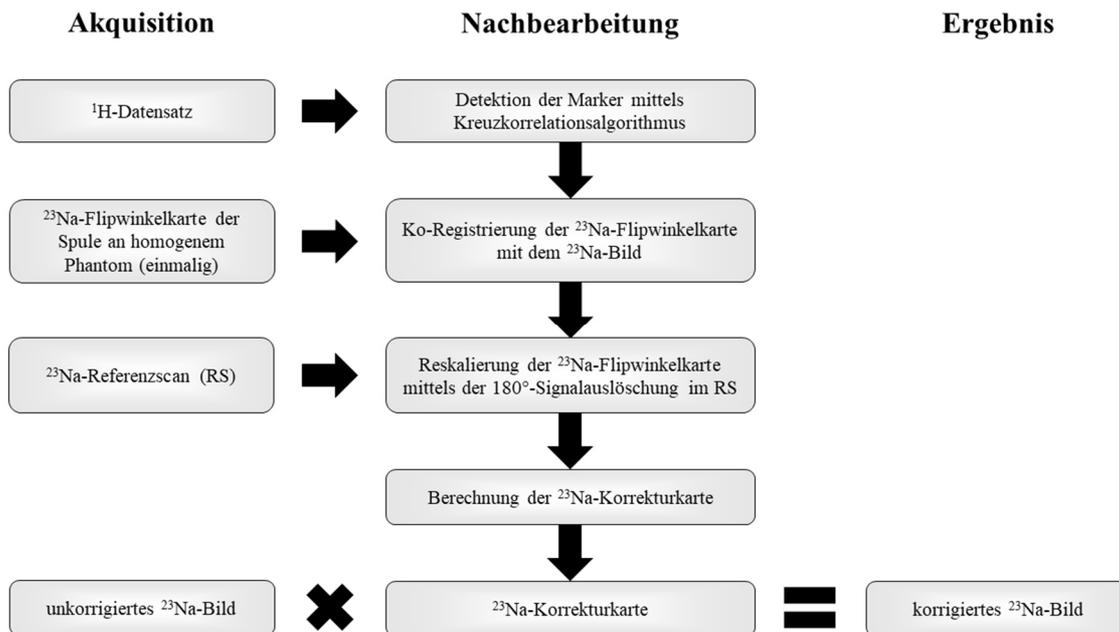


Abbildung 29: Flussdiagramm der entwickelten ^{23}Na - B_1 -Korrekturmethode. Nach Anwendung der Nachbearbeitungsschritte auf die akquirierten Daten, kann aus dem unkorrigierten ^{23}Na -Bild mittels Multiplikation mit der Korrekturkarte ein B_1 -korrigiertes ^{23}Na -Bild erzeugt werden.

Akquisition der Flipwinkelkarte der Spule

Eine ^{23}Na - B_1 -Karte der Natriumspule wurde an einem homogenen NaCl-Phantom (75 mmol/l) mit der phasensensitiven B_1 -Mapping-Methode aufgenommen. Ein Fläschchen mit einer 300 mmol/l NaCl-Lösung als Referenz wurde senkrecht zur Spulenebene angebracht. Drei Kugeln gefüllt mit einer Wasser- und Gd-DTPA²⁻-Lösung wurden als Marker für die Ko-Registrierung von Flipwinkelkarte und *in-vivo*-Datensatz an der Spule befestigt. Die B_1 -Karte musste nur einmalig für die Spule aufgenommen werden und anschließend genutzt werden, um Messungen mit unterschiedlichen Parametern zu korrigieren.

Aus der B_1 -Karte wurde nach Gleichung (2.6) eine Flipwinkelkarte berechnet.

Anwendung der B_1 -Korrektur auf Phantommessungen

Die B_1 -Korrekturmethode wurde an einem Phantom aus drei Fläschchen mit 300 mmol/l NaCl-Lösung erprobt. Hierzu wurde ein Datensatz (FOV = 160×160 mm², Matrix = 64×64 , Schichtdicke = 5 mm, Bandbreite = 85 Hz/Pixel, TR = 20 ms, TE = 4 ms, TA = 30 min) des Phantoms aufgenommen. Zusätzlich wurde ein schnelles, niedrigaufgelöstes 3D-GRE- ^{23}Na -Bild mit hohem Anregungswinkel aufgenommen (FOV = 160×160 mm², Matrix = 16×64 , Schichtdicke = 8 mm, Bandbreite = 85 Hz/Pixel, nomineller FA = 225° , TR = 15 ms, TE = 4 ms, Mittelungen = 8, TA = 30 s), damit in der Referenz (300 mmol/l NaCl) ein Flipwinkel von mindestens 180° erreicht wird und so eine Signalauslöschung als schwarze Line sichtbar wird. Die Ausleserichtung liegt entlang der Referenz und ihre Auflösung ist nicht reduziert (64 Datenpunkte). Hierdurch wird trotz der geringen Auflösung in

die beiden Phasenkodierrichtungen eine genaue Ermittlung der Signalnull ermöglicht. Dieser Referenzscan wird zur korrekten Reskalierung der Flipwinkelkarte genutzt. Unterschiede in der Spulenbeladung und -position werden durch die Position der Signalauslöschung in der Referenz wiedergegeben. Bei schwerer Spulenbeladung liegt die Signalauslöschung näher an der Spulenebene, da das effektive B_1 -Feld aufgrund der höheren Verluste durch die Beladung sinkt. Der Flipwinkel und die Länge des Fläschchens sind so gewählt, dass die Signalauslöschung stets innerhalb des Fläschchens sichtbar ist. Durch die bekannte RF-Spannung und die Position der Signalauslöschung im Referenzscan ist es möglich, einen individuellen Skalierungsfaktor für jedes Experiment zu erhalten und so die Flipwinkelkarte entsprechend zu skalieren.

Detektierung der Marker

Die Ko-Registrierung der Flipwinkelkarte und der Phantombilder wird durch drei Markerkugeln, die an der Spule fixiert sind, ermöglicht. Die Kugeln sind mit Wasser und unterschiedlichen Konzentrationen eines MR-Kontrastmittels befüllt (Gd-DTPA^{2-}). Hierdurch lassen sich die unterschiedlichen Marker anhand ihrer Signalintensität einfach identifizieren, unabhängig von der Orientierung der Spule. Da die Marker kein ^{23}Na enthalten, sind sie nur in ^1H -Bildern sichtbar. Für die automatische Detektion der Marker in den MR-Bildern wird eine Implementierung eines Kreuzkorrelationsalgorithmus aus [96] verwendet. Dieser Algorithmus bewegt eine Kugel pixelweise über das Bild. Die überlappenden Pixelwerte der Kugel und der Maske werden multipliziert und aufsummiert. Das Maximum dieser Korrelationsmatrix gibt das Zentrum einer Kugel an. Zur Beschleunigung dieses Prozesses wird die Kreuzkorrelation nicht im 3D-Volumen, sondern in 2D-Projektionen des 3D-Volumens durchgeführt. Um die Genauigkeit des Kreuzkorrelationsalgorithmus zu überprüfen, wurden Simulationen durchgeführt. Zufälliges Rauschen wurde zu einer Projektion eines Markers hinzugefügt, um Bilder mit einem Spitzenwert-SNR (Peak-SNR) von 1, 5, 10 und 100 zu generieren. Mit dem Kreuzkorrelationsalgorithmus wurden anschließend die bekannten Zentrumskoordinaten des Markers gesucht. Die Simulation wurde für jeden Peak-SNR-Wert 10.000 Mal wiederholt und daraufhin der Mittelwert und die Standardabweichung der Wiederholungen berechnet.

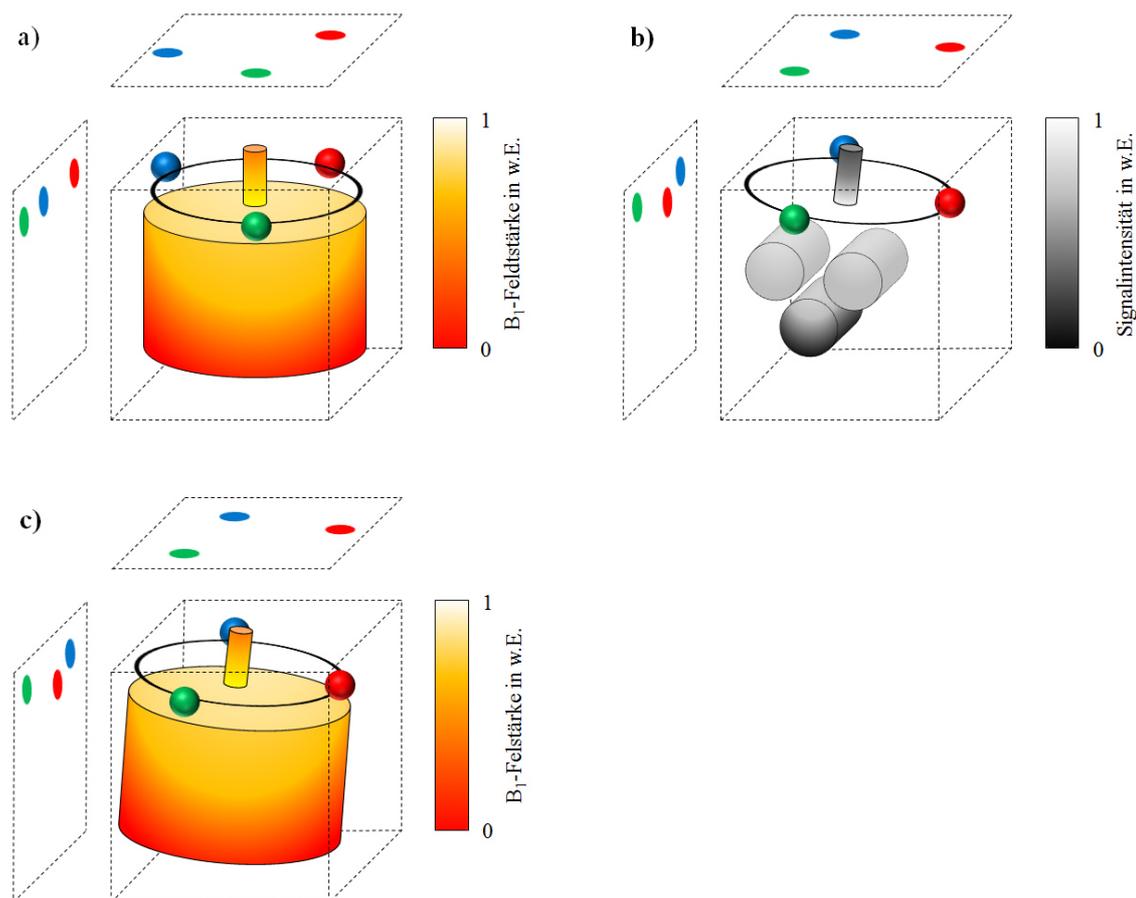


Abbildung 30: Schematische Zeichnung der Ko-Registrierungsmethode. Zuerst wird einmalig eine B_1 -Karte der Oberflächenspule an einem homogenen Phantom aufgenommen (a). Die Projektionen der drei Markerkugeln werden verwendet, um deren Zentrum mit einem Kreuzkorrelationsalgorithmus zu finden. Für die spätere Korrektur eines MR-Bildes (b) wird die B_1 -Karte (a) ko-registriert (c).

Ko-Registrierung des MR-Bildes und der Flipwinkelkarte

Durch die Kenntnis der Koordinaten der Kugeln innerhalb der Phantombilder und der Flipwinkelkarte wird die Ko-Registrierung ermöglicht. Für die Berechnung der hierfür notwendigen Translations- und Rotationsmatrix wurde ein Algorithmus aus [97] verwendet. Die Matrix wurde mit Matlab angewandt, wobei die erforderliche Interpolation der Matrixelemente erfolgte.

Berechnung der Korrekturkarte

Die ko-registrierte Flipwinkelkarte des homogenen Phantoms wird mittels des Skalierungsfaktors reskaliert, der aus dem Referenzscan ermittelt wurde. Anschließend kann die Korrekturkarte, die dem Quotienten $\frac{\beta}{\alpha}$ in den Gleichungen (4.17) und (4.18) entspricht, berechnet werden. Durch voxelweises Multiplizieren des Phantombildes mit der Korrekturkarte wird ein Bild mit B_1 -korrigierten Signalintensitäten berechnet.

Quantifizierung

Aus dem B_1 -korrigierten Bild kann gemäß Kapitel 4.1.3 eine Konzentrationskarte erstellt werden, indem die bekannte Natriumkonzentration (300 mmol/l) im Referenzröhrchen als Referenzwert herangezogen wird.

In-vivo-Messung

Mit der gleichen Vorgehensweise und den gleichen Messparametern, die für die Phantommessung verwendet wurden, wurde eine *in-vivo*-Messung an einem Probanden durchgeführt. Die Spule wurde hierzu in Rückenlage von oben auf dem Knie platziert.

4.3.3 Ergebnisse

Einfluss der Spulenbeladung

B_1 -Karten mit unterschiedlichen NaCl-Konzentrationen wurden aufgenommen und deren mittleres B_1 berechnet. Durch die steigende Salzkonzentration erhöhen sich die Probenverluste und somit sinkt das effektive B_1 (Abbildung 31). Leichte (50 mmol/l) und schwere Beladung (100 mmol/l) verursachen ein 4 % höheres bzw. 4 % niedrigeres B_1 als die mittlere Beladung (75 mmol/l). Unterschiedliche Beladungen haben somit einen nicht zu vernachlässigenden Effekt auf die Amplitude des B_1 -Feldes der Spule. Die Spulenbeladung wird in der entwickelten Korrekturmethode durch den Referenzscan berücksichtigt.

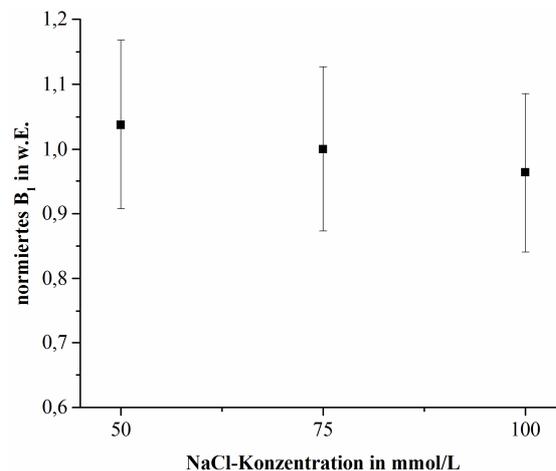


Abbildung 31: Mittleres B_1 in Abhängigkeit von der NaCl-Konzentration des Phantoms. Ein Absinken des mittleren B_1 mit steigender NaCl-Konzentration und damit Probenverlusten ist erkennbar.

Simulation des Kreuzkorrelationsalgorithmus

Die Genauigkeit des Kreuzkorrelationsalgorithmus wurde mittels Simulationen bestimmt. Zufälliges Rauschen wurde zu der Projektion eines Markers mit den Zentrumskoordinaten $x = 43$ und $y = 43$ hinzugefügt, um ein Peak-SNR von 1, 3, 5, 10 und 100 zu erhalten. Das Maximum der resultierenden

Kreuzkorrelationsmatrix gibt das Zentrum des Markers an. Die Simulationen zeigen, dass ein Peak-SNR von 5 für den Algorithmus ausreichend ist, um die exakten Zentrumskoordinaten des Markers ohne nennenswerte Abweichungen zu bestimmen.

Peak-SNR	1	3	5	10	100
x-Koordinate (Pixel)	43,05±1,89	43,00±0,01	43,00±0,00	43.00±0.00	43.00±0.00
y-Koordinate (Pixel)	43,03±1,83	43,00±0,01	43,00±0,00	43.00±0.00	43.00±0.00

Tabelle 9: Ergebnisse der Simulation des Kreuzkorrelationsalgorithmus für einen Marker mit den Zentrumskoordinaten von $x = y = 43$. Die Mittelwerte der x- und y-Koordinate und die Standardabweichung wurden aus 10.000 Wiederholungen der Simulation ermittelt.

Abbildung 32a zeigt exemplarisch ein 2D-MR-Bild mit drei Markern mit unterschiedlichem SNR, um die Lokalisation der Marker zu veranschaulichen. Die Zentrumskoordinaten der Marker können mit einem simplen Algorithmus aus der Kreuzkorrelationsmatrix (Abbildung 32b) ermittelt werden:

1. Suche nach dem Maximum der Kreuzkorrelationsmatrix, um die Zentrumskoordinaten des ersten Markers zu bestimmen.
2. Setze die Einträge der Kreuzkorrelationsmatrix des ersten Markers auf null, um den ersten Marker zu entfernen.
3. Wiederhole Schritt 1 und 2, um die verbleibenden Marker zu finden.

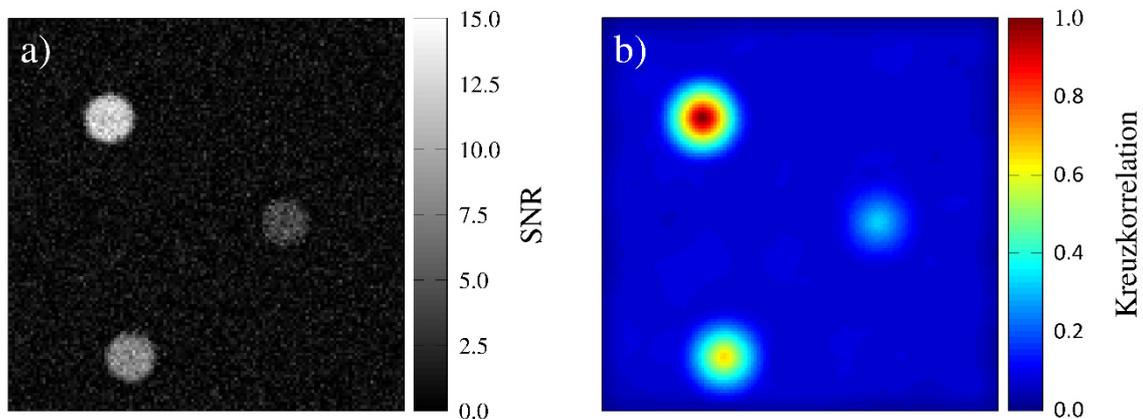


Abbildung 32: MR-Bild dreier Marker mit niedrigem SNR (a) und die korrespondierende Kreuzkorrelationsmatrix (b). Die Zentrumskoordinaten der Marker können durch das Suchen der Maxima der Kreuzkorrelationsmatrix gefunden werden.

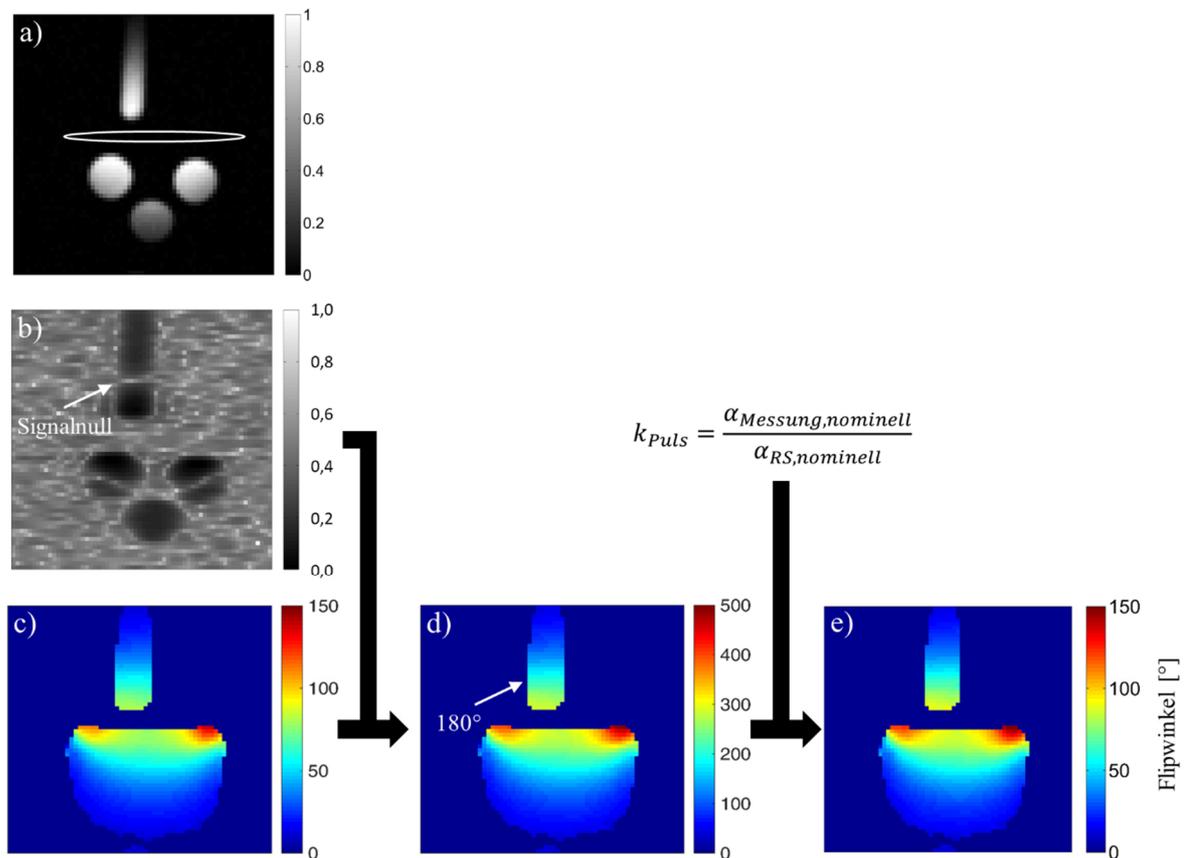
B₁-Korrektur an Phantomen

Abbildung 33: Berechnung der ^{23}Na -Flipwinkelkarte für die B_1 -Korrektur

- Unkorrigiertes ^{23}Na -Bild von drei identischen NaCl-Röhrchen mit identischer ^{23}Na -Konzentration (300 mmol/l). Der Signalabfall mit steigendem Abstand von der Spulenebene ist offensichtlich. Die Position der Spule ist als weißes Oval angedeutet.
- ^{23}Na -Referenzscan mit hohem Flipwinkel (logarithmische Darstellung). Die Signalnull ist als Linie erkennbar.
- Ko-registrierte ^{23}Na -Flipwinkelkarte, die an einem homogenen Phantom aufgenommen wurde.
- ^{23}Na -Flipwinkelkarte, die so skaliert wurde, dass 180° Flipwinkel an der gleichen Stelle auftreten wie die Signalnull im Referenzscan.
- Multiplikation von d) mit dem Faktor k_{Puls} . Die Flipwinkelkarte e) gibt somit die Flipwinkel wieder, die bei der Messung a) vorgelegen haben.

Abbildung 33 demonstriert die B_1 -Korrektur-Methode an einem Phantom aus drei Fläschchen mit 300 mmol/l NaCl-Lösung. Das ungleichmäßige ^{23}Na -Signal der Fläschchen im unkorrigierten Bild (Abbildung 33a) spiegelt das inhomogene B_1 -Feld der Oberflächenspule wider. In dem niedrigauflösten ^{23}Na -Referenzscan (Abbildung 33b) ist die Signalnull als Linie im Referenzphantom sichtbar. Die ko-registrierte ^{23}Na -Flipwinkelkarte (Abbildung 33c) der Spule wird so skaliert, dass an der

Position der Signalnull 180° Flipwinkel auftreten (Abbildung 33d). Anschließend wird diese ^{23}Na -Flipwinkelkarte, die der ^{23}Na -Flipwinkelkarte des ^{23}Na -Referenzscans entspricht, auf die bei der eigentlichen Messung (Abbildung 33a) verwendeten Pulsparameter umgerechnet. Dies geschieht (bei identisch gewählter Referenzamplitude für Messung und Referenzscan) durch Multiplikation mit dem Faktor

$$k_{\text{Puls}} = \frac{\alpha_{\text{Messung, nominell}}}{\alpha_{\text{RS, nominell}}} \quad (4.20)$$

Hierbei sind $\alpha_{\text{RS, nominell}}$ bzw. $\alpha_{\text{Messung, nominell}}$ die bei der Messung des Referenzscans bzw. bei der eigentlichen Messung eingestellten Flipwinkel. Somit liegt nun die ^{23}Na -Flipwinkelkarte (Abbildung 33e) vor, die der Messung (Abbildung 33a) entspricht. Diese ^{23}Na -Flipwinkelkarte, das T_1 und T_2^* der NaCl-Lösung (55 ms) und das TR und TE fließen in die Berechnung der ^{23}Na -Korrekturkarte bzw. des korrigierten ^{23}Na -Bildes ein (Gleichungen (4.18)). Abschließend wird das unkorrigierte ^{23}Na -Bild (Abbildung 34a) mit der ^{23}Na -Korrekturkarte (Abbildung 34b) multipliziert (Gleichungen (4.17)) und es ergibt sich ein B_1 -korrigiertes ^{23}Na -Bild (Abbildung 34c). Im korrigierten ^{23}Na -Bild weisen die Fläschchen ein gleichmäßiges Signal auf (Abbildung 34c). Das Profil eines Röhrchens (Abbildung 34d) verdeutlicht den Signalverlauf vor und nach Anwendung der B_1 -Korrektur.

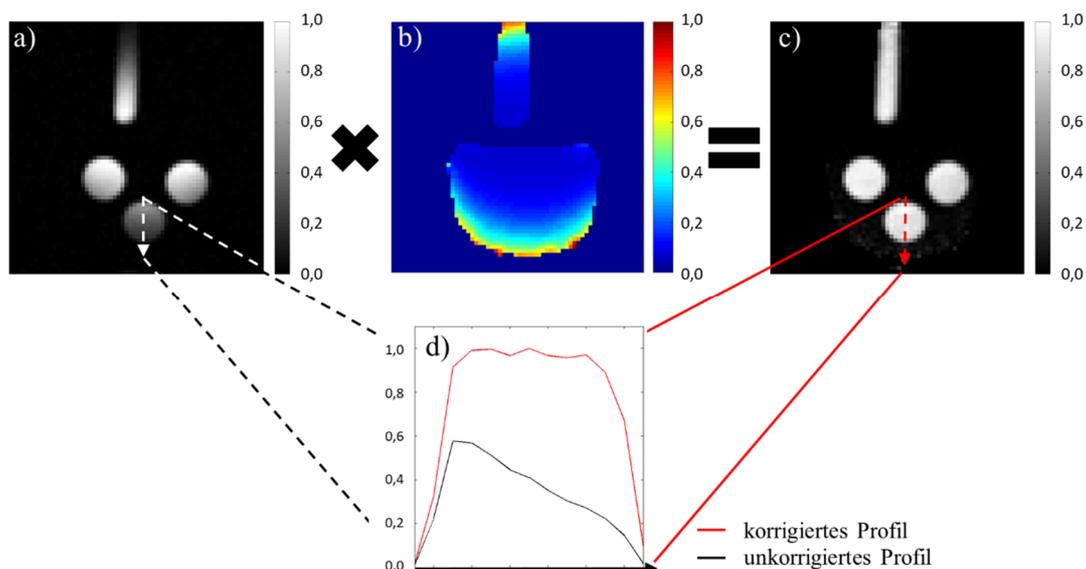


Abbildung 34: Berechnung des B_1 -korrigierten ^{23}Na -Bildes mittels der Korrekturkarte

- Unkorrigiertes ^{23}Na -Bild
- Berechnete Korrekturkarte
- Durch Multiplikation des unkorrigierten ^{23}Na -Bildes a) mit der Korrekturkarte b) entsteht das korrigierte ^{23}Na -Bild c). Das gleichmäßige Signal der drei Phantome demonstriert die Effektivität der B_1 -Korrektur.
- Profil eines Röhrchens senkrecht zur Spulenebene vor und nach Anwendung der B_1 -Korrektur. Der Signalabfall wird vollständig korrigiert.

Quantifizierung

Abbildung 35 zeigt die berechnete Natriumkonzentrationskarte ohne bzw. mit Berücksichtigung von B_1 - und Relaxationseffekten.

