

# Morphologische und funktionelle MRT-Infarktcharakterisierung und Entwicklung einer diffusionsgewichteten MRT-Methode



DISSERTATION ZUR ERLANGUNG  
DES NATURWISSENSCHAFTLICHEN DOKTORGRADES  
DER JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG

vorgelegt von

**Daniel Weber**

aus Rothenburg ob der Tauber

WÜRZBURG 2011

Eingereicht am 4. August 2011 bei der Fakultät für Physik und Astronomie der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

Gutachter der Dissertation:

1. Gutachter: Prof. Dr. rer. nat. Peter M. Jakob
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfgang R. Bauer

Prüfer des Promotionskolloquiums:

1. Prüfer: Prof. Dr. rer. nat. Peter M. Jakob
2. Prüfer: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Wolfgang R. Bauer
3. Prüfer: Prof. Dr. rer. nat. Wolfgang Kinzel

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Grundlagen</b>	<b>11</b>
2.1	Physikalische Grundlagen . . . . .	11
2.1.1	Kernspin im Magnetfeld . . . . .	11
2.1.2	Relaxationsprozesse . . . . .	16
2.1.3	Bloch-Gleichungen . . . . .	18
2.1.4	Diffusion . . . . .	19
2.2	Grundlagen der NMR-Bildgebung . . . . .	22
2.2.1	Schichtselektion . . . . .	23
2.2.2	Frequenzkodierung . . . . .	24
2.2.3	Phasenkodierung . . . . .	25
2.2.4	$k$ -Raum . . . . .	25
2.2.5	Elementare Bildgebungssequenzen . . . . .	27
	Gradientenecho . . . . .	27
	Spinecho . . . . .	29
2.3	Biologische Grundlagen . . . . .	31
2.3.1	Anatomie und Physiologie des Herzens . . . . .	31
2.3.2	Faserstruktur des Herzmuskels . . . . .	34
2.3.3	Sauerstofftransport und -gehalt . . . . .	35
2.3.4	Myokardinfarkt . . . . .	36
<b>3</b>	<b>Diffusionstensorbildung im Vergleich zu anderen Parameter- methoden für die Infarktcharakterisierung</b>	<b>39</b>
3.1	Motivation . . . . .	39
3.2	Modell des isolierten Rattenherzens . . . . .	41

3.2.1	Akutes und chronisches Infarktmodell . . . . .	41
3.2.2	Präparation des Herzens . . . . .	42
3.2.3	Histologie . . . . .	43
3.3	NMR-Tomograph . . . . .	43
3.3.1	Bruker AMX500 . . . . .	44
3.3.2	HF-Spule . . . . .	44
3.4	Sequenzen . . . . .	44
3.4.1	$T_1$ -Bildgebung . . . . .	45
3.4.2	$T_2$ -Bildgebung . . . . .	48
3.4.3	$T_2^*$ -Bildgebung . . . . .	50
3.4.4	Diffusionstensorbildung . . . . .	54
3.5	Ergebnisse . . . . .	66
3.5.1	Ergebnisse akuter Infarkte . . . . .	68
3.5.2	Ergebnisse chronischer Infarkte . . . . .	70
	$T_1$ -Karten . . . . .	75
	$T_2$ -Karten . . . . .	77
	$T_2^*$ -Karten . . . . .	78
	Diffusionsparameter . . . . .	79
	Histologie . . . . .	85
3.6	Diskussion . . . . .	87
3.6.1	Diskussion akuter Infarkte . . . . .	87
3.6.2	Diskussion chronischer Infarkte . . . . .	87
3.7	Zusammenfassung . . . . .	89
<b>4</b>	<b>Oxygenierungsmessung am Mäuseherz <i>in vivo</i></b>	<b>91</b>
4.1	Motivation . . . . .	91
4.2	Hochoxygene Atmung . . . . .	92
4.3	Der BOLD-Effekt . . . . .	93
4.4	Maus als Tiermodell . . . . .	94
4.5	NMR-Tomograph . . . . .	95
4.5.1	Bruker Avance 750WB . . . . .	95
4.5.2	Spule . . . . .	95
4.6	Sequenzen . . . . .	95
4.6.1	Cine-Bildgebung . . . . .	96
4.6.2	$T_2^*$ -Bildgebung . . . . .	96

---

4.7	Ergebnisse . . . . .	97
4.8	Diskussion . . . . .	100
4.9	Zusammenfassung . . . . .	100
<b>5</b>	<b>Diffusionswichtung mittels Hole-Burning</b>	<b>103</b>
5.1	Methodik . . . . .	105
5.2	Simulationen . . . . .	113
5.3	Experimente . . . . .	118
5.4	Experimentelle Ergebnisse . . . . .	121
5.5	Quantifizierung . . . . .	123
5.6	Diskussion . . . . .	127
5.7	Zusammenfassung . . . . .	129
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>131</b>
<b>7</b>	<b>Summary</b>	<b>135</b>
<b>A</b>	<b>Automatische Rausch-Segmentierung mittels Phasenstatistik</b>	<b>139</b>
A.1	Feste Rauschschwelle . . . . .	140
A.2	Manuelle Rauschschwelle . . . . .	141
A.3	Automatische Rauschschwelle über $k$ -Raum . . . . .	142
A.4	Automatische Rauschschwelle über Rauschphase . . . . .	142
<b>B</b>	<b>Ergänzende Bilder zu Kap. 3.5.2</b>	<b>149</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>153</b>
	<b>Eigene Publikationen</b>	<b>165</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>169</b>
	<b>Lebenslauf</b>	<b>171</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>173</b>