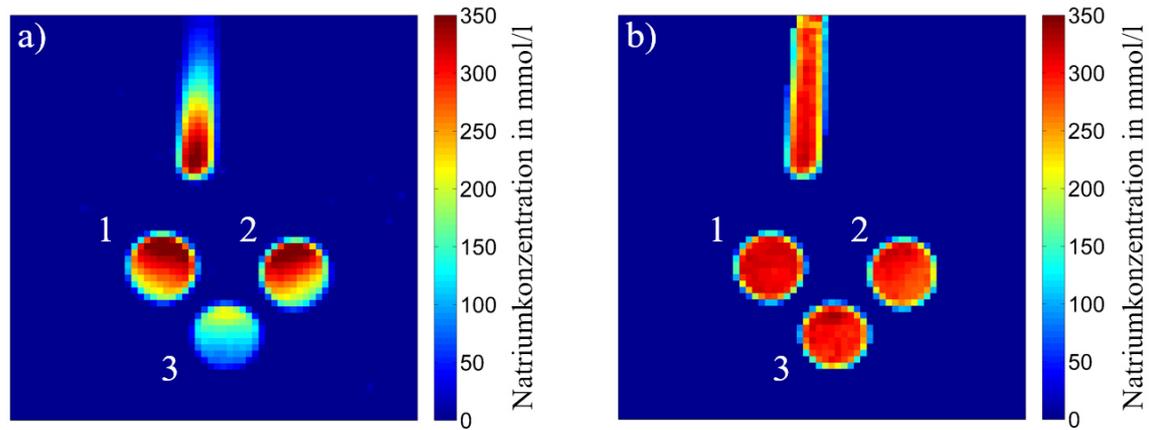


Abbildung 35: Natriumkonzentrationskarten ohne Korrektur (a) und mit Korrektur (b). Der Sollwert der Phantome liegt bei 300 mmol/l.

Tabelle 10 listet die Ergebnisse der Quantifizierung mit ohne Korrektur auf. Die Phantome sind im Uhrzeigersinn mit 1-3 benannt.

Phantom	mittlere Natriumkonzentration ± Standardabweichung in mmol/l ohne Korrektur	mittlere Natriumkonzentration ± Standardabweichung in mmol/l mit Korrektur
1	282 ± 56	310 ± 15
2	286 ± 49	295 ± 15
3	136 ± 37	302 ± 13

Tabelle 10: Mittelwert ± Standardabweichung der Natriumkonzentration für die drei Phantome mit und ohne Korrektur in mmol/l. Die tatsächliche Konzentration liegt bei 300 mmol/l.

Ohne Korrektur von B_1 und Relaxationszeiten weicht vor allem die Natriumkonzentration des am weitesten von der Spule entfernten Phantoms 3 sehr stark von der tatsächlichen Konzentration von 300 mmol/l ab. Die Abweichung beträgt hier 54,7 %. Die korrigierten Werte weisen hingegen eine maximale Abweichung des Mittelwerts vom Istwert von lediglich 3,2 % auf.

B_1 -Korrektur in vivo

Abbildung 36 zeigt ein sagittales $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ -Überlagerungsbild (englisch: *Overlay*) aus der Probandenmessung mit und ohne B_1 -korrigierter ^{23}Na -Signalintensität. Im unkorrigierten Bild ist deutlich der Signalabfall mit wachsendem Abstand zur Spule sichtbar. Im korrigierten Bild hingegen wird die ^{23}Na -Signalintensität unabhängig von der Lage zur Spule korrekt dargestellt. Für die Korrektur wurden in einer separaten Messung die Durchschnittswerte ($T_1 = 19,2$ ms, $T_{2^*}^{\text{kurz}} = 0,5$ ms und

T_2^* ,lang = 16,2 ms) für den Knorpel gemessen. Die ermittelten Werte für die Natriumkonzentration liegen im typischen Bereich für menschlichen Knorpel (siehe Tabelle 5).

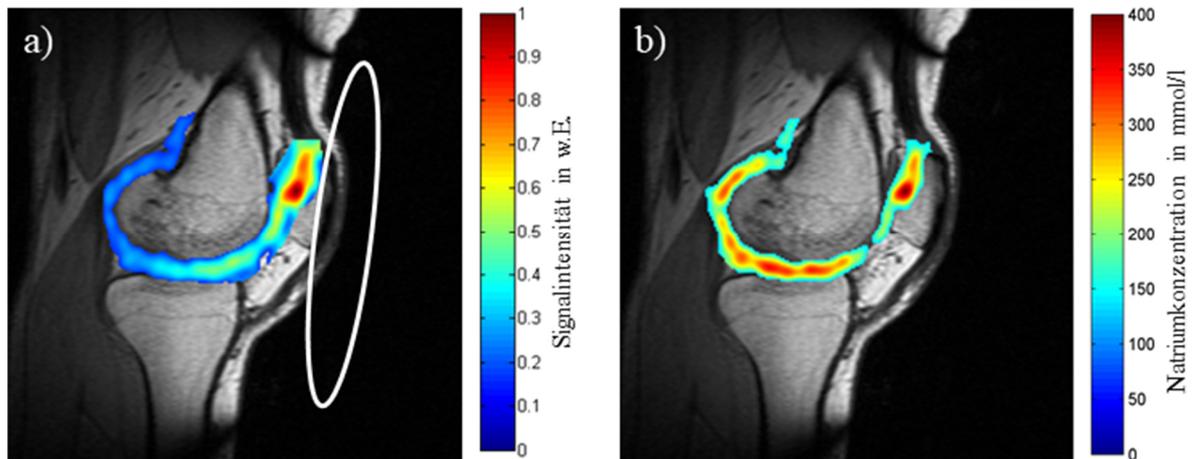


Abbildung 36: Sagittales $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ -Überlagerungsbild ohne (a) und mit (b) ^{23}Na - B_1 -Korrektur und Quantifizierung. Die Position der Spule ist als weißes Oval angedeutet. Im Natriumbild wurde der Knorpel segmentiert. Das Protonenbild ist nicht B_1 -korrigiert.

4.3.4 Diskussion

Oberflächenspulen ermöglichen nahe der Spulenebene ein höheres SNR als Volumenspulen, aber leiden unter einem raschen Signalabfall mit größer werdender Entfernung von der Spule. Diese stark ortsabhängige B_1 -Verteilung ist für die quantitative Bildgebung problematisch. In dieser Arbeit wurde eine verbesserte Methode für die retrospektive Korrektur der inhomogenen Signalintensität, die durch die Oberflächenspule verursacht wird, beschrieben. Die Methode verwendet eine einmalig aufgenommene Flipwinkelkarte der Spule, um eine individuelle Korrekturkarte für die spezifischen Bildgebungsparameter zu berechnen. Ein Vorteil dieser Methode ist, dass der Flipwinkel bei einer *in-vivo*-Messung angepasst werden kann, ohne dass eine neue Korrekturkarte aufgenommen werden muss oder es zu einer Verminderung der Genauigkeit der Korrektur kommt. Ein automatischer Algorithmus zur Ko-Registrierung der Korrekturkarte und des *in-vivo*-Bildes wurde simuliert und implementiert. Die Simulationen zeigen, dass der Kreuzkorrelationsalgorithmus schnell und selbst bei niedrigen SNR-Werten robust funktioniert. Wegen Letzterem eignet sich diese Technik auch für monoresonante X-Kern-Experimente, bei denen die Kugeln mit unterschiedlichen Konzentrationen des X-Kerns gefüllt werden können. Die Spulenbeladung wurde als nicht vernachlässigbarer Faktor bei der B_1 -Korrektur identifiziert. Zur Berücksichtigung dieses Effekts und der Spulenposition wurde ein Referenzscan eingeführt, der eine zusätzliche Messzeit von lediglich 30 s benötigt. Die Auswirkung des inhomogenen B_1 -Felds auf die Signalintensität wurde anhand von drei identischen Flaschen in unterschiedlichem Abstand zur Spulenebene demonstriert. Das vorgestellte Verfahren korrigierte erfolgreich die B_1 -Abhängigkeit der Signalintensität. Schließlich wurde die Methode auch *in-vivo* angewendet. Voraussetzung für die Methode ist die Abwesenheit von Hochfrequenzphänomenen, wie dielektrische Resonanz oder Leitfähigkeitseffekte, die die B_1 -Verteilung stark vom gemessenen Medium abhängig machen. Somit ist diese B_1 -Korrekturmethode auf niedrige MR-Frequenzen limitiert, wie sie bei der X-Kern-Bildgebung vorliegen.

Zusammenfassend sind die Vorteile der vorgestellten Methode ihre Flexibilität bzgl. unterschiedlicher Bildgebungsparameter und ihre Robustheit durch den Referenzscan. Da eine weitgehend rauschfreie B_1 -Karte verwendet wird, wird die Bildqualität durch diese Korrekturmethode nicht weiter verschlechtert. Das korrigierte ^{23}Na -Bild wurde zur Quantifizierung der Natriumkonzentration genutzt und es konnte die Konzentration bis auf 3,2 % bestimmt werden. Die Methode kann leicht an andere Feldstärken und andere X-Kerne angepasst werden, um so die Genauigkeit von quantitativen X-Kernmessungen zu verbessern.

4.4 Entwicklung einer 3D-UTE-Sequenz zur Bestimmung der ^{23}Na - T_2^* -Relaxationszeit

4.4.1 Einleitung

Veränderungen der ^{23}Na - T_2^* -Zeiten und ihrer Anteile von kurzer und langer Komponente können auf physiologische Unterschiede bzw. Veränderungen und Pathologien hindeuten. Für die Messparameter-Optimierung und die Quantifizierung der Natriumkonzentration ist die Kenntnis von T_2^* ebenfalls von großer Bedeutung. Die Messung von T_2^* ist bei ^{23}Na aufgrund der niedrigen *in-vivo*- ^{23}Na -Konzentrationen, des niedrigen SNR und des schnellen, biexponentiellen Zerfalls eine Herausforderung. Die kurze T_2^* -Komponente kann mit klassischen kartesischen Sequenzen wie dem Gradienten-Echo meist nicht aufgenommen werden, da ihr Signal bis zum Aufnahmebeginn bereits zerfallen ist. Sequenzen, die aus der k-Raum-Mitte starten und keine Dephasierer- und Phasenkodiergradienten benötigen, ermöglichen niedrigere Echozeiten. Beispiele hierfür sind *twisted projection imaging* (TPI; [98]) und *3D ultra short echo time* (UTE; siehe Kapitel 2.3.2). Eine Weiterentwicklung der UTE-Sequenz mit dichtegewichteten Gradienten [99] verbessert die Abdeckung des k-Raums und ermöglicht eine niedrigere effektive Echozeit, da die k-Raum-Punkte im Vergleich zu einem linearen Gradienten früher erreicht werden.

Als Basis für die Entwicklung einer effizienten Messsequenz zur Bestimmung des ^{23}Na - T_2^* wurde in dieser Arbeit daher eine am Lehrstuhl bereits für die ^1H -Bildgebung implementierte dichtegewichtete UTE-Sequenz [100] verwendet. Das gesteckte Ziel war, das Aufnahmeschema zur Abtastung des T_2^* -Abfalls so zu optimieren, dass *in-vivo*-Messungen des ^{23}Na - T_2^* bei 1,5 T in annehmbarer Messzeit ermöglicht werden.

Am Beispiel des patellaren Knorpels wurde die Tauglichkeit der Sequenz für die ^{23}Na - T_2^* -Bestimmung *in vivo* überprüft. In den Arbeiten von [101] und [102] wurden T_2^* -Messungen am patellaren Knorpel bei 3 T und 7 T vorgenommen, indem nacheinander Datensätze mit unterschiedlichen Echozeiten aufgenommen und die Daten mono- bzw. biexponentiell gefittet wurden. Die Messzeiten lagen hierbei im Bereich von 32 bis 40 Minuten. Solch lange Messzeiten mit sequenzieller Datenaufnahme sind insbesondere für Bewegungsartefakte anfällig. Findet während der Messung Bewegung statt, stimmen die Datensätze der unterschiedlichen Echozeiten nicht mehr überein und können im schlimmsten Fall nicht verwendet werden. Dieses Problem wurde ebenfalls angegangen.

In dieser Arbeit wurden T_2^* -Messungen bei nur 1,5 T durchgeführt. Dies stellt aufgrund des durch die Feldstärke bedingten, sehr niedrigen SNR eine zusätzliche Herausforderung dar, der mit der dichtegewichteten 3D-UTE-Sequenz mit einem optimierten Aufnahmeschema und der Verwendung einer Oberflächenspule begegnet wurde.

4.4.2 Materialien und Methoden

Die Messungen erfolgten an einem 1,5 T Ganzkörper MRT (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit einer selbstentwickelten, doppelresonanten $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ -Oberflächenspule mit 9 cm Durchmesser, die auf dem Knie von drei Probanden platziert wurde.

Zur Bestimmung des ^{23}Na - T_2^* wird üblicherweise eine Reihe von identischen Bildern mit ansteigender Echozeit aufgenommen. Die Daten werden dann voxelweise mit einem mono- oder biexponentiellen Verlauf gefittet. Da zur Abtastung des biexponentiellen ^{23}Na - T_2^* -Zerfalls zahlreiche Punkte aufgenommen werden müssen, ist dies ein zeitraubendes Vorgehen. Daher wurden in dieser Arbeit nach jedem Anregungspuls statt einem Bild zwei Bilder („Doppel-Echo“) aufgenommen. Somit konnte die Gesamtmesszeit halbiert werden. Hierzu wurden nach dem ersten Auslese-Gradienten ein Rephasierer und anschließend ein zweiter Auslese-Gradient geschaltet (Abbildung 37). Zur Abtastung des biexponentiellen Zerfalls wurden fünf Doppel-Echos mit jeweils zwei unterschiedlichen Echozeiten TE_1 und TE_2 aufgenommen. Die Aufnahme erfolgte von Doppel-Echo 1 bis Doppel-Echo 5, wobei dieser Zyklus 5000-mal wiederholt wurde, sodass für die Rekonstruktion der Einzelbilder jeweils 5000 Projektionen genutzt werden konnten. Nach dem Nyquist-Kriterium (Gleichung (2.32)) wären lediglich 3217 Projektionen notwendig. Die weiteren Projektionen erhöhten das SNR durch Mittelung.

Die Messung wurde weiterhin zusätzlich robust hinsichtlich Bewegungen des Probanden gestaltet, indem die Projektionen nicht unter einem linear veränderten Projektionswinkel aufgenommen wurden, sondern quasi-zufallsverteilt [103]. Sollten während der Messung Bewegungen auftreten, führen diese im späteren Bild nur zu einer leichten Verschmierung und nicht zur möglichen Verwerfung der gesamten Messung wie bei einer sequentiellen Aufnahme der Projektionen.

Aus dem aufgenommenen Datensatz lassen sich 3D-Datensätze zu zehn unterschiedlichen Echozeiten rekonstruieren. Für die Rekonstruktion der Bilder wurden gemessene Trajektorien verwendet, anstatt die theoretischen Trajektorien zu verwenden [104]. Hierdurch werden die realen Gradientenschaltzeiten berücksichtigt und so Bildartefakte vermieden. Aufgrund des niedrigen SNR bei ^{23}Na erfolgte die Aufnahme der Trajektorien mittels ^1H jedoch mit den Gradientenschaltzeiten und -stärken der ^{23}Na -Messung. Die verwendeten Echozeiten können Tabelle 11 entnommen werden. Die weiteren Messparameter sind: FOV: 160 mm^3 , 16 Datenpunkte pro Projektion, TR: 60 ms, Bandbreite: 400 Hz/Pixel, TA: 25 min.

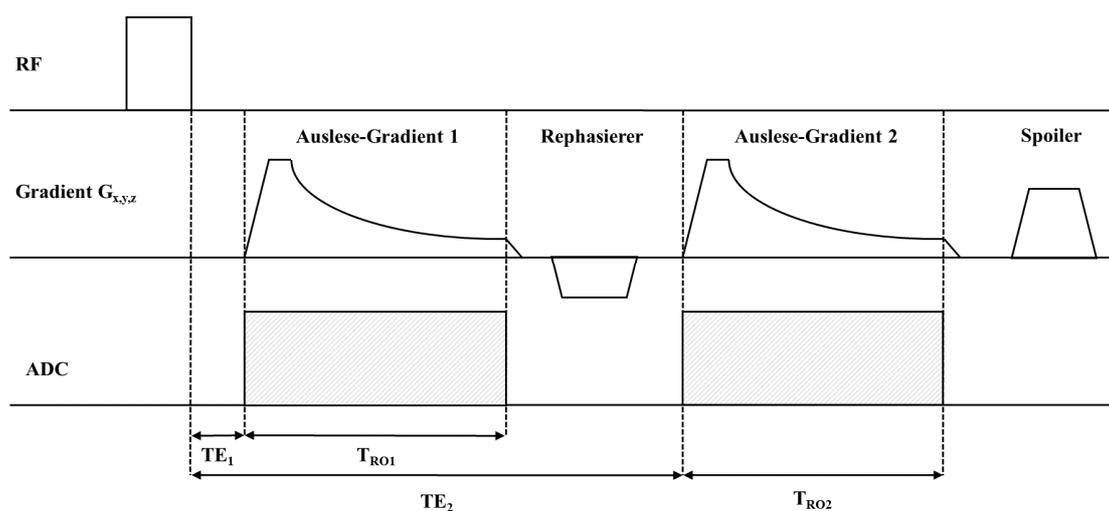


Abbildung 37: Schematische Darstellung der Sequenz für die T_2^* -Messung

Doppel-Echo	TE 1 in ms	TE 2 in ms
1	0,09	5
2	0,5	10
3	1	20
4	1,5	30
5	3	50

Tabelle 11: Auflistung der Echozeiten der Doppel-Echos.

Für die Auswertung wurde eine ROI über den patellaren Knorpel gezogen und der Mittelwert jeder ROI zu den zehn Echozeiten gebildet. Anschließend wurden die Daten mit einer biexponentiellen Funktion der Form

$$S = S_0 + A_{\text{kurz}} \cdot e^{-\frac{TE}{T_{2,\text{kurz}}^*}} + A_{\text{lang}} \cdot e^{-\frac{TE}{T_{2,\text{lang}}^*}} \quad (4.21)$$

gefittet. Aus den Vorfaktoren A_{kurz} und A_{lang} der beiden Exponentialfunktionen können die Anteile der kurzen und langen T_2^* -Komponente bestimmt werden:

$$\begin{aligned} \text{Anteil } T_{2,\text{kurz}}^* \text{ in \%} &= \frac{A_{\text{kurz}}}{(A_{\text{kurz}} + A_{\text{lang}})} \cdot 100 \\ \text{Anteil } T_{2,\text{lang}}^* \text{ in \%} &= \frac{A_{\text{lang}}}{(A_{\text{kurz}} + A_{\text{lang}})} \cdot 100 \end{aligned} \quad (4.22)$$

4.4.3 Ergebnisse

Abbildung 38 zeigt eine axiale Schicht aus den ^1H -3D-Daten des Knies eines Probanden. Der Signalabfall durch die Oberflächenspule ist erkennbar. Die Patella und der patellare Knorpel liegen im Zentrum der Oberflächenspule. Abbildung 39 zeigt die entsprechende Schicht aus den ^{23}Na -Daten zu den zehn aufgenommenen Echozeiten. Der schnelle Signalabfall mit steigender Echozeit ist offensichtlich. Im Fit der Daten wird der biexponentielle Charakter des Zerfalls deutlich (Abbildung 40). In Tabelle 12 sind die Ergebnisse der drei Probanden-Messungen zusammengefasst.

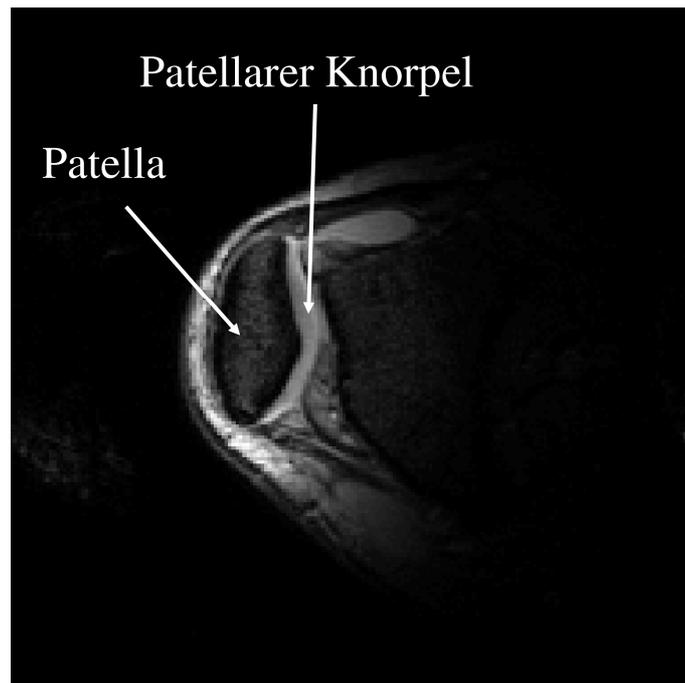


Abbildung 38: Axiale Schicht aus dem ^1H -3D-Datensatz eines Probanden.

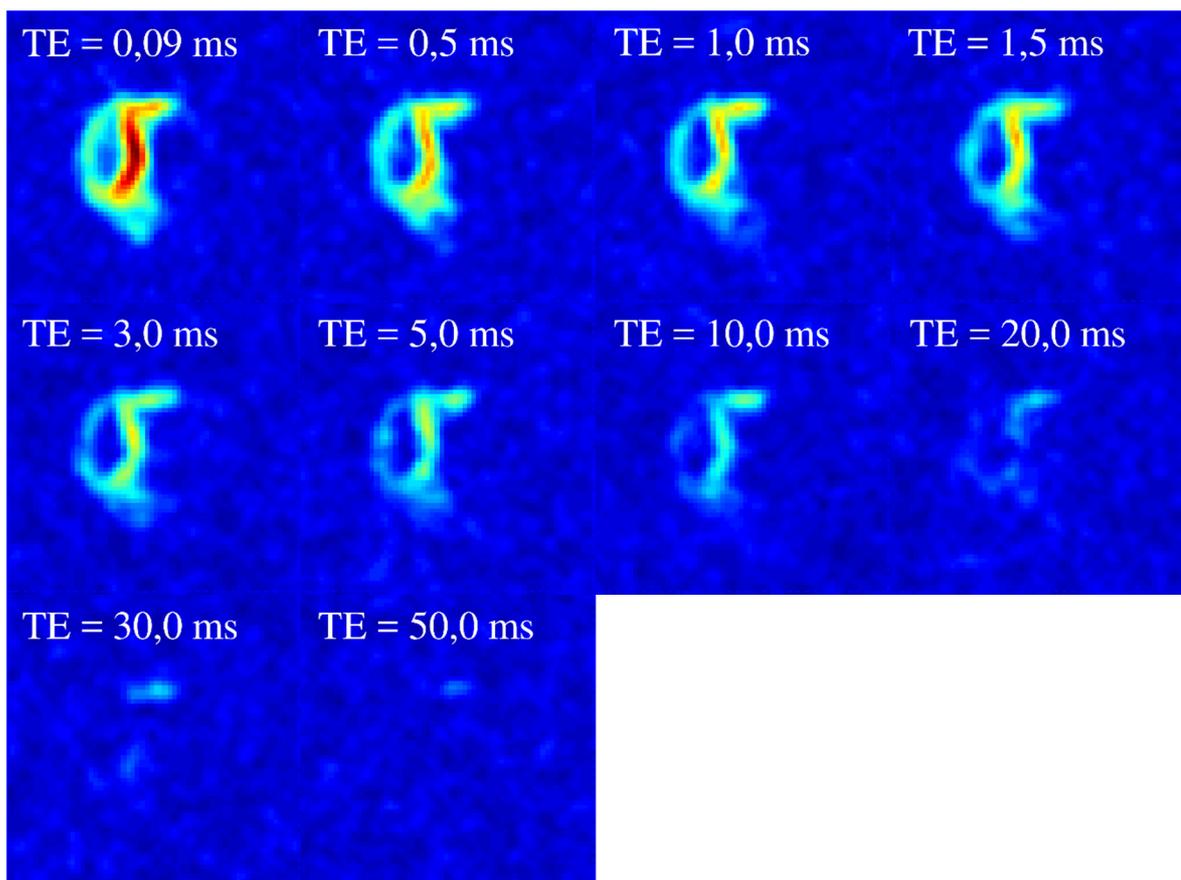


Abbildung 39: Axiale Schichten aus dem ^{23}Na -3D-Datensatz zu unterschiedlichen Echozeiten.

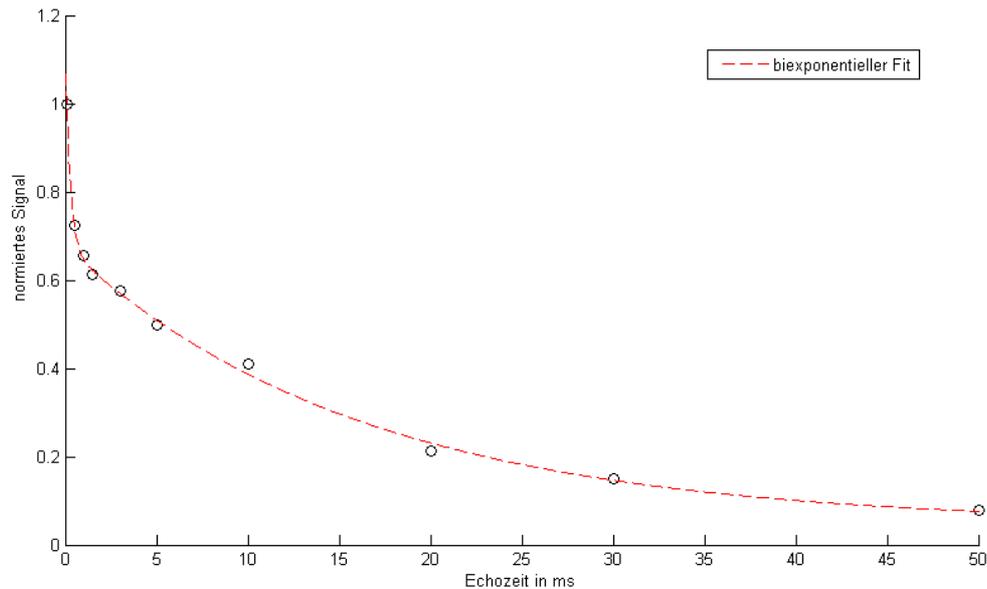


Abbildung 40: Biexponentieller Fit über das ^{23}Na -Signal des patellaren Knorpels eines Probanden zu unterschiedlichen Echozeiten.

Anzahl Probanden	SNR TE = 0,09 ms	Anteil T_2^* kurz in %	T_2^* kurz in ms	Anteil T_2^* lang in %	T_2^* lang in ms
3	$35,8 \pm 3,2$	$40,9 \pm 1,2$	$0,26 \pm 0,01$	$57,9 \pm 1,3$	$16,3 \pm 0,4$

Tabelle 12: Zusammenfassung der Ergebnisse für SNR und T_2^* für drei Probanden.

4.4.4 Diskussion

Durch den Einsatz einer Oberflächenspule und einer dichtegewichteten 3D-UTE mit optimiertem Aufnahmeschema konnten die T_2^* -Zeiten des patellaren Knorpels *in vivo* in akzeptabler Messzeit bei 1,5 T gemessen werden (25:20 min). Das ermittelte T_2^* kurz und T_2^* lang betragen ($0,26 \pm 0,01$) ms und ($16,3 \pm 0,4$) ms.