# Kapitel 1

## Einleitung

Diffusion<sup>1</sup> im physikalischen Sinn bezeichnet den Vorgang der thermisch getriebenen Eigenbewegung von Teilchen, sie basiert also auf der *Brownschen Molekularbewegung* und nicht auf Fluss, Strömung oder Konvektion. Man unterscheidet im Wesentlichen zwei Arten der Diffusion: Unter *Fickscher Diffusion* versteht man die Diffusion entlang eines makroskopischen Gradienten (z.B. eines Konzentrationsgradienten), wobei ein Übergang von einer Nichtgleichgewichtsverteilung hin zu einer Gleichgewichtsverteilung stattfindet. Dagegen bezeichnet *Selbstdiffusion* die Diffusion von Teilchen ohne das Vorhandensein eines makroskopischen Gradienten, also die Diffusion eines Teilchens in anderen es umgebenden Teilchen mit identischen Eigenschaften. Um die Selbstdiffusion beobachten zu können müssen die Teilchen auf eine Art markiert werden, die keinen Gradienten erzeugt, der die Selbstdiffusion in eine bestimmte Richtung treibt.

Die ersten Aussagen zu Diffusionsraten machte im 19. Jahrhundert der Chemiker und Physiker Thomas Graham, der im *Grahamschen Gesetz* die Abhängigkeiten der Diffusionsrate in Gasen von Dichte und Temperatur beschrieb [29, 30], ohne allerdings grundlegende Gesetze aufzustellen. Dies gelang nur wenige Jahre später dem in Zürich und Würzburg wirkenden Physiologen Adolf Fick, der einen Zusammenhang zwischen den Gesetzen der Diffusion und denen der Wärmeleitung herstellte [25]. Das nach ihm benannte *1. Ficksche Gesetz* beschreibt die Proportionalität zwischen der Teilchenstromdichte und dem Konzentrationsgradienten, wobei die Proportionalitätskonstante durch die Diffusionskonstante gegeben ist. Aus diesem Gesetz konnte Fick auch das *2. Ficksche Gesetz* herleiten,

---

<sup>1</sup> Diffusion von lateinisch *diffundere* (*ausbreiten, ausgießen, verbreiten, zerstreuen*).

dessen direkter experimenteller Nachweis ihm aber verwehrt blieb. Es beschreibt die Beziehung zwischen zeitlichen und örtlichen Konzentrationsgradienten, also instationäre Diffusion. Anfang des 20. Jahrhunderts leitete Albert Einstein die Fickschen Gesetze aus der Thermodynamik ab und stellte sie somit auf ein solides theoretisches Fundament [24].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist heute ein mächtiges Verfahren, mit dessen Hilfe neben vielem anderen Messungen der Diffusionskonstanten durchgeführt werden können. Den Grundstein für die Magnetresonanztomographie legte der Physiker Isidor Rabi, der 1938 ein Verfahren entwickelte, mit dem die kleinen magnetischen Momente von Atomkernen gemessen werden konnten, die durch den Kernspin induziert werden [78, 79]. Dafür wurde er im Jahr 1944 mit dem Nobelpreis für Physik geehrt<sup>2</sup>. Einen weiteren wesentlichen Schritt hin zur heutigen Magnetresonanztomographie gingen unabhängig voneinander die Physiker Felix Bloch [7, 8, 9] und Edward Mills Purcell [77], die beide 1946 die Absorptionserscheinung der magnetischen Kernresonanz (*Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) entdeckten und dafür im Jahr 1952 gemeinsam den Nobelpreis für Physik erhielten<sup>3</sup>. Ebenfalls 1946 schlug Felix Bloch bereits die Verwendung eines Systems von phänomenologisch begründeten Differentialgleichungen vor (*Blochgleichungen*), um das zeitliche Verhalten des Magnetisierungsvektors zu beschreiben [7], was für die spätere Entwicklung der Diffusionsbildgebung von zentraler Bedeutung war (siehe Kap. 2.1.3 und 2.1.4). Weitere Nobelpreise wurden den beiden Chemikern Richard Ernst 1991<sup>4</sup> und Kurt Wüthrich 2002<sup>5</sup> verliehen, die entscheidend daran beteiligt waren, die magnetische Kernresonanz zur Strukturaufklärung von Molekülen (*NMR-Spektroskopie*) nutzbar zu machen. Schon Ende der sechziger Jahre gab es dann erste Ansätze, um die magnetische Kernresonanz für medizinische Fragestellungen zu nutzen. Bahnbrechend für den Weg dieser neuen Technik in die klinische Anwendung war die Einführung von Magnetfeldgradienten 1973 durch den Chemiker Paul Lauterbur, die das Magnetfeld derart modifizierten, dass mit Hilfe der Projektions-Rekonstruktion zweidimensionale Bilder wassergefüllter Glaskapillaren aufgenommen werden konnten [56]. Der Physiker Peter Mansfield trieb die Entwicklung von Gradienten weiter voran