Vergleichswerte für den patellaren Knorpel konnten der Literatur für 3 T, 4 T und 7 T entnommen werden. Ein starker Unterschied der T_2^* -Zeiten ist bei unterschiedlichen Feldstärken nicht zu erwarten, da die Relaxationszeiten durch Quadrupolwechselwirkungen dominiert werden. Dementsprechend konnte in [101] kein signifikanter Unterschied zwischen den T_2^* -Zeiten der Patella bei 3 T und 7 T festgestellt werden. Das T_2^* des patellaren Knorpels wird hier bei 3 T und 7 T mit T_2^* 8,5 - 20 ms angegeben. Die Daten konnten dort monoexponentiell gefittet werden. Die Autoren aus [101] vermuten daher, dass durch das verwendete TE von 0,6 ms lediglich T_2^* lang zum Messsignal beigetragen hat. In [61] wird T_2^* bei 4 T ebenfalls monoexponentiell mit 4,5 ms angegeben. In [102] wurden die Relaxationszeiten bei 7 T zu $0,5 \pm 0,1$ ms und $11,4 \pm 1,8$ ms bestimmt (biexponentieller Fit).

Die Unterschiede der in dieser Arbeit gemessenen T_2^* -Werte zu [102], vor allem bei T_2^* kurz, können auf unterschiedlich lange Anregungspulse zurückzuführen sein. Während in dieser Arbeit durch die Oberflächenspule und das niedrigere SAR (spezifische Absorptionsrate, [105]) bei 1,5 T eine

Pulslänge von 100 μs erreicht werden konnte, wurde in [102] bei 7T ein Birdcage und eine Pulslänge von 500 μs eingesetzt. Für eine Pulslänge, die deutlich über T_2^* liegt, ist Relaxation während des Pulses nicht vernachlässigbar [106] und führt zu einer Verfälschung der gemessenen T_2^* -Werte.

Die ermittelten Anteile der kurzen und langen Komponenten weichen, wie auch in [102] gezeigt, von dem für Quadrupolwechselwirkung mit langsamer Bewegung in einem vollständig homogenen System erwarteten $T_{2,\text{kurz}}/T_{2,\text{lang}}$ -Verhältnis von 60%/40% (Kapitel 4.1.2) ab. Dies ist zum einen darauf zurückzuführen, dass T_2^* gemessen wurde und B_0 -Inhomogenitäten zu einer Linienverbreiterung führten. Schwerwiegender ist jedoch, dass das Gewebe nicht homogen ist und es sich somit mikroskopisch um ein Multikompartmentsystem handelt. Daher ergibt sich das gemessene Signal als eine Überlagerung vieler biexponentieller Kurven [107]. Makroskopisch folgen aus der geringen Auflösung zudem Partialvolumeneffekte mit umgebendem Gewebe (z. B. Synovialflüssigkeit), die den T_2^* -Wert beeinflussen [102].

Zusammenfassend ermöglicht die vorgestellte Sequenz eine schnelle und durch das Aufnahmeschema bewegungsinsensitive Bestimmung der kurzen und langen T_2^* -Komponente.

Die Kenntnis der ^{23}Na - T_2^* -Zeiten und der Anteile von kurzer und langer Komponente ist für die Quantifizierung der Natriumkonzentration von Bedeutung. Weiterhin können Veränderungen der ^{23}Na - T_2^* -Zeiten auf physiologische Veränderungen hindeuten. Die T_2^* -Bestimmung des patellaren Knorpels ist *in vivo* trotz der niedrigen Feldstärke von 1,5 T in etwa 25 Minuten möglich.

Das Aufnahmeschema lässt sich auch bei höheren Feldstärken nutzen, wobei sich das intrinsische höhere SNR für eine weitere Reduzierung der Messzeit oder für eine Erhöhung der Auflösung und damit Verringerung der Partialvolumeneffekte nutzen lässt.

4.5 Tierstudie zur Untersuchung der Arthrose mittels MRT

Die folgende Multiparameter-MR-Studie, in der Natrium- und Protonen-MR-Methoden Anwendung fanden, wurde im Rahmen des EU Forschungsprojekts ADIPOA (Adipose Derived Stromal Cells for Osteoarthritis Treatment) durchgeführt. Der tiermedizinische Teil der Studie wurde von Mitarbeitern des König-Ludwig-Hauses (Würzburg) organisiert. Die MR-Messungen wurden in Zusammenarbeit mit Dipl.-Phys. Joachim Schrauth (MRB Forschungszentrum, Würzburg) realisiert. Die wesentlichen Ergebnisse der Studie sind bereits in einem Artikel mit geteilter Erstautorenschaft veröffentlicht worden [69]. Der mit der Natrium-MR assoziierte Anteil der Studie, inklusive der Entwicklung der Hardware, Bildgebungssequenzen, Datenverarbeitung und -auswertung, ist Teil dieser Dissertation. Der Vergleich der MR-Parameter wird als gemeinsames Ergebnis der Studie ebenfalls präsentiert. Auf die protonenbasierten Methoden wird nur soweit eingegangen, wie sie für das Verständnis unmittelbar notwendig sind. Detaillierte Informationen können den Literaturangaben entnommen werden.

4.5.1 Einleitung

Arthrose ist eine degenerative Gelenkserkrankung (siehe Kapitel 4.1.1.3), für die zum jetzigen Zeitpunkt keine kurative Therapie verfügbar ist [108-110]. Für die Entwicklung von neuen Therapieansätzen sind präklinische Studien nötig. Die European Medicines Agency (EMA) empfiehlt Ziegen als Großtiermodell für die Knorpelregeneration des Knies [111]. Dennoch wurden bisher nur wenige Studien veröffentlicht, die sich mit der Überwachung und Charakterisierung des Ziegenknorpels mittels MRT befassen [112, 108].

Aufgrund des langsamen Fortschreitens der Arthrose (10 – 20 Jahre beim Menschen) erfordern prophylaktische medizinische Untersuchungen und Validierung des Heilungserfolgs von Behandlungen am Menschen nicht-invasive Überwachungstechniken, die molekulare Veränderung, die den morphologischen Veränderungen, wie Läsionen und Gelenksverengungen, vorausgehen. Durch ihren überlegenen Weichteilkontrast hat sich die MRT zur favorisierten Bildgebungsmodalität für die Untersuchung von Gelenkknorpel entwickelt. Im klinischen Alltag werden die morphologischen Veränderungen meist mit konventionellen MRT-Sequenzen mit T_1 -, T_2 - oder Spindichtekontrast erfasst. In der Forschung wurden fortgeschrittene MRT-Techniken zur frühzeitigen Erfassung und Quantifizierung physiologischer Veränderungen entwickelt. Am weitesten verbreitet sind hierbei die Gadolinium verstärkte Magnetresonanzbildgebung von Knorpel (delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging of cartilage (dGEMRIC)) [113, 114], $T_{1\rho}$ -Relaxationskartierung [115, 116] und quantitative Natrium-MRT [75, 89, 61]. Das Ziel der Studie ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse der drei MRT-Methoden und die Etablierung eines Untersuchungsprotokolls für die Charakterisierung des Knorpels in einer präklinischen Studie. Die Messungen wurden an einem (in der klinischen Praxis üblichen) 1,5 T Ganzkörper-Scanner durchgeführt. Dadurch ist die potentielle Übertragung der Ergebnisse auf spätere Humanstudien gewährleistet. Die Ziege wurde aufgrund der EMA-Empfehlung als Versuchstier gewählt.

Zunächst war es notwendig die Messprotokolle und Nachbearbeitung der drei MR-Methoden, dGEMRIC, $T_{1\rho}$, und Natrium an den dünnen Ziegenknorpel anzupassen, um die quantitative Bestimmung des Knorpelzustands und einen Vergleich der unterschiedlichen Methoden zu ermöglichen. Die

Kombination und Korrelation aller Ergebnisse an einem einzelnen Tiermodell erlaubt auch die Analyse von synergetischen Effekten zwischen den Methoden selbst. Dies kann zu einem genaueren Verständnis der MR-Parameter als Biomarker für Arthrose führen und so in einer besseren Diagnostik im Frühstadium und sensitiverer Überwachung und Kontrolle von Arthrose-Behandlungen führen.

Als möglicher Therapieansatz wurden in dieser Studie sogenannte mesenchymale Stammzellen untersucht. Hierbei handelt es sich um Vorläuferzellen des Bindegewebes, die sich in Osteoblasten (Knochenzellen), Chondrozyten (Knorpelzellen), Myozyten (Muskelzellen) und Adipozyten (Fettzellen) differenzieren können [117].

4.5.2 Materialien und Methoden

4.5.2.1 Studiendesign

Versuchstiere

Für die Studie wurden zwölf weibliche Ziegen (Kreuzung aus weißer deutscher Edelziege und anglo-nubischer Ziege) herangezogen. Die Versuchstiere wurden in zwei Gruppen mit jeweils sechs Tieren aufgeteilt und zu drei Zeitpunkten untersucht. Ihr mittleres Gewicht lag bei $60,4 \pm 7,7$ kg. Der Tierversuch wurde von den zuständigen Behörden in Einklang mit §8 des Tierschutzgesetzes genehmigt (Tierversuchsgenehmigungsnummer: 55.2-2531.01-80/12).

Tiervorbereitung und Studiendesign

Bei den Versuchstieren wurde unter Vollnarkose eine Arthrose chirurgisch induziert: Durch einen mittigen Hautschnitt wurde die Gelenkkapsel geöffnet, um das vordere Kreuzband und den medialen Meniskus freizulegen und anschließend zu entfernen. Zusätzlich wurde mit einer 8-mm-Hautstanze ein Knorpeldefekt an der lateralen Fläche der Trochlea des Oberschenkels gesetzt. Daraufhin wurde das Gelenk gereinigt und die Gelenkkapsel mittels absorbierbaren Fäden verschlossen. Abschließend wurde die Haut mit Klammern geschlossen. Durch die chirurgisch verursachte Instabilität des Knies entwickeln die Ziegen innerhalb von wenigen Wochen nach der Operation eine Arthrose. Während der Operation wurden Bindegewebszellen vom Fettgewebe entnommen. Diese Zellen wurden weiterverarbeitet und drei Wochen später in Form von mesenchymale Stammzellen als mögliche Arthrose-Therapie in die Knie der Therapiegruppe injiziert. 16 Wochen nach der ersten OP wurden die Versuchstiere eingeschläfert (Abbildung 41a).

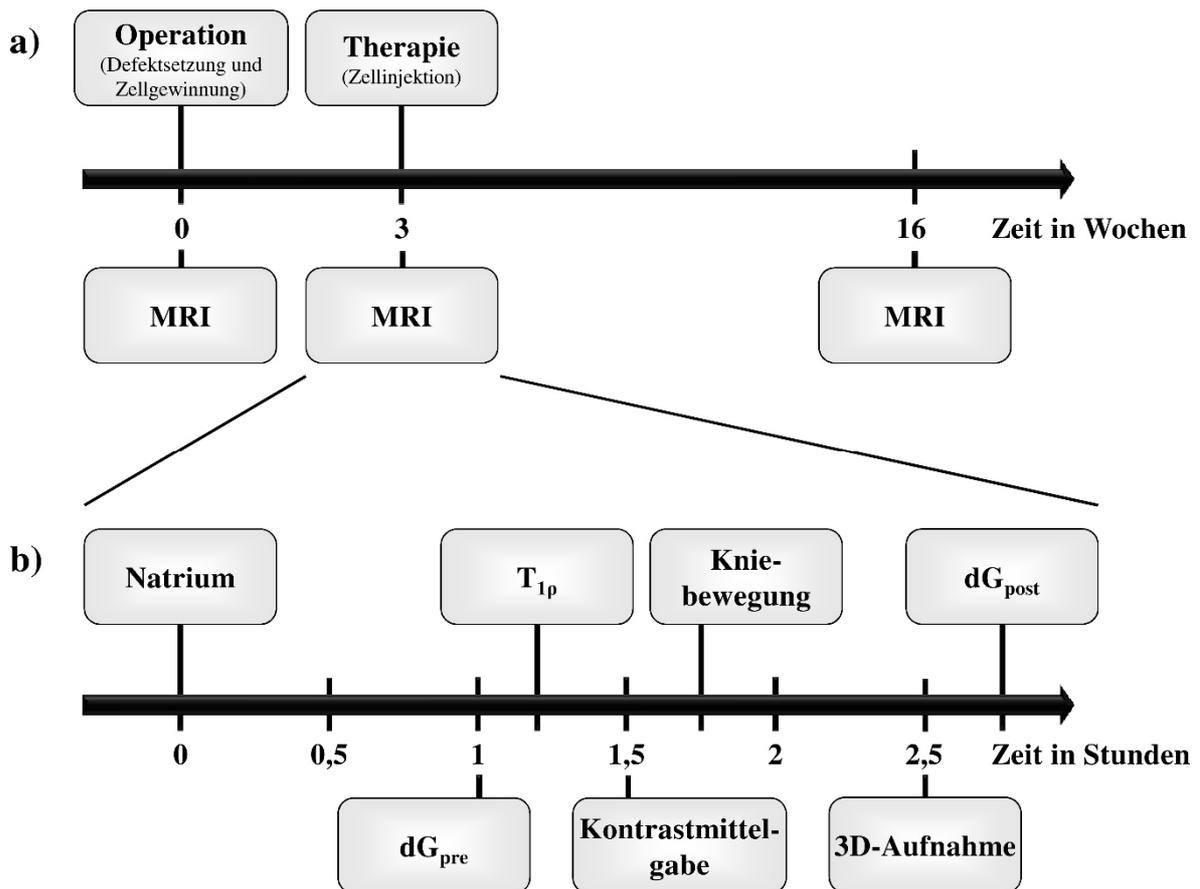


Abbildung 41: Zeitverlauf der Ziegenstudie. Abbildung abgewandelt übernommen aus [69].

- a) Der obere Zeitverlauf zeigt die medizinischen und chirurgischen Interventionen und die MR-Messungen. Die Tiere wurden zuerst gesund gemessen. Danach wurde operativ ein Defekt gesetzt und Fettgewebe entnommen (Woche 0). Drei Wochen später wurden die Tiere erneut gemessen. Anschließend wurden den Tieren der Therapiegruppe die zuvor kultivierten Bindegewebszellen in das Knie injiziert. Nach 16 Wochen wurden die Tiere das letzte Mal gemessen und daraufhin eingeschläfert.
- b) Der untere Zeitverlauf zeigt den Ablauf einer MR-Untersuchung. Nach der Schichtfindung folgte zuerst die Natriumbildgebung, danach wurde die Spule gewechselt und die T_1 - (ohne Kontrastmittel) und T_{1p} -Karten aufgenommen. Anschließend wurde das Kontrastmittel intravenös injiziert und das Knie zehn Minuten lang bewegt. Während der folgenden Wartezeit von 40 Minuten, die eine gleichmäßige Verteilung des Kontrastmittels gewährleisten soll, wurde ein hochaufgelöster morphologischer 3D-Datensatz aufgenommen. Abschließend wurden die T_1 -Karten nach Kontrastmittelgabe gemessen.

4.5.2.2 MR-Methoden

Zunächst sollen die verwendeten MR-Methoden und ihr Hintergrund kurz vorgestellt werden und damit ihre Auswahl für die Studie begründet werden.

dGEMRIC

dGEMRIC ist die Messung der T_1 -Relaxationszeit des Knorpels nach Gabe des anionischen Kontrastmittels Gadopentetat-Dimeglumin (Gd-DTPA^{2-}), das unter dem Markennamen Magnevist (Bayer Schering Pharma, Berlin) eine klinische Zulassung hat. Bewegung und/oder eine Wartezeit sind nach intravenöser Injektion nötig, damit das Kontrastmittel den Knorpel gleichmäßig durchdringen kann [118]. Das Maß der Durchdringung hängt aufgrund der negativen Ladung von Gd-DTPA^{2-} von der FCD des Knorpels ab. Somit ist in Bereichen mit geringer GAG-Konzentration und damit geringer FCD eine erhöhte Kontrastmittelkonzentration zu finden. Daher stellt *dGEMRIC* eine indirekte Messmethode der GAG-Konzentration dar [119, 120]. Verminderte T_1 -Werte deuten folglich auf einen degenerierten Knorpel hin (Tabelle 13). Die Bestimmung der T_1 -Werte nach der Kontrastmittelgabe (dG_1) ist daher eine Möglichkeit, Aussagen über den Knorpelzustand zu treffen.

$T_{1\rho}$

Bei einem $T_{1\rho}$ -Experiment wird die Magnetisierung zunächst mit einem 90° -Puls in die Transversalebene gekippt [121]. Anschließend wird ein langer, niedrigenergetischer RF-Puls parallel zur Magnetisierung ausgespielt (Spin-Lock-Puls). Die Magnetisierung schwankt um dieses Spin-Lock- B_1 -Feld und relaxiert während des Spin-Lock-Pulses im rotierenden Bezugssystem mit der Zeitkonstanten $T_{1\rho}$. Dies ist vergleichbar mit der Rotation der longitudinalen Magnetisierung um das B_0 -Feld im Laborsystem. $T_{1\rho}$ kann experimentell bestimmt werden, indem die Länge des Spin-Lock-Pulses bei fixer Amplitude in Schritten variiert wird. Die Magnetisierung der einzelnen Experimente kann dann an eine monoexponentielle Funktion gefittet werden, deren Zeitkonstante $T_{1\rho}$ liefert. T_1 ist besonders sensitiv auf die molekulare Fluktuation magnetischer Dipolinteraktionen nahe der Larmor-Frequenz ($\sim\text{MHz}$), wohingegen $T_{1\rho}$ sensitiv auf Dipolfluktuationen nahe der effektiven Präzessionsfrequenz ist, die sich aus der Frequenz des Spin-Lock-Pulses ($\sim\text{kHz}$) ergibt. Somit können durch $T_{1\rho}$ Informationen über niederfrequente Molekülfluktuationen gewonnen werden. Es konnte gezeigt werden, dass $T_{1\rho}$ sensitiv auf Änderungen des PG-Gehalts von Knorpel reagiert [122, 123]. Für menschlichen Knorpel, der nach Knieersatz-Operationen entnommen wurde, wurden deutlich erhöhte $T_{1\rho}$ -Werte verglichen mit gesundem Knorpelgewebe gemessen [124]. Regatte et al. und Akella et al. beschreiben einen beinahe linearen Zusammenhang zwischen $T_{1\rho}$ und PG-Verlust und legen somit nahe, dass $T_{1\rho}$ zur Bestimmung der PG-Verteilung im Knorpel geeignet ist (Tabelle 13) [125].

^{23}Na -MRT

Wie in Kapitel 4.1.1 ausgeführt, eignet sich quantitative Natriumbildgebung zur Beurteilung des Knorpelzustands. Die Anwesenheit von Natriumionen spiegelt die Anzahl negativgeladener GAG-Moleküle im Knorpel wider. Dementsprechend wird ein Absinken der Natriumkonzentration als eine

Degeneration des Knorpels interpretiert (Tabelle 13). Voraussetzungen für die ^{23}Na *in-vivo*-Bildgebung sind ein X-Kern-fähiger MRT-Scanner, angepasste Spulen und Sequenzen. Die Kombination aus niedrigem gyromagnetischen Verhältnis, niedriger *in-vivo*-Konzentration und kurzer T_2^* -Relaxationszeit lassen Natriumbildgebung zur Herausforderung werden. Das niedrige SNR kann teilweise durch optimierte Spulen und Sequenzen, lange Messzeiten, niedrig aufgelöste Bilder und falls möglich durch hohe Feldstärken kompensiert werden.

MR-Parameter	sensitiv auf	Knorpelzustand	
		-	+
dG_1 in ms	PG, GAG	▼	▲
dG_2 in s^{-1}	PG, GAG	▲	▼
$T_{1\rho}$ in ms	PG	▲	▼
Natriumkonzentration in mmol/l	Na^+ -Ionen, GAG	▼	▲

Tabelle 13: Liste der MR-Parameter mit ihren korrespondierenden Biomarkern und ihrem Verhalten auf Veränderungen des Knorpelzustands [126, 127]. Bei Knorpeldegeneration (-) sinken der dGEMRIC-Index dG_1 und die Natriumkonzentration, dG_2 und $T_{1\rho}$ hingegen steigen. Bei Knorpelregeneration (+) verhält es sich entsprechend umgekehrt.

4.5.2.3 Bildakquisition

Alle Messungen wurden an einem klinischen 1,5 T Ganzkörper-Scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland) durchgeführt. Für die Protonenmethoden (dGEMRIC und $T_{1\rho}$) wurde eine 2×4-Kanal-Empfangsspule (Noras, Höchberg, Deutschland) verwendet. Für die ^{23}Na -Bildgebung wurde eine selbstentwickelte Oberflächenspule verwendet. Die Bildgebungsschichten wurden mittels ^1H -Übersichtsscans senkrecht zur Oberfläche des medialen Kondylus orientiert. Dies geschah mit besonderer Sorgfalt, um bei allen Tieren und zu allen Messzeitpunkten die gleiche Schichtausrichtung zu gewährleisten. Anschließend wurde ein standardisiertes Protokoll abgearbeitet. Die Reihenfolge war wie folgt (Abbildung 41b):

- ^{23}Na -MRT
- T_1 -Messung (ohne Kontrastmittel)
- $T_{1\rho}$ -Messung
- Applizierung des Kontrastmittels
- passive Bewegung des Knies
- Wartezeit
- morphologische 3D-Aufnahme
- T_1 -Messung (mit Kontrastmittel)

dGEMRIC

Zur Ermittlung der dGEMRIC-Indizes wurden T_1 -Karten mittels einer segmentierten 2D-Inversion-Recovery-Snapshot-FLASH-Sequenz [128] unter Berücksichtigung der Deichmann-Korrektur [129]

aufgenommen und ausgewertet: Nach einem 180°-Inversionspuls wurden 64 FLASH-Bilder mit folgenden Parametern aufgenommen: Matrix: 256×256, TE: 4,8 ms, TR: 9,1 ms, Auflösung 0,6×0,6×3 mm³, TA: 4 min). Das erste Bild entstand zu einer Inversionszeit von TI = 46,5 ms. Die nachfolgenden Bilder wurden mit einem Abstand von ΔTI = 72,8 ms aufgenommen. Dieses kurze ΔTI wurde erreicht, indem die Akquisition jedes Bildes in 32 Segmente zu je 8 k-Raum-Zeilen unterteilt wurde. Das gesamte TR der Sequenz, bezogen auf die 32 Segmentierungsschritte, lag bei 8,5 s. Die T₁-Karten wurden vor und nach intravenöser Gabe einer Einmaldosis des Kontrastmittels Magnevist (0,2ml/kg) aufgenommen. Die Kontrastmittelgabe erfolgte über 5 Minuten. Danach wurde das Knie passiv gestreckt und gebeugt. Dies erfolgte 5 Minuten in mäßigem und 5 Minuten in schnellem Tempo. Hierdurch und durch die Gesamt-wartezeit nach der Injektion von 40 Minuten wurde eine homogene Aufnahme des Kontrastmittels im Knorpel gewährleistet [118, 112].

Die weitverbreitetste Definition des dGEMRIC-Index ist dG₁, die T₁-Zeit nach Kontrastmittelgabe (T_{1,post}). Bei der zweiten Variante, dG₂, wird zusätzlich der T₁-Wert vor der Kontrastmittelgabe (T_{1,prä}) berücksichtigt [114, 130]. Die Formeln für die Berechnung lauten:

$$\begin{aligned} dG_1 &= T_{1,\text{post}} \\ dG_2 &= 1/T_{1,\text{post}} - 1/T_{1,\text{prä}} \end{aligned} \quad (4.23)$$

T_{1p}

Für die T_{1p}-Messung wurde eine GRE-Sequenz mit ΔB₁- und ΔB₀-insensitiver Spin-Lock-Präparation [131] (Matrix: 256×256, TR: 990 ms, TE: 4.8 ms, Spinlockzeit: 1/10/30/60 ms, Spinlock-Amplitude: 5,9 μT, FOV: 140×140 mm², Schichtdicke: 3 mm) verwendet. Die T_{1p}-Messungen wurden vor der Kontrastmittelgabe durchgeführt.

²³Na-MRT

Aufgrund der Anatomie des Ziegenhinterlaufs ist ein Birdcage-Resonator als Volumenspule für die MR-Bildgebung am Knie ungeeignet. Daher wurde eine U-förmige doppelresonante Oberflächenspule entwickelt (Abbildung 42). Die Spule besteht aus einer Quadratoberflächenspule für die ²³Na- und einer Einzelkanaloberflächenspule für ¹H-Bildgebung. Die ²³Na-Quadratoberflächenspule bietet ein hohes SNR bei gleichzeitig akzeptabler B₁-Feldhomogenität. Für den Bau der beiden 7-cm-²³Na-Spulen wurde widerstandsarmer, versilberter Kupferdraht mit 2,5 mm Durchmesser gewählt, da bei der niedrigen ²³Na-Frequenz und dem kleinen Spulendurchmesser das Spulenrauschen dominiert und mit dem Draht ein möglichst geringer Spulenwiderstand erreicht werden sollte. Die beiden Spulen wurden dann auf einem U-förmigen Acrylgehäuse befestigt. Das transparente Gehäuse ermöglicht die einfache und zeitsparende Platzierung der Spule auf dem Ziegenknie. Die Entkopplung der beiden ²³Na-Spulen erfolgt über die Anpassung ihres Überlapps [132]. Die ¹H-Oberflächenspule umgibt die ²³Na-Quadratoberflächenspule. Auf ¹H-Filter in den ²³Na-Spulen wurde verzichtet, da diese aufgrund der Dominanz des Spulenrauschens zu merklichen Sensitivitätsverlusten führen würden. Bei der ¹H-Bildgebung kommt es daher zu einer Verminderung der Sensitivität, da gegenphasige Ströme in der ²³Na-Spule induziert werden. Dies ist jedoch aufgrund des hohen Signallevels bei der ¹H-Bildgebung und der anatomisch angepassten Spule verkräftbar. Die

Verbindung der Spule mit dem MRT erfolgt über eine Interface-Box, die über eine $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ -Frequenzweiche, einen ^1H -TX/RX-Schalter und einen ^{23}Na -Quadraturhybrid verfügt.

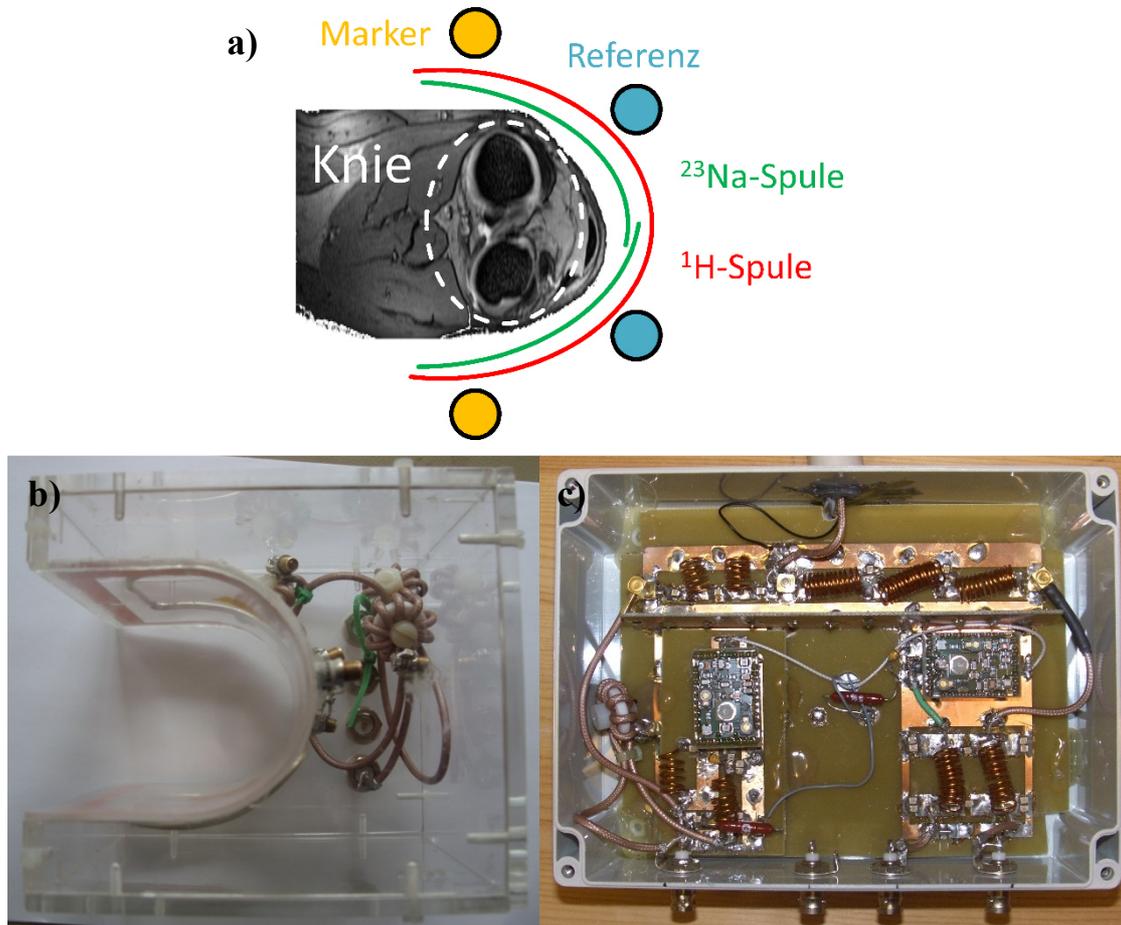


Abbildung 42: Aufbau der Spule für die Ziegenmessungen

- Schematische Draufsicht der Spule, die für die Ziegenstudie entwickelt wurde. Die Natrium-Quadraturoberflächenspule (grün) und die Protonenoberflächenspule (rot) umgeben das Ziegenknie U-förmig. Die Marker für die Ko-Registrierung (orange) und die Phantome für die Quantifizierung (blau) sind ebenfalls angedeutet.
- Photographie der Ziegenspule mit Acrylgehäuse.
- Interface-Box mit $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ -Frequenzweiche, ^1H -TX/RX-Schalter und ^{23}Na -Quadraturhybrid.

Für die ^{23}Na -Flipwinkelkalibrierung wurde eine Serie von niedrigauflösten 2D-Gradientenecho-Bildern mit variierender Referenzspannung des zentralen, medialen femorotibialen Knorpels aufgenommen. Anschließend wurde das Signalmaximum ermittelt und die dafür benötigte Spannung als Referenzspannung für das hochauflöste 3D-Gradientenecho mit nicht-selektiver Anregung und asymmetrischem Auslesegradienten verwendet. Die Messzeit für diese 3D-Messung betrug 20:30 min (Matrix: $64 \times 32 \times 24$, Auflösung: $2 \times 4 \times 5 \text{ mm}^3$, TE: 4 ms, Bandbreite: 85 Hz/px, TR: 40 ms, Mittelungen: 40). Die Repetitionszeit entspricht hier etwa dem doppelten durchschnittlichen T_1 von Knorpel. Die Wahl der Repetitionszeit stellt einen Kompromiss zwischen höherer SNR-Effizienz durch schnelle Mittelung (kurze Repetitionszeit) und Spindichtewichtung (lange Repetitionszeit) dar,

die für die Quantifizierung zu bevorzugen ist. Die Richtung des Auslesegradienten wurde orthogonal zur dünnen Knorpel Ebene gewählt, um Partialvolumeneffekte zu vermindern. Zylindrische Agarose-Phantome mit bekannter Natriumkonzentration (200 und 300 mmol/l) wurden an der Spule befestigt und befinden sich bei jeder *in-vivo*-Messung im Bildgebungsvolumen. Hierdurch wurden Kalibrationsdaten gewonnen, die für die Quantifizierung der Natriumkonzentration des Knorpels verwendet wurden. Zusätzlich wurde ein 3D- ^1H -Gradientenecho mit dem Gesichtsfeld des 3D- ^{23}Na -Gradientenechos aufgenommen, das als anatomische Referenz dient (Matrix: $256 \times 128 \times 24$, Auflösung: $0,5 \times 1 \times 5 \text{ mm}^3$, TE: 3,5 ms, Bandbreite: 250 Hz/p, TR: 40 ms, Messzeit: 2:28 min).

Aufgrund von Schwierigkeiten beim Tierhandling und der Narkose zu Beginn der Studie wurde auf die zeitintensiven Natriummessungen der Therapiegruppe zum Nullzeitpunkt verzichtet. Zu diesem Zeitpunkt waren jedoch sowohl die Tiere der Kontroll-, als auch der Therapiegruppe gesund und sollten daher keine signifikant unterschiedliche Natriumkonzentrationen aufweisen.

4.5.2.4 Datenanalyse und -nachbearbeitung

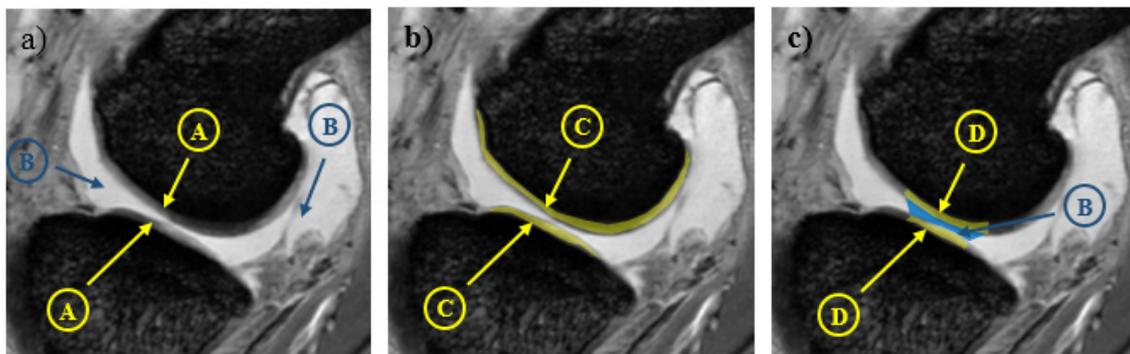


Abbildung 43: Sagittales Schnittbild (entnommen aus 3D-Datensatz) durch den medialen Kondylus des gestreckten Knies, drei Wochen postoperativ. Abbildung abgewandelt übernommen aus [69].

- a) Femoraler und tibialer Knorpel (A) und Ödeme/Ergüsse (B)
- b) Ideale ROI des Knorpels (C)
- c) Reduziertes ROI (D) aufgrund von Ödemen/Ergüssen (B)

Berechnung der dGEMRIC-Indizes und $T_{1\rho}$

$T_{1\rho}$ -, $T_{1,\text{prä}}$ - und $T_{1,\text{post}}$ -Karten wurden mit Matlab (The Mathworks, Natick, USA) mit monoexponentiellen Kurvenfits berechnet.

Auswahl der Region of Interest (ROI)

Die durchschnittlichen T_1 -, $T_{1\rho}$ -Werte und Natriumkonzentrationen des medialen Kondylus des gestreckten Knies wurden aus manuell ausgewählten ROIs ermittelt (Abbildung 43). Die ROIs wurden anhand anatomischer Orientierungspunkte ausgewählt. Hierdurch wird gewährleistet, dass ein Vergleich zwischen den verschiedenen Bildgebungsmethoden und Zeitpunkten möglich ist. Das ideale ROI (Abbildung 43b) wurde aufgrund von postoperativen Ödemen und Ergüssen, die vor allem bei

der niedrigaufgelösten Natriumbildgebung zu Partialvolumeneffekten führen würden, auf die Kontaktfläche des Gelenkknorpels zwischen Femur und Tibia reduziert (Abbildung 43c).

^{23}Na -MRT

Die Natriumkonzentration des Knorpels kann nicht direkt aus den ^{23}Na -Daten abgelesen, sondern muss durch Verarbeitung der Daten gewonnen werden (siehe Kapitel 4.1.3). Die zentralen Schritte sind hierbei die Interpolation der ^{23}Na -Daten und die Ko-Registrierung mit den ^1H -Daten, die Korrektur der B_1 -Inhomogenität der Oberflächenspule, die Quantifizierung der Natriumkonzentration mittels Referenzphantomen und schließlich das Zeichnen und Auswerten der ROI. Im Folgenden werden die genannten Punkte detailliert ausgeführt. Eine Übersicht der Arbeitsschritte liefert Abbildung 44.

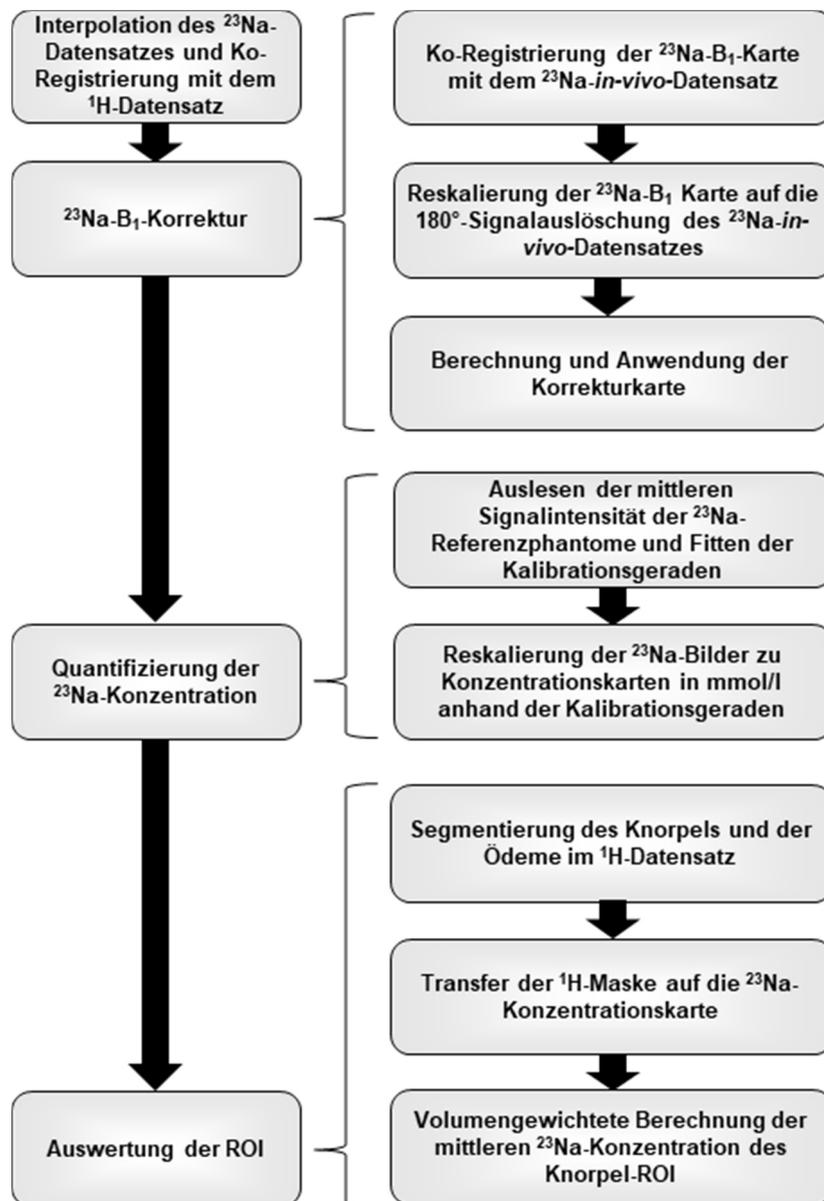


Abbildung 44: Flussdiagramm für die Auswertung der Natriumdaten der Ziegenstudie.

Interpolation der ^{23}Na -Datensätze und Ko-Registrierung mit den ^1H -Datensätzen

Die ^{23}Na -Datensätze wurden auf eine $128 \times 128 \times 120$ Matrix Fourier-interpoliert. Hierdurch werden Partialvolumeneffekte reduziert. Die Auflösung in der Bildebene wurde an die Auflösung der ^1H -Daten von 256×256 Pixel durch bilineare Interpolation angepasst, um das Zeichnen und Übertragen der ROI zu erleichtern.

B_1 -Korrektur

Die ^{23}Na -Datensätze wurden B_1 -korrigiert, da die ^{23}Na -Quadraturoberflächenspule keine vollständig homogene B_1 -Verteilung aufweist, die für eine korrekte Quantifizierung erforderlich ist. Die Aufnahme einer *in-vivo*- B_1 -Karte ist aufgrund des niedrigen ^{23}Na -SNR und der daraus resultierenden langen Messzeit nicht praktikabel. Daher wurde auf die in Kapitel 4.3 beschriebene Methode zurückgegriffen. Die für die Reskalierung der B_1 -Karte notwendige 180° -Signalauslöschung konnte hier ohne zusätzlichen Referenzscan direkt aus den *in-vivo*-Daten ermittelt werden. Dies ist möglich, da im Bereich des Überlapps der beiden ^{23}Na -Spulen das B_1 -Feld besonders hoch ist und das Ziegenknie an dieser Stelle durch Haut und Sehnen ausreichend ^{23}Na -Signal liefert.

Quantifizierung der Natriumkonzentration

Die Quantifizierung der Natriumkonzentration erfolgte analog zu Kapitel 4.1.3. Es kamen zwei Referenzen mit 200 und 300 mmol/l zum Einsatz. Die für die Quantifizierung notwendigen Relaxationszeiten wurden *in vivo* an einem Versuchstier gemessen. Die T_1 -Zeit des Knorpels wurde *in vivo* mittels einer IR-3D-UTE-Sequenz mit den Inversionszeiten 3, 5, 25, 50, 100 und 150 ms und einem Fit der Daten an die IR-Signalgleichung ermittelt. Das *in-vivo*- T_2^* wurde durch biexponentielles Fitten eines FID gewonnen.

Auswertung des ROI

Die ROIs wurden in drei aufeinanderfolgenden Schichten des 3D- ^1H -Datensatzes gezeichnet und auf die entsprechenden Schichten des Natrium-Datensatzes übertragen. Somit ergibt sich eine Schicht mit einer nominellen Dicke von 3mm. Dies entspricht der Schichtauflösung der beiden ^1H -Sequenzen, dGEMRIC und $T_{1\rho}$. Andere Bereiche des Knies wurden nicht für die quantitative Auswertung herangezogen, da hier das SNR sehr niedrig ist und zudem ihre Abmessungen deutlich unterhalb der Natriumauflösung liegen.

Nach der Operation traten bei einigen Versuchstieren starke postoperative Traumata des Kniegelenks auf, die zu Ödemen und Ergüssen führten. Diese Flüssigkeitsansammlungen enthalten Natrium und behindern somit die korrekte Datenanalyse des Knorpels. Ein direktes Übertragen des in den ^1H -Daten segmentierten Knorpels auf die ^{23}Na -Daten ermöglicht keine Trennung zwischen Fluid und Knorpel, da die tatsächlich gemessenen Voxel Signalanteile von beidem enthalten. Um eine Abschätzung der Natriumkonzentration der fluidkontaminierten ROIs zu erhalten, wurde die mittlere Natriumkonzentration des Knorpels berechnet. Hierzu wurde die Anzahl der Voxel, die Knorpel, N_{Knorpel} ,

und derer, die Fluid enthalten, N_{Fluid} , in den ^1H -Daten ermittelt (Abbildung 43c). Die mittlere Natriumkonzentration des Fluides $[\text{Na}^+]_{\text{Fluid}}$ wurde aus jeweils drei Datensätzen der Kontroll- und der Therapiegruppe gewonnen, in denen große Ödeme sichtbar waren. Die Fluid-ROIs wurden gemittelt und repräsentativ für ihre jeweilige Gruppe verwendet. Mit der bekannten, mittleren Natriumkonzentration der gesamten ROI, $[\text{Na}^+]_{\text{ROI}}$, und der des Fluids, $[\text{Na}^+]_{\text{Fluid}}$, ist es nun möglich, die mittlere Natriumkonzentration des Knorpels, $[\text{Na}^+]_{\text{Knorpel}}$, abzuschätzen:

$$[\text{Na}^+]_{\text{Knorpel}} = \frac{(N_{\text{Knorpel}} + N_{\text{Fluid}}) \cdot [\text{Na}^+]_{\text{ROI}} - N_{\text{Fluid}} \cdot [\text{Na}^+]_{\text{Fluid}}}{N_{\text{Knorpel}}} \quad (4.24)$$

Statistische Auswertung

Für die Berechnung der Mittelwerte und den Vergleich der Gruppen wurden nur jene Tiere mit validen Ergebnissen zu allen drei Zeitpunkten herangezogen. Da ein Versuchstier zwischen der zweiten und dritten Messung gestorben ist und die Ko-Registrierung der $T_{1\rho}$ -Echos aufgrund von Bewegungen während der Messung nicht möglich war, ergibt sich für die Anzahl der auswertbaren Tiere der Therapie-/ Kontrollgruppe: dG_1 5/6, dG_2 5/6, $T_{1\rho}$ 3/5 und Natrium 5/6. Alle Angaben erfolgten als Mittelwert \pm Standardabweichung. Die Normalverteilung aller Gruppen wurde mit dem Shapiro-Wilk-Test überprüft. Entsprechend dem Ergebnis wurden parametrische oder nicht-parametrische Tests verwendet (t-Test für paarweise Werte, Wilcoxon-Test). Der Unterschied zwischen zwei Gruppen zu jedem Zeitpunkt wurde anhand von Tests für unabhängige Gruppen (t-Test für unabhängige Stichproben, Mann-Whitney-U-Test) ermittelt. Der Grad der Korrelation (stark**: 1 - 0,8; moderat*: 0,8 - 0,4) wurde aus Streudiagrammen mittels linearer Regressionsgeraden bestimmt. Statistische Signifikanz liegt für $p < 0,05$ vor. Für die statistische Auswertung wurde die Software SPSS (IBM, New York, USA) verwendet. Unterschiede zwischen der Kontroll- und Therapiegruppe in der Änderung von der 3- zur 16-Wochen-Marke wurden mit einer multivariaten Varianzanalyse untersucht. Ergebnisparameter des Modells sind dG_1 , dG_2 , $T_{1\rho}$ und Natriumkonzentration. Eine signifikante Wechselwirkung zwischen dem Faktor Zeit und der Gruppenzugehörigkeit wird als Hinweis auf unterschiedliche Änderungen der beiden Gruppen gewertet. Für die Analyse konnten nur diejenigen Versuchstiere herangezogen werden, für die alle vier MR-Parameter vorliegen (fünf Kontrolltiere, drei Therapietiere).

4.5.3 Ergebnisse

dGEMRIC

Abbildung 45a zeigt exemplarisch die dG_1 -Karten eines Versuchstiers zu allen drei Messpunkten. In der Kontaktfläche zeigt dG_1 zu keinem Messpunkt einen signifikanten Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe (Tabelle 14, Abbildung 46a). Weiterhin konnte in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied von Messpunkt zu Messpunkt ermittelt werden. Bei der Kontrollgruppe besteht jedoch ein signifikanter Abfall vom ersten zum letzten Messpunkt ($p = 0,010$). Die Therapiegruppe zeigt tendenziell ein ähnliches, aber nicht signifikantes Verhalten. Wird hier ein Ausreißer

nicht berücksichtigt, ist das Verhalten der Gruppe ebenfalls signifikant. Bezüglich dG_2 konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen beobachtet werden (Tabelle 14, Abbildung 46b). Eine Tendenz zu steigenden dG_2 -Werten kann für Therapie- und Kontrollgruppe vermutet werden.

Zusammenfassend zeigen die dGEMRIC-Ergebnisse ein fallendes dG_1 und steigendes dG_2 , wie es für eine fortschreitende Arthrose zu erwarten ist.

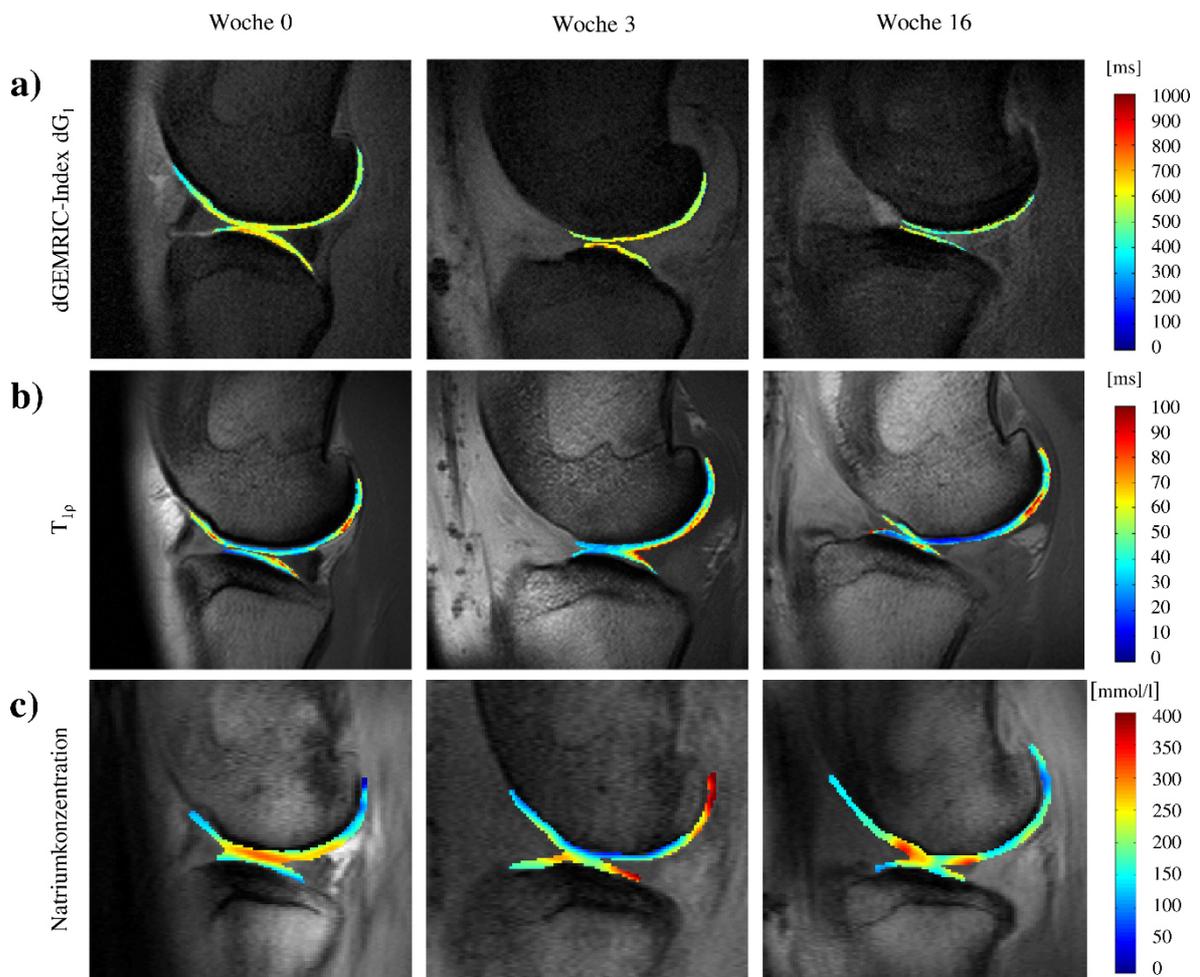


Abbildung 45: Protonenbilder mit überlagerten Parameterkarten (a: dG_1 , b: $T_{1\rho}$ und c: Natriumkonzentration) eines Tieres zu allen drei Zeitpunkten (0, 3 und 16 Wochen) der Studie. Der Knorpel der Natriumkonzentrationskarten erscheint aufgrund der niedrigen Auflösung der zugrundeliegenden Daten etwas dicker. Abbildung abgewandelt übernommen aus [69].

MR-Parameter	Gruppe	gesund	3 Wochen postoperativ	16 Wochen postoperativ	$\Delta(0-3)$ Wochen	$\Delta(3-16)$ Wochen
dG_1 in ms	Kontrolle	605 \pm 45	535 \pm 36	457 \pm 94	-70	-78
	Therapie	540 \pm 169	508 \pm 113	442 \pm 197	-32	-66
dG_2 in s^{-1}	Kontrolle	0,71 \pm 0,18	0,74 \pm 0,20	1,06 \pm 0,49	0,03	0,32
	Therapie	0,73 \pm 0,20	0,90 \pm 0,36	1,06 \pm 0,40	0,17	0,16
$T_{1\rho}$ in ms	Kontrolle	31,7 \pm 2,1	35,3 \pm 3,2	31,7 \pm 4,0	3,6	-3,6
	Therapie	26,4 \pm 5,1	36,2 \pm 5,2	31,6 \pm 4,0	9,8	-4,6
^{23}Na -Konzentra- tion in mmol/l	Kontrolle	254 \pm 7	184 \pm 33	185 \pm 20	-70	1
	Therapie	-	181 \pm 29	148 \pm 45	-	-33

Tabelle 14: Mittelwerte \pm Standardabweichung von dG_1 , dG_2 , $T_{1\rho}$ und Natrium der Kontroll- und Therapiegruppe zu den drei Zeitpunkten. Weiterhin sind die Unterschiede der Mittelwerte der Zeitpunkte $\Delta(0-3)$ Wochen und $\Delta(3-16)$ Wochen angegeben.

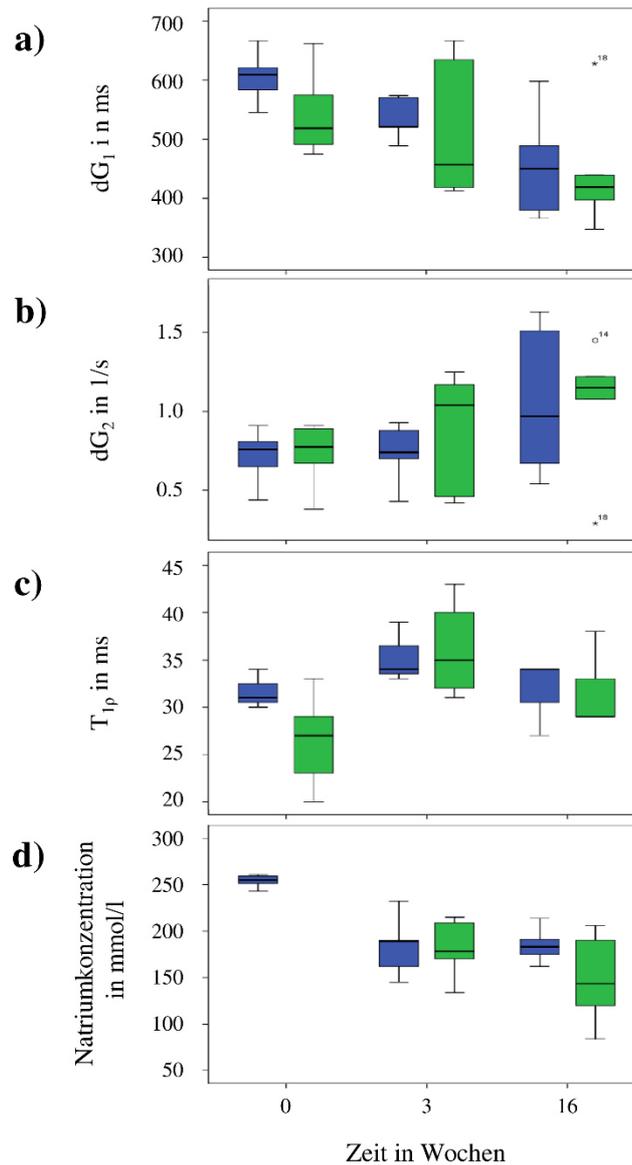


Abbildung 46: dG₁, dG₂, T_{1p} und Natriumkonzentration der Kontroll- (blau) und Therapiegruppe (grün) über den Verlauf der Studie zu den drei Messzeitpunkten (gesund, 3 und 16 Wochen postoperative) Boxplots. Abbildung abgewandelt übernommen aus [69].

- Der dGEMRIC-Index dG₁ beider Gruppen weist von Messung zu Messung tendenziell einen Rückgang auf. Über den gesamten Zeitraum ist der Abfall signifikant für die Kontrollgruppe ($p = 0,010$) und bei Nicht-Berücksichtigung eines Ausreißers auch für die Therapiegruppe.
- dG₂ steigt tendenziell von Zeitpunkt zu Zeitpunkt bei beiden Gruppen.
- Die T_{1p} Werte beider Gruppen steigen während der ersten beiden Wochen und sinken anschließend von Woche 3 zu Woche 16. Die Änderungen sind bei der Therapiegruppe signifikant ($p = 0,012 / 0,008$).
- Die Natriumkonzentration sinkt während der ersten drei Wochen signifikant ($p = 0,005$) und ist zur 16-Wochen-Marke auf ähnlichem Niveau.

$T_{1\rho}$

Für $T_{1\rho}$ konnte zu keinem Messpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- und Therapiegruppe ermittelt werden (Tabelle 14, Abbildung 46c). Die Kontrollgruppe zeigt über die Studie hinweg keine signifikante Änderung. Die Therapiegruppe hingegen zeigt ein signifikantes Ansteigen von $T_{1\rho}$ in den ersten drei Wochen ($p = 0,0012$) und ein signifikantes Absinken von der dritten bis zur 16. Woche ($p = 0,008$). In Abbildung 45b werden die $T_{1\rho}$ -Karten eines Versuchstiers präsentiert.

^{23}Na -MRT

Die Ergebnisse der Reflexions- und Transmissionsmessungen der $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ -Oberflächenspule sind in Tabelle 15 zusammengefasst.

Kern	Messgröße in dB	
^{23}Na	Match	-26
	Isolation	-33
	^1H -Isolation	-27
^1H	Match	-28
	^{23}Na -Isolation	-22

Tabelle 15: Ergebnisse der Transmissions- und Reflexionsmessung der $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ -Oberflächenspule.

Die ^{23}Na - T_2^* -Relaxationszeit des Knorpels der Ziege wurde als $0,8 \pm 0,1$ ms für die schnell zerfallende und $12,5 \pm 0,1$ ms für die langsam zerfallende Komponente bestimmt. Die longitudinale Relaxationszeit T_1 liegt bei $20,1 \pm 1,5$ ms. Die Relaxationszeiten sind ähnlich denen von menschlichem Knorpel bei 1,5 T [133]. Die aufgenommenen 3D-GRE Natriumbilder weisen eine ausreichende Auflösung und SNR auf. Das mittlere SNR der ROIs der gesunden Tiere liegt bei $18,1 \pm 0,7$. Nach Defektsetzung und beginnender Arthrose fällt das Signal um bis zu 50 %, ist aber dennoch ausreichend, um eine Quantifizierung durchführen zu können. An den hohen R^2 -Werten ($> 0,99$) der Fit-Geraden kann abgelesen werden, dass die B_1 -Korrektur-Methode die B_1 -Inhomogenität der Oberflächenspule zuverlässig kompensiert.

Abbildung 45c zeigt exemplarisch die Natriumkonzentration eines Versuchstieres im Zeitverlauf. Das Absinken der Natriumkonzentration im Knorpel nach Einsetzen der Arthrose ist erkennbar. Postoperativ entsteht zusätzliches Natriumsignal von Fluidansammlungen und Narbengewebe. Die scheinbar hohen Natriumkonzentrationen können auf das, verglichen mit dem Knorpel, lange T_2^* (~ 40 ms) des Fluides zurückgeführt werden. Dieses führt zu sehr geringem Signalverlust vor Beginn der Akquisition. Des Weiteren führt auch der Korrekturfaktor für den Wassergehalt zu einer Überschätzung der Natriumkonzentration des Fluides. Nachdem die Korrektur (Gleichung (4.24)) auf die betroffenen ROIs angewandt wurde, stimmt ihre mittlere Natriumkonzentration im Knorpel gut mit der jener Tiere überein, die nicht von Ödemen betroffen waren. Die gesunden Tiere weisen eine sehr ähnliche Natriumkonzentration von 254 ± 7 mmol/l im medialen Knorpel auf (Tabelle 14). Diese Werte entsprechen den Literaturwerten für menschlichen Kniegelenksknorpel [61]. Wie erwartet für

ein Arthrose-Modell, sinkt die Natriumkonzentration nach Defektsetzung zunächst signifikant ($p = 0,005$). Nach dem anfänglichen Abfall sinkt die Natriumkonzentration bis zur 16-Wochen-Marke nicht weiter signifikant. Es ist nicht bekannt, ob die Natriumkonzentration zwischen 3. und 16. Woche ein Minimum durchläuft. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Kontroll- ($254 \pm 7 / 184 \pm 33 / 185 \pm 20$ mmol/l) und Therapiegruppe ($181 \pm 29 / 148 \pm 45$ mmol/l) gefunden werden (Abbildung 46d).

Korrelationen

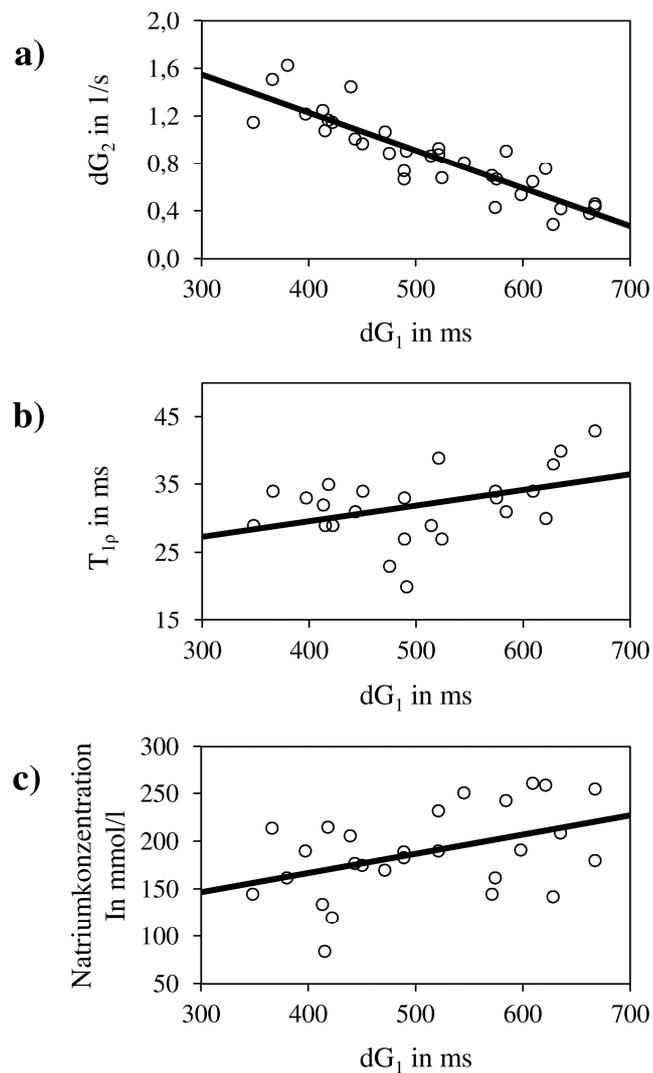


Abbildung 47: Streudiagramm und lineare Regressionsgeraden von dG_2 , T_{1p} und der Natriumkonzentration über dG_1 . Abbildung abgewandelt übernommen aus [69].

- Die dGEMRIC-Indizes dG_1 und dG_2 zeigen eine starke Korrelation mit einem Pearson-Korrelationskoeffizienten von $r = -0,867$.
- T_{1p} und dG_1 zeigen eine moderate Korrelation ($r = 0,548$).
- Die Natriumkonzentration und dG_1 korrelieren moderat ($r = 0,451$).

Die Ergebnisse der MR-Methoden wurden einer Korrelationsanalyse unterzogen, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede in ihrer Aussage zu finden. Eine starke Korrelation (**) wurde zwischen dG_1 und dG_2 ($r = -0,867$) gefunden. Weiterhin existieren moderate Korrelationen (*) zwischen $T_{1\rho}$ und dG_1 ($r = 0,548$), $T_{1\rho}$ und dG_2 ($r = 0,466$) und Natrium und dG_1 ($r = 0,451$) (Abbildung 47, Tabelle 16).

Methoden		r	p
dG_2	dG_1	- 0,867 **	< 0,001
$T_{1\rho}$	dG_1	0,548 *	0,015
^{23}Na -Konzentration	dG_1	0,451 *	0,012
$T_{1\rho}$	dG_2	0,466 *	0,044
^{23}Na -Konzentration	$T_{1\rho}$	0,249	0,304
^{23}Na -Konzentration	dG_2	0,226	0,230

Tabelle 16: Pearson Korrelationskoeffizienten r und Signifikanzlevel p. ** gibt eine starke und * eine moderate Korrelation an.

Mixed effects Model

Eine positive Auswirkung der Therapie konnte mit der multivariaten Analyse nicht nachgewiesen werden, da die Interaktion Zeit \times Gruppe nicht signifikant ist ($p = 0,419$). Testweise wurde ein zweites multivariates ANOVA-Modell mit nur drei gleichzeitigen, unabhängigen Variablen erstellt: dG_1 , dG_2 und $T_{1\rho}$. Dies führte allerdings zu keinem anderen Ergebnis.

4.5.4 Diskussion

Die Charakterisierung des Ziegenknorpels konnte erfolgreich über einen Zeitraum von 16 Wochen nach einer chirurgisch induzierten Arthrose an einem klinischen 1,5 T Ganzkörper-MRT mit drei MR-Methoden, $dGEMRIC$, $T_{1\rho}$ und Natriumbildgebung, durchgeführt werden. Dies gelang insbesondere trotz der postoperativen Ödeme und Ergüsse. Für die hierdurch auftretenden Probleme wurden Lösungen gefunden, um eine Auswertung der Daten zu ermöglichen. Im Hinblick auf die Untersuchung von menschlichen Patienten mit fortgeschrittener Arthrose sind diese Erkenntnisse hilfreich, denn hier treten ebenfalls Ergüsse im Kniegelenk auf.

dGEMRIC

Aufgrund der starken Korrelation von dG_1 und dG_2 kann auf die Messung vor Kontrastmittelgabe verzichtet werden. Dies ist auch bei Humanmessungen üblich [114, 134]. Hierdurch entfällt die fehleranfällige Ko-Registrierung der zwei Messungen und die Untersuchungszeit wird erheblich reduziert.

$T_{1\rho}$

Obwohl Therapie- und Kontrollgruppe innerhalb der ersten drei Wochen ein ähnliches Verhalten aufweisen sollten, zeigte die Kontrollgruppe im Gegensatz zur Therapiegruppe keine signifikante Änderung. Dies kann möglicherweise auf externe Umstände zurückgeführt werden. So wurden beim ersten Messzeitpunkt noch keine Decken zur Stabilisierung der Körpertemperatur der Tiere verwendet. Da die Messwerte der beiden Gruppen drei Wochen postoperativ gut übereinstimmen, lässt sich die signifikante Änderung zum 16-Wochen-Zeitpunkt als belastbar ansehen. Das Absinken des $T_{1\rho}$ -Wertes der Therapiegruppe in Woche 16 könnte als Regeneration des Knorpels interpretiert werden (Tabelle 13). Diese Beobachtung würde im Gegensatz zu den Ergebnissen von dGEMRIC und der Natriumbildgebung stehen. Eine mögliche Erklärung kann hier die Sensitivität von $T_{1\rho}$ auf Makromoleküle und damit allgemein auf Umbauprozesse im Knorpel sein.

 ^{23}Na -MRT

Der Herausforderung, Natriumbildgebung bei niedriger Feldstärke und daher niedrigem SNR zu betreiben, wurde mit einer optimierten Messequenz und einer maßgeschneiderten Oberflächenspule begegnet. Die Auflösung der Natriumbilder ist ausreichend, um die Gesamtkonzentration im femorotibialen Knorpel bestimmen zu können. Es ist jedoch nicht möglich, lokale Läsionen zu identifizieren oder zwischen tibialen und femoralem Knorpel zu unterscheiden. Hierfür wäre eine deutlich höhere Auflösung nötig, die aufgrund des höheren intrinsischen SNR nur an Hochfeld-MRTs erzielbar ist. Durch die verwendete OP-Methode zur Erzeugung der Arthrose traten größere Ödeme und Ergüsse auf, als durch vorhergehende Studien zu erwarten war. Deshalb wurde eine praktikable Lösung entwickelt, die die Partialvolumeneffekte durch das Fluid berücksichtigt. Eine Alternative für zukünftige Studien wäre es, das Entstehen von Fluidsignal direkt bei der Bildgebung zu verhindern. Eine Möglichkeit wäre hier die Inversion-Recovery-Bildgebung (IR-Bildgebung), deren Effizienz bei der Fluidunterdrückung im Fall von postoperativem Trauma bereits gezeigt wurde. Andererseits führt der Einsatz von IR-Sequenzen zu einem Verlust von ca. 40 % SNR [135], der durch die doppelte Messzeit oder weiteren Auflösungsverlust kompensiert werden müsste. Des Weiteren ist das Ausspielen von Inversionspulsen bei einer Oberflächenspule aufgrund ihrer B_1 -Feldinhomogenität problematisch. Daher ist weitere Forschung notwendig, um bei der begrenzten Narkosezeit eines Tierversuchs und dem geringen SNR bei 1,5 T die optimale Lösung für Akquisition und Datenauswertung zu finden, um das unerwünschte Signal aus Wasseransammlungen zu unterbinden. Da die Natriumbilder unter nicht vollständig relaxierten Bedingungen ($\text{TR} > 5 T_1$) aufgenommen wurden, kann eine Veränderung des Knorpel- T_1 die berechneten Natriumkonzentrationen verändern. So hat man herausgefunden, dass das T_1 von krankhaftem Knorpel erhöht ist und damit zu einer Unterschätzung der Natriumkonzentration bei Arthrosepatienten führt [136]. Dieser Effekt liegt jedoch im niedrigen Prozentbereich.

Trotz der allgemeinen Schwierigkeiten, die mit der Natriumbildgebung verbunden sind und den spezifischen Umständen dieser Studie (dünner Knorpel, Ödeme, niedrige Feldstärke, inhomogenes B_1 -Feld) ist es gelungen, den erwarteten Abfall der Natriumkonzentration, der mit einer Arthrose verbunden ist, nachzuweisen.

Korrelationen

Es wurden moderate Korrelationen zwischen der Natriumkonzentration und dG_1 gefunden. Beide Marker sind sensitiv auf Veränderungen der GAG-Konzentration. Weiterhin besteht eine moderate Korrelation zwischen den beiden dGEMRIC-Indizes und $T_{1\rho}$. Beide Sequenzen sind sensitiv auf Veränderungen der Verteilung der Makromoleküle.

Da die Natriumbildgebung mit einer anderen Spule als die Protonenbildgebung erfolgt und das Knie zwischen den $T_{1\rho}$ und T_1 -Messungen mit Kontrastmittel bewegt wird, muss eine Ko-Registrierung der verschiedenen Bildgebungsmethoden erfolgen. Obwohl die Bildgebungsschichten gewissenhaft anhand von Orientierungsbildern gelegt wurden, ist diese Ko-Registrierung der verschiedenen Bildgebungsmethoden anhand von anatomischen Orientierungspunkten nicht exakt und zudem durch unterschiedliche Auflösung limitiert.

Unterschied zwischen Kontroll- und Therapiegruppe

Grundsätzlich sind die verwendeten MR-Methoden sensitiv genug, um eine positive Wirkung der Behandlung nachzuweisen, denn die Verschlechterung der MR-Parameter nach Einsetzen der chirurgisch induzierten Arthrose ist erkennbar. Trotzdem konnte die statistische Analyse keinen signifikanten, positiven Effekt der Behandlung nachweisen. Ob die Therapie 16 Wochen nach Defektsetzung noch nicht ihre Wirkung entfaltet hat oder ob die Therapie generell ineffektiv ist, kann nicht abschließend beurteilt werden. Um diese Frage zu klären, wären weitere, längere Studien nötig.

Die MR-Ergebnisse der drei Methoden zu den drei Messzeitpunkten wurden nicht mit Histologie-Ergebnissen verglichen, da diese nur Informationen zu einem Zeitpunkt pro Tier zulassen. Ähnliche MR-Protokolle, wie die in dieser Studie verwendeten, wurden bereits histochemisch validiert und in mehreren Studien angewendet [89, 127, 137, 138]. Daher wurde in dieser Studie auf einen Vergleich mit Histologie-Ergebnissen verzichtet, denn Histologie kann nicht den Zeitverlauf an einem Versuchstier abbilden und würde zu einer starken Erhöhung der Anzahl der benötigten Versuchstiere führen.

4.5.5 Zusammenfassung

In dieser Studie wurden drei MR-Parameter ($dGEMRIC$, $T_{1\rho}$ und Natriumkonzentration) für die quantitative Messung der GAG-Reduzierung als Biomarker für die Knorpeldegeneration durch Arthrose gemessen. Dies geschah erstmals an den gleichen Versuchstieren und zu den gleichen Zeitpunkten. Hierzu wurde eine Arthrose in den Knien von Ziegen chirurgisch induziert. Ziegen sind das von der EMA empfohlene Großtiermodell für Knorpelreparatur. Daher haben die Ergebnisse dieser Studie Relevanz für zukünftige Humanstudien.

Trotz des im Vergleich zum Menschen dünneren Ziegenknorpels, der niedrigen Feldstärke von 1,5 T und den auftretenden Ödemen konnte der Knorpel mit allen drei Methoden über die Studiendauer hinweg charakterisiert werden. Die Ergebnisse wurden verglichen und die ermittelten Korrelationen entsprechen den zugrundeliegenden Mechanismen. Die hohe Korrelation von dG_1 und dG_2 legt nahe, dass die Messung des gesunden Zustandes bei dGEMRIC keine zusätzliche Information bringt. Durch die Korrelation zwischen dGEMRIC-Index und Natriumkonzentration sowie den Ergebnissen

der ANOVA-Analyse stellt dGEMRIC eine Alternative für die Natriumbildgebung dar, sofern diese durch Hardwarelimitationen oder Messzeitrestriktionen nicht zur Auswahl steht. Sofern Natriumbildgebung zur Verfügung steht, stellt sie ein kontrastmittelfreies, hochspezifisches und quantitatives Messverfahren und damit die erste Wahl für die Bestimmung des GAG-Gehaltes des Knorpels dar. Die im Rahmen dieser Studie entwickelten Methoden, Bildgebungsprotokolle und Auswertungen lassen sich auf zukünftige Humanstudien übertragen.

5 ¹⁹F-MRT

In diesem Kapitel soll zunächst ein kurzer Überblick über die Grundlagen der ¹⁹F-MRT gegeben werden. Anschließend werden in Kapitel 5.2 und 5.3 die Ergebnisse eigener Forschungsarbeiten in diesem Gebiet präsentiert.

5.1 Grundlagen der ¹⁹F-MRT

Das gyromagnetische Verhältnis und damit die NMR-Sensitivität von Fluor betragen 83 % derer von ¹H und machen Fluor somit zu einem prinzipiell sehr interessanten X-Kern (Tabelle 1). Das Gewebe von Säugetieren enthält jedoch nur eine sehr geringe Konzentration Fluor ($\rho_{19F} \approx 6,6 \text{ mmol/l} \approx 0,066 \text{ ‰ } \rho_{1H}$ [139]), das zudem in Festkörpern, wie z. B. Knochen und Zähnen, gebunden ist und somit aufgrund seiner sehr kurzen Relaxationszeiten für die MR-Bildgebung in (prä-)klinischen Messzeiten nur schwer zugänglich ist [140]. Diese beiden Eigenschaften, hohe relative Sensitivität und minimales Hintergrundsignal, prädestinieren Fluor für den Einsatz als Marker, denn das detektierte Fluor-Signal ist mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht körpereigen, sondern kann auf den verabreichten Marker zurückgeführt werden [19, 18].

Für den Einsatz als Marker eignen sich Perfluorcarbone (PFC). Hierbei handelt es sich um lineare oder zyklische Kohlenstoff-Verbindungen, bei denen alle Wasserstoffatome durch Fluoratome substituiert wurden [141]. PFC sind aufgrund der starken Fluor-Kohlenstoff-Bindung thermisch und chemisch sehr stabile Verbindungen und daher biologisch inert. Eine Metabolisierung findet nicht statt [142, 143]. Weiterhin sind PFC hydrophob und oft auch lipophob und werden daher in *in-vivo*-Anwendungen als Emulsionen eingesetzt [143]. In den Körper injizierte PFC-Emulsionen werden von phagozytischen Zellen (z. B. Makrophagen) aufgenommen und zur Leber und Niere transportiert [142, 143].

Weitere Anwendungen von PFC sind das *ex-vivo*-Labeln von Zellen [144] und die *in-vivo*-Messung des lokalen Sauerstoffpartialdrucks (pO_2) [145, 146].

In dieser Arbeit wurden die PFC Perfluor-15-crown-ether (PF15C) und Perfluorpolyether (PFPE) eingesetzt. Bei PF15C tragen alle Fluoratome zu einer einzigen Spektrallinie bei, da sie magnetisch äquivalent sind. Hingegen liegen bei PFPE eine Hauptlinie und zwei Nebenlinien vor. Letztere sind jedoch von sehr geringer Intensität und daher unproblematisch hinsichtlich chemischer Verschiebungsartefakte. Der Wert und das Verhältnis der T_1 - und T_2 -Zeiten dieser PFC (Tabelle 17) sind für die SNR-effiziente Bildgebung mit Multi-Spin-Echo-Sequenzen und bSSFP-Sequenzen vorteilhaft [19].

Verbindung	T_1 in ms	T_2 in ms
PF15C	1140	670
PFPE	398	169

Tabelle 17: T_1 - und T_2 -Zeiten von PF15C und PFPE [19].

PF15C und PFPE finden in dieser Arbeit als Fertigemulsionen vs580 und vs1000h (Firma Cellsense, Pittsburgh, USA) Verwendung.

5.2 $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MRT von histologischen Schnitten eines Tumors

Die folgende Studie wurde in Zusammenarbeit mit Dr. Thomas Basse-Lüsebrink durchgeführt. Die Präparation der histologischen Schnitte und die Immunhistochemie wurden von Dr. Michael Heß (Lehrstuhl für Biochemie, Universität Würzburg) durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits in Teilen veröffentlicht [147].

5.2.1 Einleitung

^{19}F findet als Marker beim Tracking von Zellen Anwendung [148, 149]. Durch den Einsatz von *ex-vivo*-MRT in Kombination mit Immunhistochemie werden häufig *in-vivo*-MRT-Ergebnisse validiert [149]. Aufgrund unterschiedlicher Geometrie und Größe der Proben ist die Korrelation der verschiedenen Bildgebungsmodalitäten jedoch limitiert. Für ^1H -MRT wurden bereits Spulen entwickelt, die für die Messung von histologischen Schnitten optimiert sind [150, 151]. Mit Hilfe dieser Spulen konnten hochaufgelöste ^1H -MRT-Bilder aufgenommen werden und somit eine exakte Korrelation der MRT- und Histologie-Ergebnisse erzielt werden. In dieser Arbeit wurde das Konzept der ^1H -MRT von histologischen Schnitten auf $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MRT erweitert. Hierdurch wird die exakte Korrelation zwischen $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MR-Daten und den Histologie-Ergebnissen ermöglicht.

5.2.2 Materialien und Methoden

Für die Erprobung der $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -MR-Histologie wurden Tumore von Mäusen untersucht. Das zugrundeliegende Tumormodell ist eine Maus, die ein subkutanen 1936-MEL-Melanom (150 mm³) trägt und der intravenös ein onkolytischer Vaccinia-Virus (Stamm GLV-1h68) injiziert wurde. Bei onkolytischen Viren handelt es sich um Viren, die Tumorzellen direkt oder indirekt töten. Vier Tage nach der GLV-1h68-Injektion wurden 100 µl Perfluorcarbon (PFC)-Emulsion intravenös injiziert. Nach Temme et al. [152] werden Nanopartikel der PFC-Emulsion von phagozytischen Zellen (Monozyten, Makrophagen) aufgenommen. Fluormarkierte phagozytische Zellen sind demnach vermehrt am Tumor zu erwarten, sofern der Vaccinia-Virus wirkt. Der Tumor wurde 11 Tage nach der Infektion entfernt.

Abbildung 48 zeigt schematisch das Vorbereitungs- und Messprozedere. Nach dem Einfrieren, Fixieren, Säubern und Einbetten wurde der Tumor mit einem Vibratom in 150 µm dünne Scheiben geschnitten. Die Schnitte wurden mit primären CD-68-Antikörpern (Monozyten und Makrophagen) und sekundären Cy3-konjugierten Anti-rat-Antikörpern (VACV-Virus) markiert und auf einem Glasträger befestigt (Abbildung 48). Die Antikörper sind mit Fluoreszenzfarbstoffen markiert und können mittels Fluoreszenzmikroskopie sichtbar gemacht werden. Weitere Details des Vorbereitungsprozederes finden sich in [153, 154]. Anschließend wurden (Fluoreszenz-) Mikroskopiebilder der Antikörper-markierten Tumorschnitte aufgenommen. Abschließend wurden MR-Projektionen derselben Tumorschnitte, die für die Mikroskopie verwendet wurden, aufgenommen (Abbildung 48).

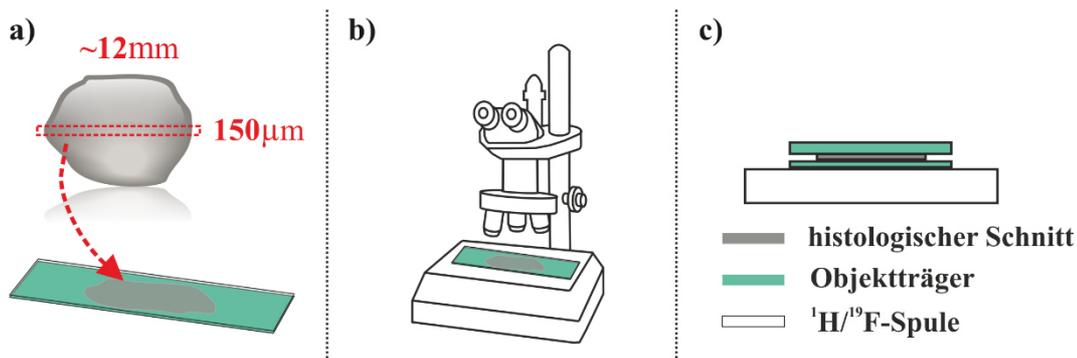


Abbildung 48: Schematische Zeichnungen des Vorbereitungs- und Messprozederes.

- Der Tumor wurde in 150 µm dünne Scheiben geschnitten.
- An einem ausgewählten Tumorschnitt wurde anschließend Immunhistochemie durchgeführt.
- MR-Bilder desselben Tumorschnitts wurden aufgenommen.

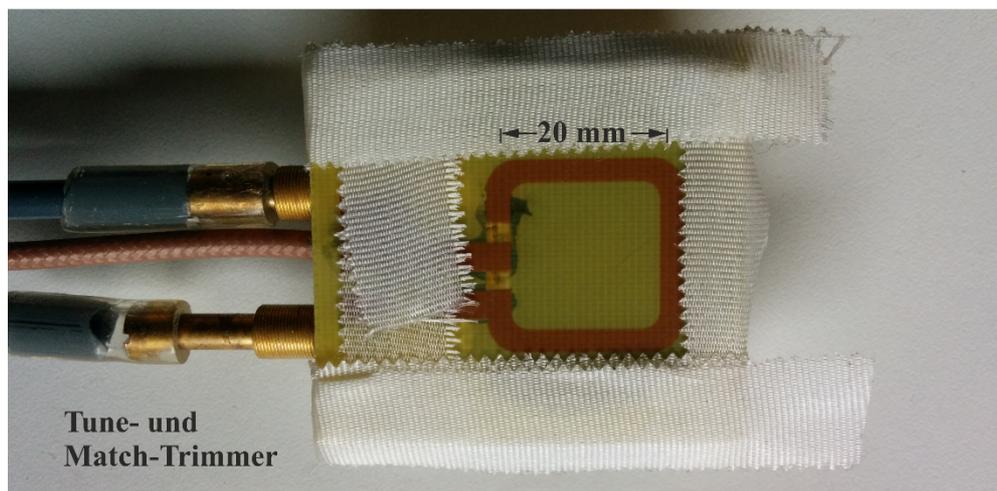


Abbildung 49: $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Oberflächenspule für die Messung von histologischen Schnitten

Für die MR-Aufnahmen wurde eine quadratische Oberflächenspule mit 2 cm Seitenlänge gebaut, die sich über Trimmer sowohl auf die ^1H - als auch auf die ^{19}F -Resonanzfrequenz (282,5 und 300,2 MHz) eines 7-T-Kleintier-MR-Tomographen (Bruker Biospec) abstimmen lässt. Für ähnliche Spulen wurde bereits gezeigt, dass sie eine ausreichende Messempfindlichkeit und B_1 -Feldhomogenität für ^1H -MRT an histologischen Schnitten aufweisen [151]. Die verwendeten MR-Messparameter sind in Tabelle 18 zusammengestellt.

Kern	Sequenz	(inter)TE in ms	TR in ms	Mittelungen	Auflösung in mm ²	Messzeit in Stunden
^{19}F	TSE, TF: 48	6,2	1000	3600	0,4×0,4	~1
^{19}F (hochaufgelöst)	TSE, TF: 64	6,3	1500	14400	0,12×0,1	~24
^1H	MSE	9	1000	16	0,1×0,1	~1

Tabelle 18: Messparameter der MR-Messungen für ^1H und ^{19}F .

5.2.3 Ergebnisse

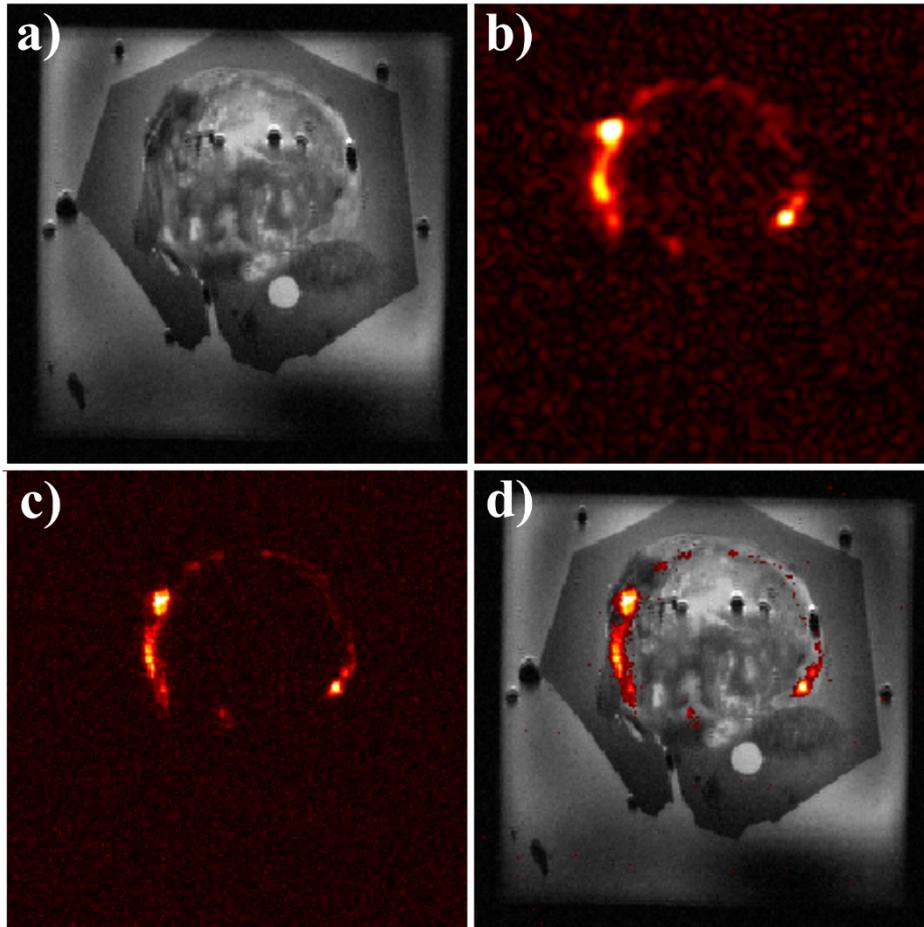


Abbildung 50: MR-Ergebnisse:

- a) ^1H -Bild (TE: 18 ms)
- b) Niedrigaufgelöstes ^{19}F -Bild
- c) Hochaufgelöstes ^{19}F -Bild
- d) $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ -Overlay (hochaufgelöste ^{19}F -Daten)

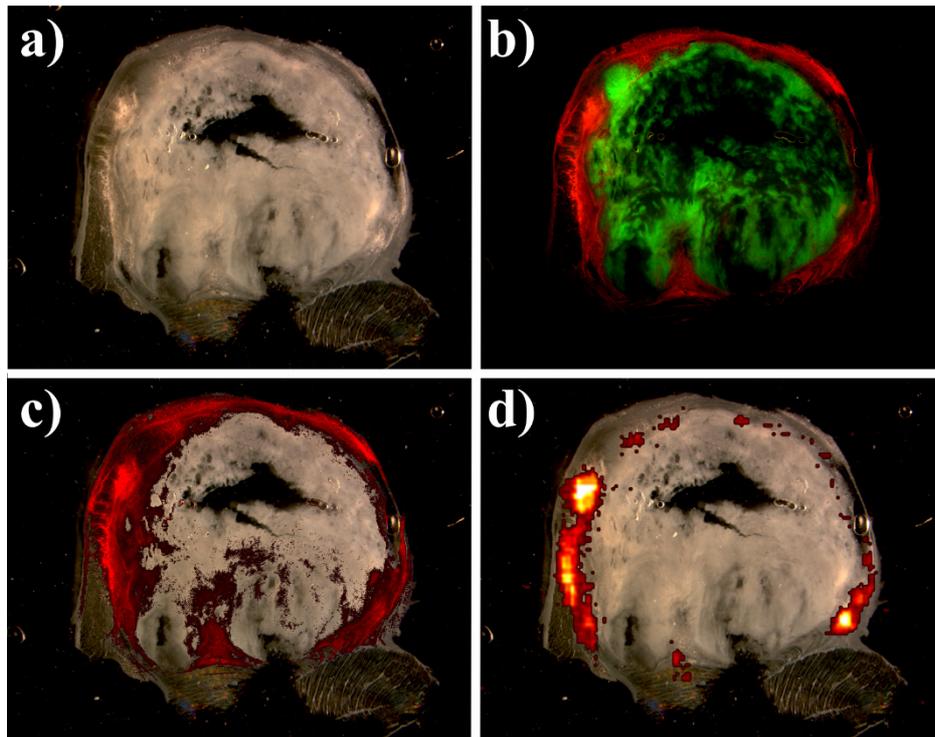


Abbildung 51: Ergebnisse der Histologie:

- a) Auflichtbild des Tumorschnitts
- b) Immunhistochemie: Rot: CD-68, Grün: GFP
- c) Overlay der CD-68-positiven Zellen und des Tumorbilds
- d) Overlay der ^{19}F -Daten und des Tumorbilds

Abbildung 50 zeigt die aufgenommenen MR-Bilder. Die hochaufgelösten ^1H -Daten und die niedrigaufgelösten ^{19}F -Daten wurden jeweils in etwa einer Stunde aufgenommen (Abbildung 50a und b). Die hochaufgelösten ^{19}F -Daten (Abbildung 50c) wurden innerhalb 24 Stunden aufgenommen. Das $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ -Overlay in Abbildung 50d zeigt, dass das ^{19}F -Signal auf den Tumorrand begrenzt ist. Abbildung 51 präsentiert die Ergebnisse der Histologie. In Abbildung 51a wird ein Auflichtbild des Tumorschnitts gezeigt. Das grüne GFP-Signal in Abbildung 51b markiert Tumorzellen, die mit dem VACV-Virus infiziert wurden und im Tumor verteilt sind. Weiterhin ist am Tumorrand Signal sichtbar, dass von den CD-68-positiven-Zellen ausgeht. Die Korrelation der Histologie und der ^{19}F -Daten offenbart ein sehr ähnliches Verteilungsmuster zwischen ^{19}F - und CD-68-Signal (Abbildung 51c und d).

5.2.4 Diskussion

In dieser Arbeit wurde erstmals erfolgreich eine ^1H - und X-Kern-MR-Messung an einem histologischen Schnitt vorgenommen. Durch die Verwendung einer optimierten $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Oberflächenspule konnte die ^{19}F -Signalverteilung in einer dünnen Tumorscheibe in akzeptabler Messzeit aufgenommen werden. Da der gleiche Schnitt sowohl mit Fluoreszenzmikroskopie als auch mit MRT gemessen wurde, können Histologie und MR-Ergebnisse exakt korreliert werden. Marker, die in Mikroskopie und MRT sichtbar sind, könnten die Datenkorrelation weiter erhöhen. In dieser Proof-of-

Principle-Studie wurde eine einzelne $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Oberflächenspule verwendet. Da mit dieser nur ein einzelner Tumorschnitt pro Messung untersucht werden kann, ist die Messung eines kompletten Tumors ein zeitraubender Prozess. Doppelresonante Spulenarrays könnten diese Einschränkung beseitigen, da hier gleichzeitig mehrere histologische Schnitte gemessen werden können. Weiteres Optimierungspotential birgt die Vorbereitung der histologischen Schnitte, da der Feuchtegrad erheblichen Einfluss auf die T_2 -Relaxationszeiten und damit das erreichbare SNR hat.

5.3 Entwicklung eines $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Quadraturbirdcage für die MR-Bildgebung an Mäusen

5.3.1 Einleitung

Aufgrund der niedrigen ^{19}F -Konzentrationen, die bei *in-vivo*-Messungen typischerweise vorliegen, ist es wünschenswert, eine möglichst sensitive Spule einzusetzen. Zur anatomischen Lokalisation des ^{19}F -Signals wird ein zusätzlicher ^1H -Kanal benötigt. In der Kleintierbildgebung im Hochfeld finden häufig (doppelresonante) Birdcage-Resonatoren Anwendung. Eine Sensitivitätssteigerung durch Quadraturbetrieb ist bei einem $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Birdcage jedoch nicht trivial realisierbar. Der, aufgrund der ähnlichen Frequenzen ($f_{1\text{H}} = 1,06 f_{19\text{F}}$), naheliegende Ansatz, den Tune-Bereich eines monoresonanten Quadratur-Birdcage soweit zu erhöhen, dass dieser sowohl auf ^{19}F als auch ^1H abgestimmt werden kann, ist nicht praktikabel, denn die hierfür notwendige, sehr große Abweichung der Tune-Kapazität von den restlichen Kapazitäten des Birdcage führt zu einer starken Asymmetrie, die die B_1 -Feldhomogenität verschlechtert und zu einer geringen Entkopplung der orthogonalen Moden führt.

Andererseits begünstigt der geringe Frequenzunterschied von ^{19}F und ^1H starke Kopplungen zwischen unterschiedlichen Spulenkanälen. Viele Designs für doppelresonante Quadratur-Birdcage-Resonatoren lassen sich daher nicht realisieren. Designs mit Filtern mit extrem steilen Flanken sind technisch nicht praktikabel. Wegen dieser Schwierigkeiten wird bei der ^{19}F -Bildgebung häufig auf das in Kapitel 3.2 vorgestellte Konzept zurückgegriffen. Hier wird eine Quadraturmode des Birdcage für ^{19}F und eine für ^1H verwendet. Die Moden sind orthogonal zueinander und koppeln somit nicht. Mit diesem Design lassen sich eine zufriedenstellende B_1 -Feldhomogenität und eine Sensitivität, die in etwa dem Linearbetrieb eines monoresonanten Birdcage entsprechen, erzielen [155]. Eine Variante dieses Konzepts zeigt auch [156].

Eine weitere Methode ist die Verwendung eines Parallelschwingkreises im Ankoppelnetzwerk, hierdurch entstehen eine gleichphasige und eine gegenphasige Mode, die auf die ^{19}F - bzw. ^1H -Frequenz eingestellt werden können [157]. Durch den Einsatz des Parallelschwingkreises leidet jedoch, je nach Wahl der Induktivität im Parallelschwingkreis, die Sensitivität der Spule gegenüber einer monoresonanten ^1H - bzw. ^{19}F -Spule erheblich. Für den von Hu et al. vorgestellten Prototyp werden SNR-Minderungen von 50 % bzw. 25 % für ^1H respektive ^{19}F angegeben.

Bei dem von Lu et al. [158] vorgeschlagenen Konzept wird das Vertunen zwischen ^1H und ^{19}F nicht durch Trimmerkapazitäten, sondern durch das Einschieben eines zweiten RF-Schildes mit geringerem Radius bewerkstelligt. Durch die induktive Kopplung mit dem eingeschobenen Schirm wird die Resonanzfrequenz des Birdcage erhöht, abhängig von Länge und Durchmesser des Schirms. Sofern der Schirm nicht zu nahe an den Birdcage heranreicht und ihn symmetrisch über seine gesamte Länge umgibt, sind keine negativen Einflüsse auf die Feldhomogenität zu erwarten [158-160]. Ein Proof-of-Concept dieses Aufbaus wurde von Lu et al. gezeigt [158].

In Bezug auf die Entwicklung eines $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Quadratur-Birdcage für die Bildgebung an Mäusen bei 7 T wurde dieses Konzept aufgegriffen, optimiert und auf seine Praxistauglichkeit überprüft.

5.3.2 Materialien und Methoden

Alle Experimente wurden an einem 7,0 T Kleintiertomographen mit horizontaler Bohrung durchgeführt (Bruker Biospin AG, Ettlingen, Deutschland).

Als Innendurchmesser für den $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Quadratur-Birdcage wurden 35 mm gewählt, um ausreichend Platz für die physiologische Platzierung einer Maus zu gewährleisten. Für die Hochpass-Birdcage-Geometrie wurden acht 4,6 cm lange Beine gewählt. Der Durchmesser des äußeren GFK-Rohrs, auf dem der äußere HF-Schild befestigt ist, beträgt 11,9 cm. Dies entspricht dem Innendurchmesser des Gradientenrohrs. Ein zweiter HF-Schild kann durch Drehen einer Gewindestange zwischen den äußeren HF-Schild und den Birdcage geschoben werden (Abbildung 52). Der innere Schirm ist auf einem GFK-Rohr angebracht, das auf einem weiteren GFK-Rohr präzise und reproduzierbar geführt wird. Hierdurch wird verhindert, dass Verkippungen des Schirms zu einer Verschlechterung der Birdcage-Abstimmung führen können.

Der Birdcage wurde zuerst ohne den inneren HF-Schild auf die ^{19}F -Frequenz von 282,5 MHz abgestimmt. Die Ankopplung erfolgte über induktive Ankoppelschleifen, deren Ankopplung an den Birdcage durch serielle Match-Trimmer verändert werden kann. Auf der gegenüberliegenden Seite der Ankoppelschleifen wurden Tune-Trimmer verbaut. Zusätzliche Mantelwellensperren, die auf 292 MHz abgestimmt wurden, unterbinden Mantelwellen bei der ^{19}F - und ^1H -Frequenz. Die Trimmerwellen wurden über PVC-Stäbe nach außen geführt, damit eine Feinabstimmung auf die Beladung im Scanner erfolgen kann. Zusätzliche, doppelte Kardangelenke verhindern, dass Kräfte, die auf die Stäbe wirken, die Trimmer beschädigen. Abstand und Länge des inneren HF-Schilds wurden so gewählt, dass sich die Resonanzfrequenz des Birdcage auf die ^1H -Frequenz von 300,2 MHz ändert, wenn der innere HF-Schild den Birdcage über seine gesamte Länge überdeckt. Somit ist gewährleistet, dass sich keine B_1 -Feldasymmetrien durch den Schild ausbilden. Der hierfür benötigte Durchmesser des inneren HF-Schirms von 6 cm ist groß genug, um keine wesentliche Beeinträchtigung der transversalen B_1 -Feldhomogenität zu verursachen.

Zur Charakterisierung der Spule wurden Reflexions- und Transmissionsmessungen durchgeführt. Die B_1 -Homogenität der Spule wurde für ^{19}F und ^1H am gleichen Phantom (50 ml H_2O mit 0,2 ml vs1000h) mit Hilfe einer *double-angle*-Methode (siehe Kapitel 2.4.1) mit Vorsättigung ermittelt (^1H : FLASH, TE: 4,8 ms, TR: 25,5 ms, TA: 1:45 min, Matrix: $160 \times 64 \times 64$, Auflösung: 500 μm ; ^{19}F : FLASH, TE: 4,8 ms, TR: 25,5 ms, Mittelungen: 30, TA: 7:02 min, Matrix: $80 \times 32 \times 32$, Auflösung: 1 mm^3). Zusätzlich wurde eine ^1H - B_1 -Karte an einem Öl-Phantom aufgenommen.

Da keine fluormarkierten, lebendigen Mäuse für Messungen zur Verfügung standen, wurde eine konservierte Maus, bei der vs580 zum Einsatz kam, für die $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ -Bildgebung verwendet. Hierbei wurden zunächst die ^1H -Daten aufgenommen (TSE mit TF 15, TE: 5,0 ms, TR: 600 ms, Mittelungen: 2, TA: 30 min, Matrix $300 \times 150 \times 150$, Auflösung: 200 μm). Anschließend wurde der Schirm verstellt und die ^{19}F -Daten aufgenommen (TSE mit TF 50, TE: 5,0 ms, TR: 600 ms, Mittelungen: 60, TA: 30 min, Matrix: $10 \times 50 \times 50$, Auflösung: 600 μm^3). Die Parameter entsprechen typischen *in-vivo*-Szenarien.

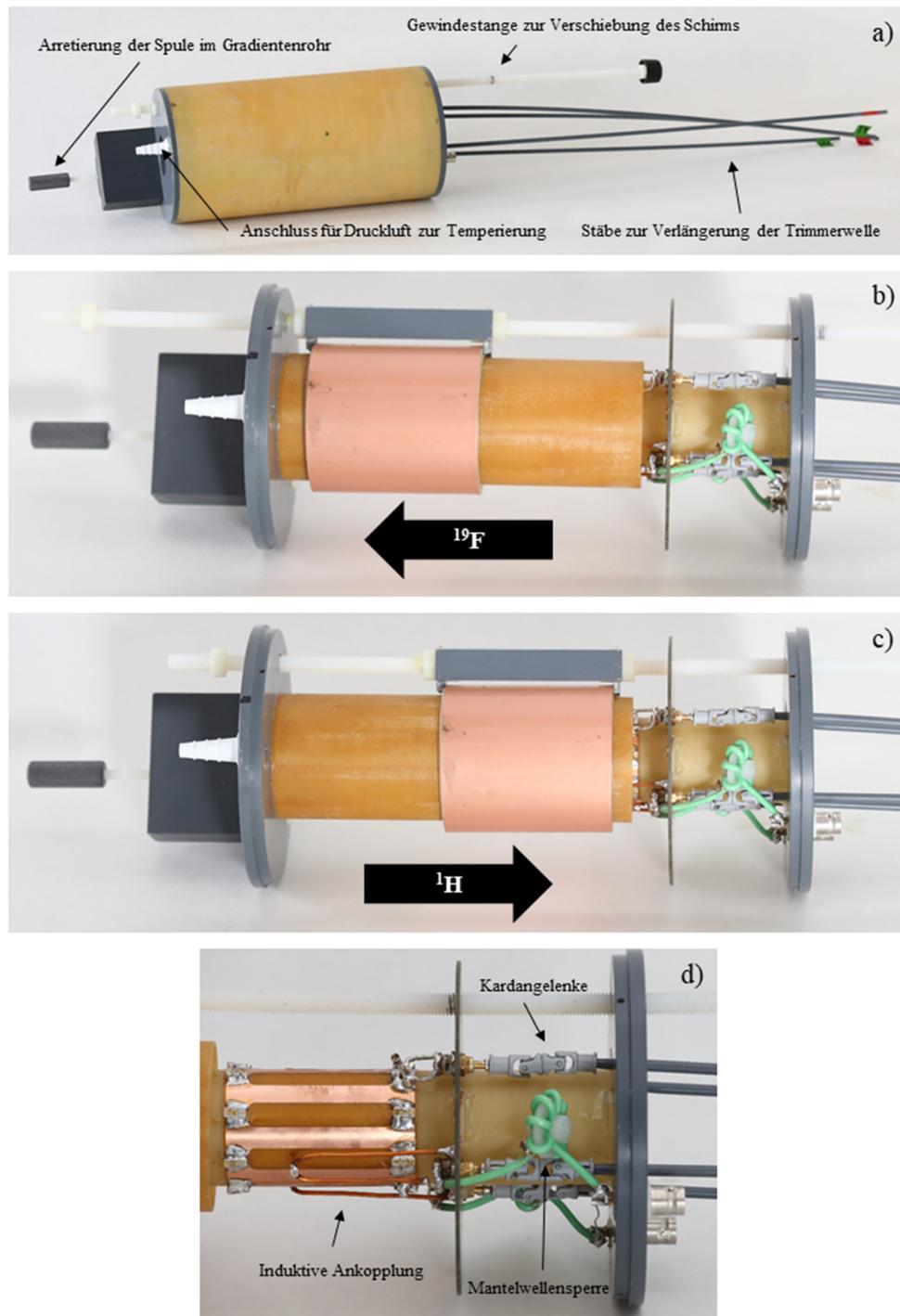


Abbildung 52: Fotos des $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Quadratur-Birdcage:

- a) Foto des $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Quadratur-Birdcage von außen.
- b) Foto des $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Quadratur-Birdcage ohne äußere Abschirmung. Der Mechanismus zur Verschiebung des ^1H -Schirms ist sichtbar. In der gezeigten Position ist die Spule auf die ^{19}F -Frequenz abgestimmt.
- c) In der gezeigten Position ist die Spule auf die ^1H -Frequenz abgestimmt.
- d) Detailfoto des $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Quadratur-Birdcage

5.3.3 Ergebnisse

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse der Transmissions- und Reflexionsmessungen.

Kern	Messgröße in dB	
^{19}F	Match	-29
	Isolation	-22
^1H	Match	-28
	Isolation	-24

Tabelle 19: Ergebnisse der Reflexions- und Transmissionsmessungen für den $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Quadratur-Birdcage.

In Abbildung 53 wird das Verhalten des Birdcage vor und nach Einschieben des zweiten Schirms gezeigt. Die Resonanzfrequenz ändert sich wie gewünscht von ^{19}F zu ^1H . Match und Isolation ändern sich durch den zweiten Schirm nur geringfügig.

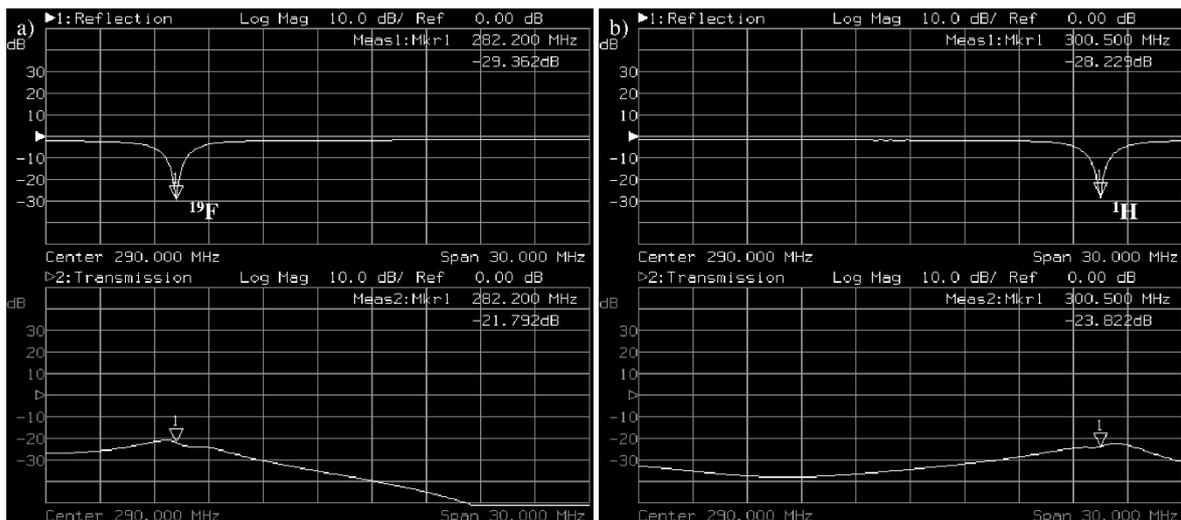


Abbildung 53: Reflexions- und Transmissionsmessung vor (a) und nach Einschieben (b) des zweiten HF-Schirms. Der Birdcage kann ohne Nutzung der Trimmer von der ^{19}F - auf die ^1H -Frequenz verstimmbar werden.

Abbildung 54 zeigt die ^1H - und ^{19}F -Flipwinkelkarten des $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Quadratur-Birdcage. Zusätzlich wurde der Quotient $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ der Karten gebildet. Hierdurch wird ersichtlich, dass die Feldverteilung für beide Kerne sehr ähnlich ist. Der Quotient $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ beträgt im Mittel $1,02 \pm 0,07$. Aufgrund des gyromagnetischen Verhältnis $\gamma_{^1\text{H}}/\gamma_{^{19}\text{F}}$ wäre hier 1,06 zu erwarten. Die Spule arbeitet somit auf beiden Kernen gleich effizient. Durch dielektrische Resonanz und Wellenlängeneffekte wird die homogene Feldverteilung in dem verwendeten Phantom (0,2 ml vs 1000h in 50 ml H_2O) negativ beeinflusst [161]. Die erreichten Flipwinkel sind im Zentrum der Spule erhöht. Dieser Effekt wird als Central Brightening bezeichnet und tritt bei hohen Frequenzen in Medien mit hoher dielektrischer Konstante ($\epsilon_{r,\text{Wasser}} \approx 81$) auf. Daher wurde zur Beurteilung des B_1 -Felds der Spule zusätzlich eine ^1H - B_1 -Karte

an einem Öl-Phantom ($\epsilon_{r,\text{öl}} \approx 4$) aufgenommen (50 ml Sonnenblumenöl) (Abbildung 55). Eine Beimischung von vs1000h ist hier nicht möglich, da dieses in Öl nicht löslich ist.

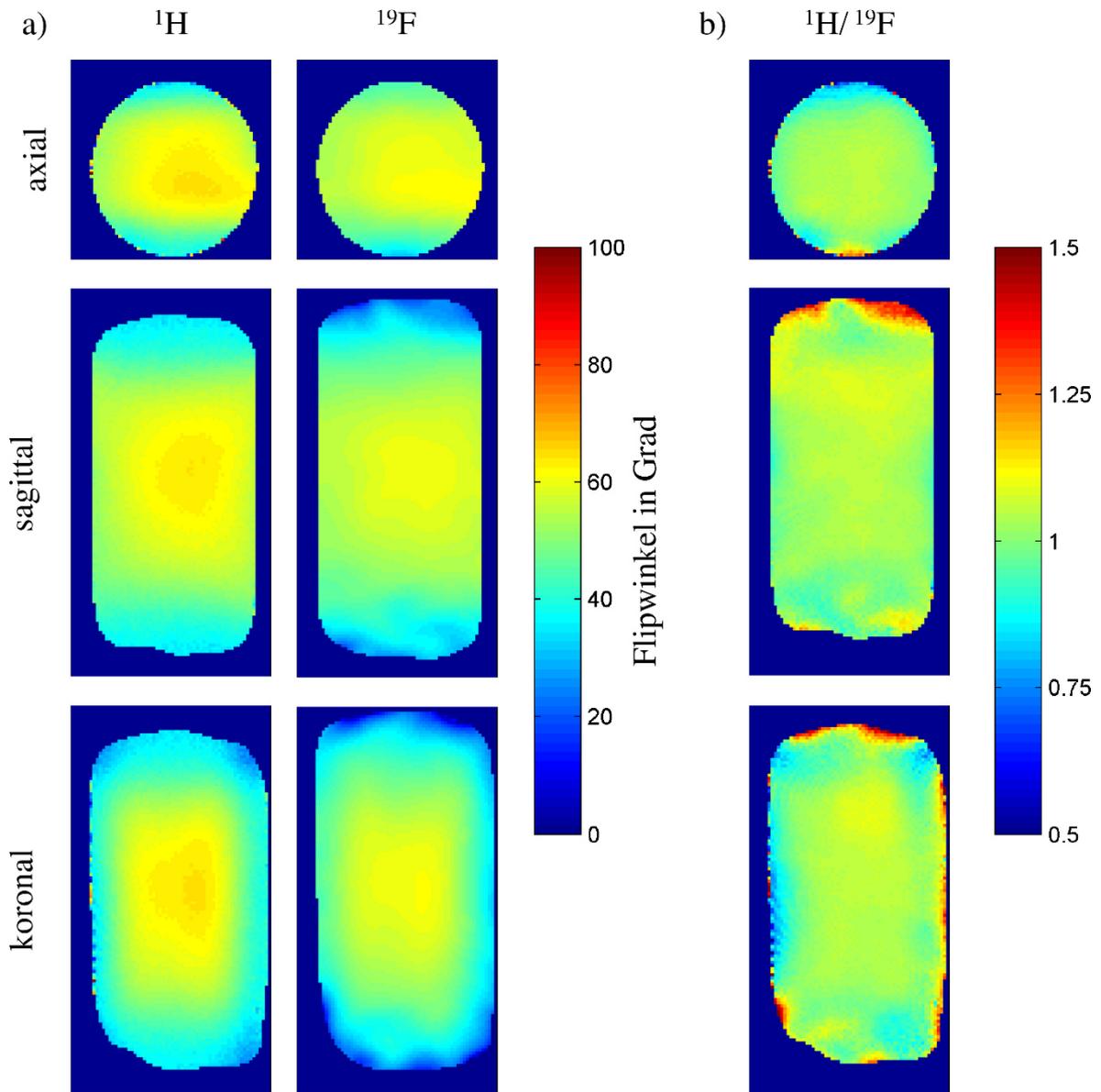


Abbildung 54: Axiale, sagittale und koronale Schichten der ^1H - und ^{19}F -Flipwinkelkarten (a) und deren Quotient $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ (b). Aufgenommen mit einem Wasser/vs1000h-Phantom.

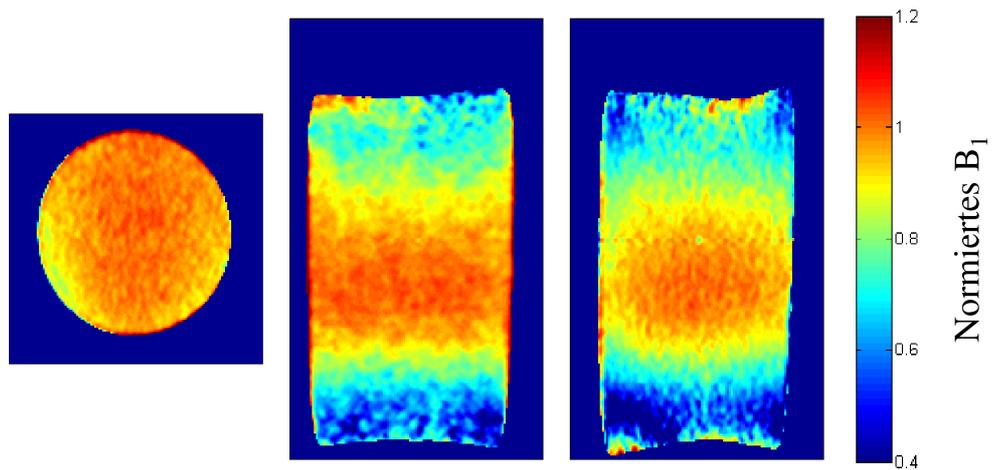


Abbildung 55: Axiale, sagittale und koronale Schichten der ^1H -Flipwinkelkarte (Ölphantom).

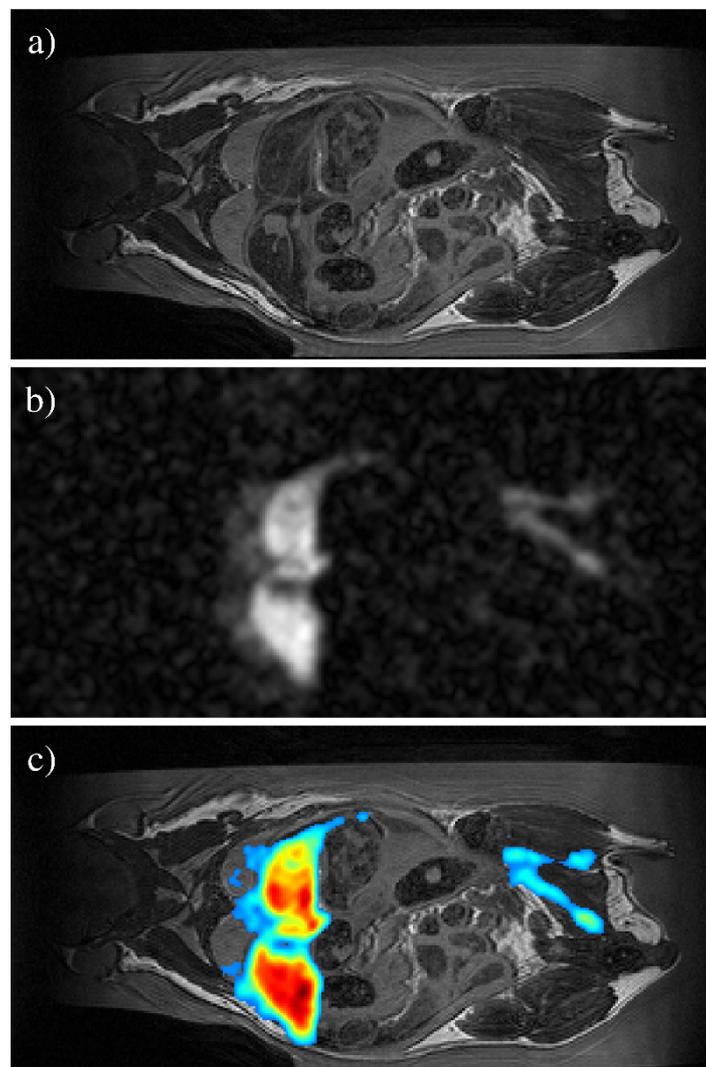


Abbildung 56: Koronale Schicht aus dem 3D- ^1H - und ^{19}F -Datensatz einer fluormarkierten Maus

- a) ^1H -Bild
- b) ^{19}F -Bild: ^{19}F -Signal aus markierten Makrophagen in der Leber und einer Entzündung am Oberschenkel ist sichtbar.
- c) $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Overlay

Die Ergebnisse der Messung einer fluormarkierten Maus werden in Abbildung 56 dargestellt. Das ^{19}F -Signal aus markierten Makrophagen in der Leber und einer Entzündung am Oberschenkel ist sichtbar.

Zur Abschätzung möglicher Sensitivitätsverluste durch den zusätzlichen HF-Schirm wurde ein am Lehrstuhl vorhandener, monoresonanter ^1H -Quadratur-Birdcage mit gleichem Durchmesser als Vergleichsspule herangezogen. Für beide Spulen wurden mit dem Wasser/vs1000h-Phantom identische Referenzamplituden von ~ 30 dB ermittelt.

5.3.4 Diskussion

Der entwickelte Quadratur-Birdcage kann durch Einschleiben eines zweiten HF-Schirms von der ^{19}F -Frequenz auf die ^1H -Frequenz verstimmt werden. Die ermittelten Reflexions- und Transmissionsdaten sind sowohl für ^{19}F als auch ^1H mit besser als -20 dB praxistauglich. Es zeigt sich, dass das ^1H -Tunen meist vollständig über den Schirm erfolgen kann. Nach dem Verschieben des Schirms kann meist ohne weiteres Tunen und Matchen mittels der Trimmer eine Messung auf der ^{19}F -Frequenz erfolgen. Die B_1 -Homogenität und Sensitivität ist für ^1H und ^{19}F im Rahmen der Messgenauigkeit und in Anbetracht des niedrigen SNR der ^{19}F -Flipwinkelkarte sowie von Wellenlängeneffekten aufgrund des Wasserphantoms als identisch zu betrachten. Dadurch ist es möglich, eine ^1H - B_1 -Karte zur Korrektur eines ^{19}F -Bildes zu nutzen. Dies kann für quantitative Messungen nützlich sein, da die Aufnahme einer *in-vivo*- ^{19}F - B_1 -Karte aufgrund des niedrigen SNRs nicht ohne Weiteres möglich ist. Des Weiteren kann die Bestimmung der Referenzamplitude zeitsparend und präzise über den ^1H -Kanal erfolgen. Die an einem Öl-Phantom aufgenommene ^1H - B_1 -Karte belegt die hohe Feldhomogenität des Birdcage.

Verglichen mit einem monoresonanten ^1H -Quadratur-Birdcage gleichen Durchmessers erreicht der entwickelte $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Quadratur-Birdcage die gleiche Sensitivität. Wie erwartet leidet die Sensitivität somit nicht unter dem zusätzlichen HF-Schirm.

Die in typischen *in-vivo*-Messzeiten aufgenommenen $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -3D-Daten einer Maus belegen die exzellente Praxistauglichkeit der Spule.

Ein möglicher Nachteil der entwickelten Lösung besteht darin, dass ^{19}F - und ^1H -Messungen nicht parallel erfolgen können, da zum Wechseln des Kerns der Schirm verschoben werden muss. Durch den Sensitivitätsgewinn des Quadraturbetriebs bei beiden Kernen, der einer Halbierung der Messzeit entspricht, ist das gewählte Design anderen Spulendesigns in den meisten Anwendungsszenarien dennoch deutlich überlegen.

6 Diskussion und Zusammenfassung

Neben dem Wasserstoffkern ^1H können auch andere Kerne für die Magnetresonanztomographie (MRT) genutzt werden. Diese sogenannten X-Kerne können komplementäre Informationen zur klassischen ^1H -MRT liefern und so das Anwendungsspektrum der MRT erweitern. Die Herausforderung bei der X-Kern-Bildgebung liegt zum großen Teil in dem intrinsisch niedrigen Signal-zu-Rauschen-Verhältnis (SNR), aber auch in den spezifischen Kerneigenschaften. Um X-Kern-Bildgebung optimal betreiben zu können, müssen daher Sende-/Empfangsspulen, Messsequenzen und -methoden auf den jeweiligen Kern angepasst werden. Im Fokus dieser Dissertation standen die beiden Kerne Natrium (^{23}Na) und Fluor (^{19}F), für die optimierte Hardware und Methoden entwickelt wurden.

^{23}Na spielte in dieser Arbeit vor allem wegen seiner Funktion als Biomarker für Arthrose, einer degenerativen Gelenkserkrankung, eine Rolle. Hierbei ist insbesondere die quantitative Natriumbildgebung von Bedeutung, da sich mit ihr der Knorpelzustand auch im Zeitverlauf charakterisieren lässt. Für die quantitative Messung mittels MRT ist die Kenntnis des B_1 -Feldes der eingesetzten MR-Spule entscheidend, denn dieses kann die relative Signalintensität stark beeinflussen und so zu Fehlern in der Quantifizierung führen. Daher wurde eine Methode zur Bestimmung des B_1 -Feldes untersucht und entwickelt. Dies stellte aufgrund des niedrigen SNR und der kurzen sowie biexponentiellen T_2 -Relaxationszeit von ^{23}Na eine Herausforderung dar. Mit einer retrospektiven Korrekturmethode konnte eine genaue und zugleich schnelle Korrekturmethode gefunden werden.

Für die ^1H - und ^{23}Na -Bildgebung am menschlichen Knieknorpel wurden zwei praxistaugliche, doppelresonante Quadratur-Birdcage-Resonatoren entwickelt, gebaut und charakterisiert. Der Vergleich der beiden Spulen bezüglich Sensitivität und Feldhomogenität zeigte, dass der Vier-Ring-Birdcage dem Alternating-Rungs-Birdcage für den vorliegenden Anwendungsfall überlegen ist. Die *in vivo* erzielte Auflösung und das SNR der ^{23}Na -Bilder waren bei beiden Spulen für die Quantifizierung der Natriumkonzentration im Knieknorpel ausreichend. Hochauflösende anatomische ^1H -Bilder konnten ohne Mittelungen aufgenommen werden.

In einer umfangreichen Multiparameter-MR-Tierstudie an Ziegen wurde der Verlauf einer chirurgisch induzierten Arthrose mittels ^{23}Na - und ^1H -Bildgebungsmethoden untersucht. Hierbei kamen dGEMRIC, $T_{1\rho}$ -Messung und quantitative Natrium-MRT zum Einsatz. Trotz des im Vergleich zum Menschen dünneren Ziegenknorpels, der niedrigen Feldstärke von 1,5 T und den auftretenden Ödemen konnten erstmals diese MR-Parameter über den Studienverlauf hinweg an den gleichen Versuchstieren und zu den gleichen Zeitpunkten ermittelt werden. Die Ergebnisse wurden verglichen und die ermittelten Korrelationen entsprechen den zugrundeliegenden biochemischen Mechanismen. Die im Rahmen dieser Studie entwickelten Methoden, Bildgebungsprotokolle und Auswertungen lassen sich auf zukünftige Humanstudien übertragen.

Die mit klinischen Bildgebungssequenzen nicht zugängliche kurze Komponente der biexponentiellen T_2^* -Relaxationszeit von ^{23}Na konnte mittels einer radialen Ultra-Short-Echo-Time-Sequenz bestimmt werden. Hierzu wurde eine Multi-Echo-Sequenz mit einem quasizufälligen Abtastschema kombiniert. Hierdurch gelang es, die kurze und lange T_2^* -Komponente des patellaren Knorpels *in vivo* zu bestimmen.

^{19}F wird in der MRT wegen seiner hohen relativen Sensitivität und seines minimalen, körpereigenen Hintergrundsignals als Marker eingesetzt. Zur Detektion der niedrigen *in-vivo*-Konzentrationen der Markersubstanzen werden hochsensitive Messspulen benötigt.

Für die ^{19}F -Bildgebung an Mäusen wurde eine Birdcage-Volumenspule entwickelt, die sowohl für ^{19}F als auch ^1H in Quadratur betrieben werden kann, ohne Kompromisse in Sensitivität oder Feldhomogenität gegenüber einer monoresonanten Spule eingehen zu müssen. Dies gelang durch eine verschiebbare Hochfrequenzabschirmung, mit der die Resonanzfrequenz des Birdcage verändert werden kann. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Feldverteilungen bei ^1H und ^{19}F im Rahmen der Messgenauigkeit identisch sind und so der ^1H -Kanal für die Pulskalibrierung und die Erstellung von B_1 -Karten für die ^{19}F -Bildgebung genutzt werden kann. Hierdurch kann die Messzeit deutlich reduziert werden.

Ein grundsätzliches Problemfeld stellt die Korrelation unterschiedlicher Bildgebungsmodalitäten dar. In der MRT betrifft das häufig die Korrelation von *in-/ex-vivo*-MR-Daten und den dazugehörigen Lichtbildaufnahmen an histologischen Schnitten. In dieser Arbeit wurde erstmals erfolgreich eine ^1H - und ^{19}F -MR-Messung an einem histologischen Schnitt vorgenommen. Durch die Verwendung einer optimierten $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ -Oberflächenspule konnte die ^{19}F -Signalverteilung in einer dünnen Tumorscheibe in akzeptabler Messzeit aufgenommen werden. Da der gleiche Schnitt sowohl mit Fluoreszenzmikroskopie als auch mit MRT gemessen wurde, konnten Histologie und MR-Ergebnisse exakt korreliert werden.

Zusammenfassend konnten in dieser Arbeit durch Hardware- und Methodenentwicklung zahlreiche neue Aspekte der ^{19}F - und ^{23}Na -MRT beleuchtet werden und so zukünftige Anwendungsfelder erschlossen werden.

7 Discussion and Conclusion

In addition to the hydrogen nucleus ^1H , other nuclei can also be used for magnetic resonance imaging (MRI). These so-called X-nuclei can provide complementary information on classical ^1H MRI and thus expand the range of applications of MRI. The challenge in X-nucleus imaging is largely due to the intrinsically low signal-to-noise ratio (SNR), but also to the specific properties of the nucleus. In order to optimally perform X-nuclei imaging, transmit/receive coils, imaging sequences and methods must be adapted to the respective nucleus. The two nuclei sodium (^{23}Na) and fluorine (^{19}F) were in the focus of this dissertation and thus optimized hardware and methods were developed for these nuclei.

^{23}Na played a major role in this work, mainly because of its function as a biomarker of osteoarthritis, a degenerative joint disease. In particular, the quantitative sodium imaging is of importance, as it can characterize the cartilage state over time. For quantitative measurements by MRI, the knowledge of the B_1 field of the MR coil used is crucial, because this can strongly influence the signal intensity and thus lead to errors in the quantification. Therefore, a method for the determination of the B_1 field was developed. This presented a challenge due to the low SNR and the short and biexponential T_2 relaxation time of ^{23}Na . Using a retrospective correction method, a precise and at the same time rapid correction method could be found.

Two practicable double resonant quadrature birdcage resonators have been developed, constructed and characterized for $^1\text{H}/^{23}\text{Na}$ imaging on human knee cartilage. The comparison of the two coils in terms of sensitivity and field homogeneity showed that the four-ring birdcage is superior to the alternating-rungs birdcage for the present application. The *in vivo* resolution and SNR of the ^{23}Na images were sufficient for both coils to quantify the sodium concentration in the knee cartilage. High-resolution ^1H anatomical images could be acquired without averaging.

In a large multiparameter MRI animal study on goats, the progression of surgically induced osteoarthritis was studied using ^{23}Na and ^1H imaging techniques. DGEMRIC, $T_{1\rho}$ and quantitative sodium MRI were used. Despite thinner goat cartilage compared to humans, low field strength of 1.5 T and the occurring edema, it was possible for the first time to determine these MR parameters over the course of the study on the same experimental animals and at the same time points. The correlations of the MR parameters correspond to the underlying biochemical mechanisms. The methods, imaging protocols and evaluations developed in this study can be applied to future human studies.

The short component of the biexponential T_2^* relaxation time of ^{23}Na , which is not accessible with clinical imaging sequences, could be determined by means of a radial ultra-short echo time sequence. For this purpose, a multi-echo sequence was combined with a quasi-random sampling scheme. This enabled the determination of the short and long T_2^* component of patellar cartilage *in vivo*.

^{19}F is used as a marker in MRI because of its high relative sensitivity and minimal body's own background signal. To detect the low *in vivo* concentrations of the marker substances, highly sensitive measuring coils are required. For ^{19}F imaging of mice, a birdcage volume coil was developed that can be operated in quadrature for both ^{19}F and ^1H without compromising sensitivity or field homogeneity compared to monoresonant coils. This is due to a slidable RF shield, which is used to change the resonance frequency of the birdcage. It has also been shown that field distributions at ^1H and ^{19}F are identical allowing the ^1H channel to be used for pulse calibration and B_1 mapping for ^{19}F imaging. This can significantly reduce the acquisition time.

A fundamental challenge is the correlation of different imaging modalities. In MRI, this often affects the correlation of *in* and *ex vivo* MR data and the associated images of histological sections. In this work, ^1H and ^{19}F MR measurements of a histological section were successfully performed for the first time. By using an optimized $^1\text{H}/^{19}\text{F}$ surface coil, the ^{19}F signal distribution in a thin tumor slice was acquired within an acceptable acquisition time. Since the same section was measured by fluorescence microscopy as well as by MRI, histology and MR results could be correlated exactly. In summary, hardware and method development in this work has highlighted numerous new aspects of ^{19}F and ^{23}Na MRI, opening up future fields of application.

Literaturverzeichnis

- [1] Abragam A. The principles of nuclear magnetism. Oxford [Oxfordshire]; New York: Clarendon Press ; Oxford University Press; 1983.
- [2] Slichter CP. Principles of magnetic resonance. 3rd enl. and updated ed. Springer series in solid-state sciences, vol 1. Berlin ; New York: Springer; 1996.
- [3] Glover GH. Handbook of MRI pulse sequences, M. A. Bernstein, K. F. King and X. J. Zhou. Elsevier Academic Press, 2004, ISBN: 0-12-092861-2. NMR in Biomedicine 2005;18:202-3.
- [4] Haacke EM, Brown RW, Thompson MR, et al. Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design. Wiley; 1999.
- [5] Bloch F. Nuclear Induction. Physical Review 1946;70:460-74.
- [6] Hoult DI, Richards RE. The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment. Journal of Magnetic Resonance (1969) 1976;24:71-85.
- [7] Hoult DI. The principle of reciprocity in signal strength calculations—A mathematical guide. Concepts in Magnetic Resonance 2000;12:173-87.
- [8] Twieg DB. The k-trajectory formulation of the NMR imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods. Med Phys 1983;10:610-21.
- [9] Pipe JG, Menon P. Sampling density compensation in MRI: rationale and an iterative numerical solution. Magn Reson Med 1999;41:179-86.
- [10] Fessler JA, Sutton BP. Nonuniform fast Fourier transforms using min-max interpolation. Trans Sig Proc 2003;51:560-74.
- [11] Carinci F, Santoro D, von Samson-Himmelstjerna F, et al. Characterization of Phase-Based Methods Used for Transmission Field Uniformity Mapping: A Magnetic Resonance Study at 3.0 T and 7.0 T. PLOS ONE 2013;8:e57982.
- [12] Stollberger R, Wach P. Imaging of the active B1 field in vivo. Magnetic Resonance in Medicine 1996;35:246-51.
- [13] Cunningham CH, Pauly JM, Nayak KS. Saturated double-angle method for rapid B1+ mapping. Magnetic Resonance in Medicine 2006;55:1326-33.
- [14] Morrell GR. A phase-sensitive method of flip angle mapping. Magn Reson Med 2008;60:889-94.
- [15] Allen SP, Morrell GR, Peterson B, et al. Phase-sensitive sodium B1 mapping. Magn Reson Med 2011;65:1125-30.
- [16] Lommen J, Konstandin S, Kramer P, et al. Enhancing the quantification of tissue sodium content by MRI: time-efficient sodium B1 mapping at clinical field strengths. NMR Biomed 2016;29:129-36.
- [17] Sacolick LI, Sun L, Vogel MW, et al. Fast radiofrequency flip angle calibration by Bloch-Siegert shift. Magn Reson Med 2011;66:1333-8.
- [18] Basse-Lüsebrink TC. Application of 19F MRI for in vivo detection of biological processes Anwendung der 19F MRT zur in-vivo Detektion von biologischen Prozessen 2012.
- [19] Sturm VJF. 19F Magnetresonanztomographie zur Bildgebung von Infektionen im Zeitverlauf 19F magnetic resonance imaging to monitor the timecourse of bacterial infections in vivo 2015.
- [20] Lanz T. Bau und Charakterisierung von NMR-Meßspulen [Dissertation]: Universität Würzburg; 2001.
- [21] Vaughan JT, Griffiths JR. RF Coils for MRI. Wiley; 2012.
- [22] Behr VC. Entwicklung und Optimierung von Resonatoren und Detektionsverfahren in der magnetischen Kernspinresonanz Development and Optimization of Resonators and Ways of Detection in Nuclear Magnetic Resonance 2008.
- [23] Müller M. Dreidimensionale Konfigurationen von NMR Phased-Array Spulen mit vielen Einzelelementen Three-dimensional configurations of NMR phased-arrays with many coil elements 2010.
- [24] Johnson JB. Thermal Agitation of Electricity in Conductors. Physical Review 1928;32:97-109.
- [25] Jackson JD. Classical electrodynamics. 3rd ed. New York: Wiley; 1999.

- [26] Terman FE. Radio Engineers' Handbook. New York: McGraw-Hill; 1943.
- [27] Hayes CE, Edelstein WA, Schenck JF, et al. An efficient, highly homogeneous radiofrequency coil for whole-body NMR imaging at 1.5 T. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) 1985;63:622-8.
- [28] Lanz T. Mono- und doppelresonante Birdcage-Meßspulen für NMR-Experimente [Diplomarbeit]; Universität Würzburg; 1996.
- [29] Soller T. Cathode ray tube displays. 1st ed ed. New York, McGraw-Hill Book Co.
- [30] Chen CN, Hoult DI, Sank VJ. Quadrature detection coils—A further $\sqrt{2}$ improvement in sensitivity. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) 1983;54:324-7.
- [31] Hoult DI, Chen CN, Sank VJ. Quadrature detection in the laboratory frame. *Magn Reson Med* 1984;1:339-53.
- [32] Tropp J, Derby K. The loss of signal to noise due to imperfect isolation between the channels of a quadrature nuclear magnetic resonance probe. *Review of Scientific Instruments* 1991;62:2646-53.
- [33] Decorps M, Blondet P, Reutenauer H, et al. An inductively coupled, series-tuned NMR probe. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) 1985;65:100-9.
- [34] Chen CN, Hoult DI. Biomedical magnetic resonance technology. Medical science series. Bristol ; New York: A. Hilger; 1989.
- [35] Friis HT. Noise Figures of Radio Receivers. *Proceedings of the IRE* 1944;32:419-22.
- [36] Shaka AJ, Keeler J, Freeman R. Evaluation of a new broadband decoupling sequence: WALTZ-16. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) 1983;53:313-40.
- [37] Li CW, Negendank WG, Murphy-Boesch J, et al. Molar quantitation of hepatic metabolites in vivo in proton-decoupled, nuclear Overhauser effect enhanced ^3P NMR spectra localized by three-dimensional chemical shift imaging. *NMR Biomed* 1996;9:141-55.
- [38] Morris GA, Freeman R. Enhancement of nuclear magnetic resonance signals by polarization transfer. *Journal of the American Chemical Society* 1979;101:760-2.
- [39] Sautter D, Weinerth H. *Lexikon Elektronik Und Mikroelektronik*. Springer; 1993.
- [40] Dabirzadeh A, McDougall MP. Trap design for insertable second-nuclei radiofrequency coils for magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Concepts in Magnetic Resonance Part B: Magnetic Resonance Engineering* 2009;35B:121-32.
- [41] Isaac G, Schnall MD, Lenkinski RE, et al. A design for a double-tuned birdcage coil for use in an integrated MRI/MRS examination. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) 1990;89:41-50.
- [42] Shen GX, Boada FE, Thulborn KR. Dual-frequency, dual-quadrature, birdcage RF coil design with identical B1 pattern for sodium and proton imaging of the human brain at 1.5 T. *Magn Reson Med* 1997;38:717-25.
- [43] Christensen JD, Barrère BJ, Boada FE, et al. Quantitative tissue sodium concentration mapping of normal rat brain. *Magnetic Resonance in Medicine* 1996;36:83-9.
- [44] Amari S, Ulug AM, Bornemann J, et al. Multiple tuning of birdcage resonators. *Magn Reson Med* 1997;37:243-51.
- [45] Wang C, Li Y, Wu B, et al. A Practical Multinuclear Transceiver Volume Coil for in-vivo MRI/MRS at 7T. *Magn Reson Imaging* 2012;30:78-84.
- [46] Rath AR. Design and performance of a double-tuned bird-cage coil. *Journal of Magnetic Resonance* (1969) 1990;86:488-95.
- [47] Matson GB, Vermathen P, Hill TC. A practical double-tuned $^1\text{H}/^3\text{P}$ quadrature birdcage headcoil optimized for ^3P operation. *Magn Reson Med* 1999;42:173-82.
- [48] Fitzsimmons JR, Beck BL, Brooker HR. Double resonant quadrature birdcage. *Magn Reson Med* 1993;30:107-14.
- [49] Lanz TW, A., Ruff, J., Haase, A., editor. A double tuned ^1H ^{23}Na birdcage resonator for in vivo measurements on mice. *Procs. ESMRMB*; 1999; Sevilla.
- [50] Murphy-Boesch J, Srinivasan R, Carvajal L, et al. Two configurations of the four-ring birdcage coil for ^1H imaging and ^1H -decoupled ^3P spectroscopy of the human head. *J Magn Reson B* 1994;103:103-14.
- [51] Williams AB, Taylor FJ. *Electronic filter design handbook*. 4th ed. New York ; London: McGraw-Hill; 2006.
- [52] Wetterling F, Corteville DM, Kalayciyan R, et al. Whole body sodium MRI at 3T using an asymmetric birdcage resonator and short echo time sequence: first images of a male volunteer. *Phys Med Biol* 2012;57:4555-67.

- [53] R-radiology. Bone Gallery. 2017. <http://www.r-radiology.com/Demos/images/bone/MRIwholebody.jpg>. Accessed 09. Jan. 2017.
- [54] Ouwerkerk R, Bleich KB, Gillen JS, et al. Tissue Sodium Concentration in Human Brain Tumors as Measured with ^{23}Na MR Imaging. *Radiology* 2003;227:529-37.
- [55] Hashimoto T, Ikehira H, Fukuda H, et al. In vivo sodium-23 MRI in brain tumors: evaluation of preliminary clinical experience. *American journal of physiologic imaging* 1991;6:74-80.
- [56] Ouwerkerk R, Bottomley PA, Solaiyappan M, et al. Tissue sodium concentration in myocardial infarction in humans: a quantitative ^{23}Na MR imaging study. *Radiology* 2008;248:88-96.
- [57] Horn M, Weidensteiner C, Scheffer H, et al. Detection of myocardial viability based on measurement of sodium content: A ^{23}Na -NMR study. *Magnetic Resonance in Medicine* 2001;45:756-64.
- [58] Haneder S, Konstandin S, Morelli JN, et al. Quantitative and Qualitative ^{23}Na MR Imaging of the Human Kidneys at 3 T: Before and after a Water Load. *Radiology* 2011;260:857-65.
- [59] Zollner FG, Konstandin S, Lommen J, et al. Quantitative sodium MRI of kidney. *NMR Biomed* 2016;29:197-205.
- [60] Shapiro EM, Borthakur A, Gougoutas A, et al. ^{23}Na MRI accurately measures fixed charge density in articular cartilage. *Magn Reson Med* 2002;47:284-91.
- [61] Wheaton AJ, Borthakur A, Shapiro EM, et al. Proteoglycan loss in human knee cartilage: quantitation with sodium MR imaging--feasibility study. *Radiology* 2004;231:900-5.
- [62] Faller A, Schünke M. *Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion*. Thieme; 2008.
- [63] Schünke M. *Topografie und Funktion des Bewegungssystems: Funktionelle Anatomie*. Thieme Georg Verlag; 2014.
- [64] Platzer W. *Taschenatlas Anatomie, Band 1: Bewegungsapparat*. 2009.
- [65] Schatz P. *Synovial Joints*. 2017. <http://philschatz.com/anatomy-book/contents/m46394.html>. Accessed 3. Januar 2017.
- [66] Pearle AD, Warren RF, Rodeo SA. Basic science of articular cartilage and osteoarthritis. *Clin Sports Med* 2005;24:1-12.
- [67] Borthakur A, Mellon E, Niyogi S, et al. Sodium and T1rho MRI for molecular and diagnostic imaging of articular cartilage. *NMR Biomed* 2006;19:781-821.
- [68] Lesperance LM, Gray ML, Burstein D. Determination of fixed charge density in cartilage using nuclear magnetic resonance. *J Orthop Res* 1992;10:1-13.
- [69] Schrauth JH, Lykowsky G, Hemberger K, et al. Comparison of multiple quantitative MRI parameters for characterization of the goat cartilage in an ongoing osteoarthritis: dGEMRIC, T1rho and sodium. *Z Med Phys* 2016;26:270-82.
- [70] Arden N, Nevitt MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2006;20:3-25.
- [71] Roach HI, Tilley S. The Pathogenesis of Osteoarthritis. In: Bronner F, Farach-Carson MC, editors. *Bone and Osteoarthritis*. London: Springer London; 2007. p. 1-18.
- [72] Arthrose-Hilfe D. Wie häufig ist Arthrose? 2017. <http://www.arthrose.de/arthrose/haeufigkeit.html>. Accessed 3. Januar 2017.
- [73] (Destatis) SB. *Krankheitskosten: Deutschland, Jahre, Krankheitsdiagnosen (ICD-10)*. 2017.
- [74] Reddy R, Li S, Noyszewski EA, et al. In Vivo sodium multiple quantum spectroscopy of human articular cartilage. *Magn Reson Med* 1997;38:207-14.
- [75] Reddy R, Insko EK, Noyszewski EA, et al. Sodium MRI of human articular cartilage in vivo. *Magn Reson Med* 1998;39:697-701.
- [76] Rabi II, Cohen VW. The Nuclear Spin of Sodium. *Physical Review* 1933;43:582-3.
- [77] Nagel A. *Natrium-Magnetresonanztomographie: Entwicklung einer 3D radialen Messtechnik mit optimierter k-Raum-Abtastdichte und hoher SNR-Effizienz [Dissertation]*: Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg; 2009.
- [78] Werbelow LG. *Relaxation Theory for Quadrupolar Nuclei*. Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance. John Wiley & Sons.; 1996.
- [79] Levitt MH. *Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance*. Wiley; 2013.
- [80] Hubbard PS. Nonexponential Nuclear Magnetic Relaxation by Quadrupole Interactions. *The Journal of Chemical Physics* 1970;53:985-7.

- [81] Gnahn C. Entwicklung eines iterativen Rekonstruktionsalgorithmus mit Einbeziehung anatomischen Vorwissens für die ^{23}Na -Magnetresonanztomographie. 2014.
- [82] Jaccard G, Wimperis S, Bodenhausen G. Multiple-quantum NMR spectroscopy of $S=3/2$ spins in isotropic phase: A new probe for multiexponential relaxation. *The Journal of Chemical Physics* 1986;85:6282-93.
- [83] Rooney WD, Springer CS. A comprehensive approach to the analysis and interpretation of the resonances of spins $3/2$ from living systems NMR in Biomedicine Volume 4, Issue 5. *NMR in Biomedicine* 1991.
- [84] Madelin G, Lee J-S, Regatte RR, et al. Sodium MRI: Methods and applications. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* 2014;79:14-47.
- [85] Kharrazian Charandabi R. Methoden der ^{23}Na -NMR-Bildgebung zur Diagnose am ischämischen und infarzierten Herzen [Dissertation]: Universität Würzburg; 2005.
- [86] Shapiro EM, Borthakur A, Kaufman JH, et al. Water distribution patterns inside bovine articular cartilage as visualized by ^1H magnetic resonance imaging. *Osteoarthritis Cartilage* 2001;9:533-8.
- [87] Borthakur A, Shapiro EM, Akella SV, et al. Quantifying sodium in the human wrist in vivo by using MR imaging. *Radiology* 2002;224:598-602.
- [88] Madelin G, Babb JS, Xia D, et al. Reproducibility and Repeatability of Quantitative Sodium MRI In Vivo in Articular Cartilage at 3T and 7T. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2012;68:841-9.
- [89] Shapiro EM, Borthakur A, Dandora R, et al. Sodium visibility and quantitation in intact bovine articular cartilage using high field (^{23}Na) MRI and MRS. *J Magn Reson* 2000;142:24-31.
- [90] Lykowsky G, Carinci F, Doring M, et al. Optimization and comparison of two practical dual-tuned birdcage configurations for quantitative assessment of articular cartilage with sodium magnetic resonance imaging. *Quant Imaging Med Surg* 2015;5:799-805.
- [91] Hani AF, Kumar D, Malik AS, et al. Physiological assessment of in vivo human knee articular cartilage using sodium MR imaging at 1.5 T. *Magn Reson Imaging* 2013;31:1059-67.
- [92] Duan Y, Peterson BS, Liu F, et al. Computational and experimental optimization of a double-tuned ($^1\text{H}/^{31}\text{P}$) four-ring birdcage head coil for MRS at 3T. *J Magn Reson Imaging* 2009;29:13-22.
- [93] Salmon CEG, Vidoto ELG, Martins MJ, et al. Optimization of saddle coils for magnetic resonance imaging. *Brazilian Journal of Physics* 2006;36:4-8.
- [94] Mekle R, Laine AF, Wu EX. Combined MR data acquisition of multicontrast images using variable acquisition parameters and K-space data sharing. *IEEE Trans Med Imaging* 2003;22:806-23.
- [95] Wetterling F, Hogler M, Molkenthin U, et al. The design of a double-tuned two-port surface resonator and its application to in vivo hydrogen- and sodium-MRI. *J Magn Reson* 2012;217:10-8.
- [96] Munz E. Entwicklung einer Methode zur hochaufgelösten MR-basierten Echtzeit-Bewegungskorrektur [Diplomarbeit]: Universität Würzburg; 2011.
- [97] Horn BKP. Closed-form solution of absolute orientation using unit quaternions. *Journal of the Optical Society of America A* 1987;4:629-42.
- [98] Boada FE, Gillen JS, Shen GX, et al. Fast three dimensional sodium imaging. *Magnetic Resonance in Medicine* 1997;37:706-15.
- [99] Nagel AM, Laun FB, Weber MA, et al. Sodium MRI using a density-adapted 3D radial acquisition technique. *Magn Reson Med* 2009;62:1565-73.
- [100] Breuer KRF. Effiziente 3D Magnetresonanzbildgebung schnell abfallender Signale [Dissertation]: Universität Würzburg; 2015.
- [101] Staroswiecki E, Bangerter NK, Gurney PT, et al. In vivo sodium imaging of human patellar cartilage with a 3D cones sequence at 3 T and 7 T. *J Magn Reson Imaging* 2010;32:446-51.
- [102] Madelin G, Jerschow A, Regatte RR. Sodium relaxation times in the knee joint in vivo at 7T. *NMR Biomed* 2012;25:530-7.
- [103] Chan RW, Ramsay EA, Cunningham CH, et al. Temporal stability of adaptive 3D radial MRI using multidimensional golden means. *Magn Reson Med* 2009;61:354-63.
- [104] Duyn JH, Yang Y, Frank JA, et al. Simple correction method for k-space trajectory deviations in MRI. *J Magn Reson* 1998;132:150-3.

- [105] Bottomley PA, Redington RW, Edelstein WA, et al. Estimating radiofrequency power deposition in body NMR imaging. *Magn Reson Med* 1985;2:336-49.
- [106] Springer F, Steidle G, Martirosian P, et al. Effects of in-pulse transverse relaxation in 3D ultrashort echo time sequences: Analytical derivation, comparison to numerical simulation and experimental application at 3 T. *Journal of Magnetic Resonance* 2010;206:88-96.
- [107] Burstein D, Springer CS, Jr. Sodium MRI revisited. *Magn Reson Med* 2019;82:521-4.
- [108] Watanabe A, Boesch C, Anderson SE, et al. Ability of dGEMRIC and T2 mapping to evaluate cartilage repair after microfracture: a goat study. *Osteoarthritis and Cartilage* 2009;17:1341-9.
- [109] Felson DT, Hodgson R. Identifying and Treating Preclinical and Early Osteoarthritis. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2014.
- [110] Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis and Cartilage* 2002;10:432-63.
- [111] European medicines agency A. Reflection paper on in-vitro cultured chondrocyte containing products for cartilage repair of the knee (EMA/CAT/CPWP/568181/2009). 2010.
- [112] Laurent D, Wasvary J, Rudin M, et al. In vivo assessment of macromolecular content in articular cartilage of the goat knee. *Magn Reson Med* 2003;49:1037-46.
- [113] Bashir A, Gray ML, Burstein D. Gd-DTPA²⁻ as a measure of cartilage degradation. *Magn Reson Med* 1996;36:665-73.
- [114] Tiderius CJ, Olsson LE, Leander P, et al. Delayed gadolinium-enhanced MRI of cartilage (dGEMRIC) in early knee osteoarthritis. *Magn Reson Med* 2003;49:488-92.
- [115] Li X, Benjamin Ma C, Link TM, et al. In vivo T1 ρ and T2 mapping of articular cartilage in osteoarthritis of the knee using 3 T MRI. *Osteoarthritis and Cartilage* 2007;15:789-97.
- [116] Stahl R, Luke A, Li X, et al. T1 ρ , T2 and focal knee cartilage abnormalities in physically active and sedentary healthy subjects versus early OA patients—a 3.0-Tesla MRI study. *Eur Radiol* 2009;19:132-43.
- [117] Bennett JH, Joyner CJ, Triffitt JT, et al. Adipocytic cells cultured from marrow have osteogenic potential. *J Cell Sci* 1991;99 (Pt 1):131-9.
- [118] Burstein D, Velyvis J, Scott KT, et al. Protocol issues for delayed Gd(DTPA)(2⁻)-enhanced MRI (dGEMRIC) for clinical evaluation of articular cartilage. *Magn Reson Med* 2001;45:36-41.
- [119] Gold GE, Burstein D, Dardzinski B, et al. MRI of articular cartilage in OA: novel pulse sequences and compositional/functional markers. *Osteoarthritis and Cartilage* 2006;14:76-86.
- [120] Samosky JT, Burstein D, Grimson WE, et al. Spatially-localized correlation of dGEMRIC-measured GAG distribution and mechanical stiffness in the human tibial plateau. *Journal of Orthopaedic Research* 2005;23:93-101.
- [121] Reddy R, editor. T1 ρ imaging: Techniques and Basis for Image Contrast. *Proc Intl Soc Mag Reson Med*; 2010; Stockholm.
- [122] Keenan KE, Besier TF, Pauly JM, et al. Prediction of glycosaminoglycan content in human cartilage by age, T1 ρ and T2 MRI. *Osteoarthritis and Cartilage* 2011;19:171-9.
- [123] Rautiainen J, Nissi MJ, Salo EN, et al. Multiparametric MRI assessment of human articular cartilage degeneration: Correlation with quantitative histology and mechanical properties. *Magn Reson Med* 2014.
- [124] Regatte RR, Akella SVS, Lonner JH, et al. T1 ρ relaxation mapping in human osteoarthritis (OA) cartilage: comparison of T1 ρ with T2. *J Magn Reson Imaging* 2006;23:547-53.
- [125] Regatte RR, Akella SVS, Borthakur A, et al. Proteoglycan Depletion-Induced Changes in Transverse Relaxation Maps of Cartilage: Comparison of T2 and T1 ρ . *Academic Radiology* 2002;9:1388-94.
- [126] Burstein D, Gray M, Mosher T, et al. Measures of molecular composition and structure in osteoarthritis. *Radiologic Clinics of North America* 2009;47:675-86.
- [127] Li X, Cheng J, Lin K, et al. Quantitative MRI using T1 ρ and T2 in human osteoarthritic cartilage specimens: correlation with biochemical measurements and histology. *Magn Reson Imaging* 2011;29:324-34.
- [128] Haase A. Snapshot FLASH MRI. Applications to T1, T2, and Chemical-Shift Imaging. *Magn Reson Med* 1990;13:77-89.
- [129] Deichmann R, Haase A. Quantification of T1 values by SNAPSHOT-FLASH NMR imaging. *J Magn Reson* 1992;96:608-12.

- [130] Watanabe A, Wada Y, Obata T, et al. Delayed Gadolinium-enhanced MR to Determine Glycosaminoglycan Concentration in Reparative Cartilage after Autologous Chondrocyte Implantation: Preliminary Results 1. *Radiology* 2006;239:201-8.
- [131] Witschey WR, 2nd, Borthakur A, Elliott MA, et al. Artifacts in T1rho-weighted imaging: compensation for B(1) and B(0) field imperfections. *J Magn Reson* 2007;186:75-85.
- [132] Roemer PB, Edelstein WA, Hayes CE, et al. The NMR phased array. *Magn Reson Med* 1990;16:192-225.
- [133] Constantinides CD, Gillen JS, Boada FE, et al. Human skeletal muscle: sodium MR imaging and quantification-potential applications in exercise and disease. *Radiology* 2000;216:559-68.
- [134] Buchbender C, Scherer A, Kröpil P, et al. Cartilage quality in rheumatoid arthritis: comparison of T2* mapping, native T1 mapping, dGEMRIC, ΔR1 and value of pre-contrast imaging. *Skeletal radiology* 2012;41:685-92.
- [135] Madelin G, Lee JS, Inati S, et al. Sodium inversion recovery MRI of the knee joint in vivo at 7T. *J Magn Reson* 2010;207:42-52.
- [136] Newbould RD, Miller SR, Upadhyay N, et al. T1-weighted sodium MRI of the articular cartilage in osteoarthritis: a cross sectional and longitudinal study. *PLoS One* 2013;8:e73067.
- [137] Nissi MJ, Töyräs J, Laasanen MS, et al. Proteoglycan and collagen sensitive MRI evaluation of normal and degenerated articular cartilage. *Journal of Orthopaedic Research* 2004;22:557-64.
- [138] Wheaton AJ, Casey FL, Gougoutas AJ, et al. Correlation of T1ρ with fixed charge density in cartilage. *J Magn Reson Imaging* 2004;20:519-25.
- [139] Prinzipien der MR-Tomographie. Philips Medical Systems; 1988.
- [140] Ruiz-Cabello J, Barnett BP, Bottomley PA, et al. Fluorine (19F) MRS and MRI in biomedicine. *NMR Biomed* 2011;24:114-29.
- [141] Paxian M. [Synthetic oxygen carriers as an alternative to foreign blood transfusion]. *Anaesthesist* 2001;50 Suppl 1:S43-9.
- [142] Janjic JM, Ahrens ET. Fluorine-containing nanoemulsions for MRI cell tracking. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Nanomedicine and Nanobiotechnology* 2009;1:492-501.
- [143] Krafft MP. Fluorocarbons and fluorinated amphiphiles in drug delivery and biomedical research. *Adv Drug Deliv Rev* 2001;47:209-28.
- [144] Ahrens ET, Flores R, Xu H, et al. In vivo imaging platform for tracking immunotherapeutic cells. *Nat Biotech* 2005;23:983-7.
- [145] Parhami P, Fung BM. Fluorine-19 relaxation study of perfluoro chemicals as oxygen carriers. *The Journal of Physical Chemistry* 1983;87:1928-31.
- [146] Dardzinski BJ, Sotak CH. Rapid tissue oxygen tension mapping using 19F inversion-recovery echo-planar imaging of P erfluoro-15 -crown-5-ether. *Magnetic Resonance in Medicine* 1994;32:88-97.
- [147] Lykowsky G, Basse-Lüsebrink TC, Kampf T, et al., editors. 1H/19F MRI of histological tumor sections using a double tunable surface coil. *ISMRM; 2014; Mailand, Italien.*
- [148] Srinivas M, Turner MS, Janjic JM, et al. In Vivo Cytometry of Antigen-Specific T Cells Using (19)F MRI. *Magnetic resonance in medicine : official journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine / Society of Magnetic Resonance in Medicine* 2009;62:747-53.
- [149] Weibel S, Basse-Luesebrink TC, Hess M, et al. Imaging of Intratumoral Inflammation during Oncolytic Virotherapy of Tumors by 19F-Magnetic Resonance Imaging (MRI). *PLOS ONE* 2013;8:e56317.
- [150] Meadowcroft MD, Zhang S, Liu W, et al. Direct magnetic resonance imaging of histological tissue samples at 3.0T. *Magnetic Resonance in Medicine* 2007;57:835-41.
- [151] Nabuurs RJ, Hegeman I, Natta R, et al. High-field MRI of single histological slices using an inductively coupled, self-resonant microcoil: application to ex vivo samples of patients with Alzheimer's disease. *NMR Biomed* 2011;24:351-7.
- [152] Temme S, Bonner F, Schrader J, et al. 19F magnetic resonance imaging of endogenous macrophages in inflammation. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2012;4:329-43.
- [153] Weibel S, Stritzker J, Eck M, et al. Colonization of experimental murine breast tumours by *Escherichia coli* K-12 significantly alters the tumour microenvironment. *Cell Microbiol* 2008;10:1235-48.
- [154] Weibel S, Raab V, Yu YA, et al. Viral-mediated oncolysis is the most critical factor in the late-phase of the tumor regression process upon vaccinia virus infection. *BMC Cancer* 2011;11:68.

- [155] Joseph PM, Lu D. A technique for double resonant operation of birdcage imaging coils. *IEEE Transactions on Medical Imaging* 1989;8:286-94.
- [156] Waiczies H, Lepore S, Drechsler S, et al. Visualizing Brain Inflammation with a Shingled-Leg Radio-Frequency Head Probe for $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ MRI. *Scientific Reports* 2013;3:1280.
- [157] Hu L, Hockett FD, Chen J, et al. A generalized strategy for designing $^{19}\text{F}/^1\text{H}$ dual-frequency MRI coil for small animal imaging at 4.7 Tesla. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2011;34:245-52.
- [158] Lu D, Joseph PM. A technique of double-resonant operation of ^{19}F and ^1H quadrature birdcage coils. *Magnetic Resonance in Medicine* 1991;19:180-5.
- [159] Dardzinski BJ, Li S, Collins CM, et al. A Birdcage Coil Tuned by RF Shielding for Application at 9.4 T. *Journal of Magnetic Resonance* 1998;131:32-8.
- [160] Leifer MC. Resonant Modes of the Birdcage Coil. *Journal of Magnetic Resonance* 1997;124:51-60.
- [161] Collins CM, Liu W, Schreiber W, et al. Central brightening due to constructive interference with, without, and despite dielectric resonance. *J Magn Reson Imaging* 2005;21:192-6.

Eigene Publikationen

Journalartikel:

X. Helluy, M. Sauter M, Y.X. Ye, **G. Lykowsky**, J. Kreutner, A. Yilmaz, R. Jahns, V. Boivin, R. Kandolf, P.M. Jakob, K. Hiller, K. Klingel, “*In vivo T2* weighted MRI visualizes cardiac lesions in murine models of acute and chronic viral myocarditis*”, PLOS ONE 12(3) 2017; e0172084.

G. Lykowsky, F. Carinci, M. Düring, D. Weber, P.M. Jakob, D. Haddad, “*Optimization and comparison of two practical dual-tuned birdcage configurations for quantitative assessment of articular cartilage with sodium magnetic resonance imaging*”, Quant Imaging Med Surg 2015;5:799-805.

J. H. Schrauth*, **G. Lykowsky***, K. Hemberger, J. Kreutner, D. Weber, L. Rackwitz, U. Nöth, P.M. Jakob, D. Haddad, “*Comparison of multiple quantitative MRI parameters for characterization of the goat cartilage in an ongoing osteoarthritis: dGEMRIC, T1rho and sodium*”, Z Med Phys 2015.
*equal contribution

A. Gotschy, E. Bauer, C. Schrodte, **G. Lykowsky**, Y.X.Ye, E. Rommel, P.M. Jakob, W.R. Bauer, V. Herold, “*Local arterial stiffening assessed by MRI precedes atherosclerotic plaque formation*”, Circ Cardiovasc Imaging 2013; 6(6):916-23

M. Michalska, L. Machtoub, H.D. Manthey, E. Bauer, V. Herold, G. Krohne, **G. Lykowsky**, M. Hildenbrand, T. Kampf, P. Jakob, A. Zerneck, W. R. Bauer, „*Visualization of vascular inflammation in the atherosclerotic mouse by ultrasmall superparamagnetic iron oxide vascular cell adhesion molecule-1-specific nanoparticles*”, Arterioscler Thromb Vasc Biol 2012;32:2350-7.

Konferenzbeiträge:

G. Lykowsky, T.C. Basse-Lüsebrink, T. Kampf, M. Hess, S. Weibel, A.A. Szalay, P.M. Jakob, and D. Haddad, “*¹H/¹⁹F MRI of histological tumor sections using a double tunable surface coil*”, Proc. ISMRM, 2802, Milan, Italy, 2014.

J.H.X. Schrauth, **G. Lykowsky**, D. Weber, J. Kreutner, K. Hemberger, L. Rackwitz, U. Nöth, P.M. Jakob, and Daniel Haddad, “*Multiparametric Therapy Study of the Goat Cartilage After Inducing Osteoarthritis*”, Proc. ISMRM, 2802, Milan, Italy, 2014.

G. Lykowsky, F. Carinci, K. Hemberger, E. Munz, P.M. Jakob, and D. Haddad, "*Quantitative sodium MRI in an osteoarthritis goat animal model: preliminary results*", Proc. ISMRM, 2788, Salt Lake City, USA, 2013.

G. Lykowsky, K. Hemberger, P.M. Jakob, and D. Haddad, "Development and performance evaluation of a dual tuned $^{23}\text{Na}/^1\text{H}$ knee coil", Proc. ISMRM, 2788, Salt Lake City, USA, 2013.

G. Lykowsky, K. Hemberger, P.M. Jakob, and D. Haddad, "*Sodium MR imaging of the goat knee at 1.5 T using a TORO (transmit-only, receive-only) coil and a 3D UTE sequence*", Proc. ISMRM, 1394, Melbourne, Australia, 2012.

G. Lykowsky, K. Hemberger, S. Triphan, D. Weber, P. Jakob, and D. Haddad, "*In vivo measurement of sodium T_1 of knee cartilage in a post-operative goat animal model*", Proc. ESMRMB, 714, Lisbon, Portugal, 2012.

J. Kreutner, K. Hemberger, J. Schrauth, **G. Lykowsky**, D. Weber, P.M. Jakob, D. Haddad, "*High resolution Magnetic Resonance Imaging of trabecular bone using a standard turbo spin echo*", Proc. ESMRMB, 311, Leipzig Deutschland, 2011.

G. Lykowsky, V. Sturm, and V.C. Behr, "*Comparison of a Solenoid and Scroll Coil Probe at 750 MHz*", Proc. ICMRM, P40, Beijing, China, 2011.

G. Lykowsky, M.A. Lopez Terrones, and V.C. Behr, "*An efficient Design for a Quadrature Birdcage at 750 MHz*", Proc. ICMRM, P12, Beijing, China, 2011.

Danksagung

Abschließend möchte ich allen danken, die mich während meiner Doktorarbeit unterstützt haben. Besonderer Dank gilt dabei:

Prof. Dr. Peter Jakob für die Möglichkeit am Lehrstuhl der EP V zu promovieren und die wissenschaftliche Freiheit, interessanten Fragestellungen nachzugehen.

Meinen Betreuern Dr. Daniel Haddad und Dr. Daniel Weber für ihre Unterstützung.

Dr. Karl-Heinz Hiller für die Finanzierung der Arbeit.

Den Mitgliedern des ADIPOA- und VASCUBONE-Forschungskonsortium für die gute Zusammenarbeit.

Meinen Mitdoktoranden in der MSK-Gruppe: Dr. Kathrin Breuer, Jakob Kreutner und Joachim Schrauth.

Den Biospec-¹⁹F-Spezies: Dr. Thomas Basse-Lüssebrink, Thomas Kampf und Dr. Volker Sturm.

Dr. Florian Fidler für seine Weisheiten in und außerhalb der Uni.

Dr. Kathrin Breuer für die gute Zusammenarbeit bei der UTE-Sequenz und die konstruktiven Diskussionen zum Tee.

Den Kollegen aus meinem Büro B036, Kathrin, Fabian, Patrick, Olli und Daniel danke ich für die stets angenehme Atmosphäre im Büro.

Markus Düring für geteiltes Leid im HF-Labor.

Dr. Michael Heß für die Herstellung der Histologieschnitte und die Durchführung der Immunhistologie.

Dr. Felix Breuer, der immer zu Stelle war, wenn das Avanto den Dienst verweigert hat.

Dr. Flavio Carinci und Dr. Uvo Hölscher für die Zusammenarbeit bei den B₁-Mapping-Sequenzen.

Stellvertretend für alle Mitarbeiter der Mechanikwerkstatt, Rainer Brauner für die gute Zusammenarbeit.

Rapid Biomedical GmbH für die Unterstützung bei der Implementierung der X-Kern-Spulen.

Sabine Voll und PD Dr. Volker Behr für ihre Unterstützung.

Dr. Daniel Weber und Dr. Alexander Weisser für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Allen EP-5-lern für das gute Arbeitsklima.

Großer Dank geht auch an meine Familie und meine Freundin.