<sup>2</sup> [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/1944/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1944/)

<sup>3</sup> [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/physics/laureates/1952/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/physics/laureates/1952/)

<sup>4</sup> [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/1991/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1991/)

<sup>5</sup> [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/chemistry/laureates/2002/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/2002/)



und zeigte auch, wie die empfangenen Daten schnell analysiert werden können [62]. Damit war neben der *NMR-Spektroskopie* auch die *NMR-Bildgebung* (oder *Magnetresonanztomographie*, MRT) geboren. Mansfield entwickelte einige Jahre später noch ein sehr schnelles Bildgebungsverfahren (*Echo Planar Imaging*, EPI) [61], das aber aufgrund technischer Limitationen erst Mitte der neunziger Jahre auf klinischen Scannern realisiert werden konnte. Für ihre maßgeblichen Beiträge zur Entwicklung dieses bildgebenden Verfahrens, welches mittlerweile zu den wichtigsten Diagnoseverfahren in der Medizin gehört, wurden Lauterbur und Mansfield 2003 mit dem Nobelpreis für Medizin ausgezeichnet<sup>6</sup>.

Im Jahr 1956 wurden die oben erwähnten Blochgleichungen dann von H. C. Torrey um einen Term erweitert, der die Diffusion mit einbezieht (*Bloch-Torrey-Gleichungen*) [96], was den Weg zu einer diffusionsgewichteten Magnetresonanztomographie ebnete. Allerdings wurden die ersten Bilder, aus denen Diffusionskoeffizienten in räumlicher Auflösung bestimmt wurden, erst ab 1984 gemessen. Diffusionsgewichtete Bilder und Karten des Diffusionskoeffizienten haben neben der mikrostrukturellen auch eine funktionelle, physiologische Aussagekraft. Sie wurden ab Mitte der neunziger Jahre z.B. eingesetzt, um bei Patienten mit akutem Schlaganfall ischämisches von bereits nekrotischem Gewebe zu unterscheiden. Die Magnetresonanztomographie ist das einzige bildgebende Verfahren für Diffusionsmessungen am lebenden System. Diese Diffusionsbildgebung, die die Anisotropie der Diffusion unberücksichtigt lässt, wurde 1994 von P. J. Basser erweitert. Er präsentierte die Diffusionstensorbildgebung (*DTI, diffusion tensor imaging*), die anisotrope Diffusion angemessen berücksichtigt [3, 4]. Mit Hilfe eines gemessenen Diffusionstensorbildes lassen sich viele weitere Aussagen treffen, etwa wie isotrop die Diffusion in einem Pixel genau ist oder in welche Richtung die Diffusion hauptsächlich stattfindet; das liefert beispielsweise auch Informationen über die Mikrostruktur des untersuchten Gewebes.

In der hier vorliegenden Arbeit wurde die MR-Diffusionsmethode in der Praxis angewendet und darüber hinaus ein neuer Ansatz zur diffusionsgewichteten Bildgebung entwickelt. Hat man Herzmuskelgewebe, welches aus langen Muskelfasern besteht, so lässt sich die Faserrichtung des Herzmuskels mit Hilfe einer Diffusionstensormessung rekonstruieren. Wie in Kap. 3 beschrieben, wurde an isolierten Herzen von Ratten die Aussagekraft der Diffusionstensorbildgebung

<sup>6</sup> [http://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2003/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2003/)

mit anderen gängigen Verfahren verglichen: Mit welchen mit NMR zugänglichen Parametern können welche Aussagen über die Narbe des infarzierten Herzens getroffen werden? Gibt es ein Analogon zum Mismatch beim Hirnschlag, bei dem unterschiedliche Bildgebungsmethoden mehr oder weniger betroffene Areale differenzieren können? Und welches Potential liegt generell in den verschiedenen MR-Parametersequenzen für die Charakterisierung eines myokardialen Infarkts?

Eine der dabei verwendeten Sequenzen ist auch die sog.  $T_2^*$ -Bildgebungssequenz, die bei hoher Auflösung aufgrund ihrer Sensitivität auf Suszeptibilitätssprünge besonders gut zur Darstellung von Gewebestrukturen im Allgemeinen und der Faserstruktur des Herzens im Besonderen geeignet ist. Da diese Sequenz allerdings auch auf chemisch gebundenen Sauerstoff sensitiv ist, können auf diese Weise zusätzliche Informationen wie beispielsweise über die Oxygenierung des Herzmuskels gewonnen werden. Mit Hilfe der Oxygenierung wiederum können Aussagen über die Vaskularisierung und Viabilität des Gewebes und nach einem Myokardinfarkt getroffen werden, insbesondere auch in der Infarktnarbe. Sie ist also ein weiterer Parameter zur funktionellen Charakterisierung des Herzens nach einem Infarkt. Allerdings weist die Bestimmung der Oxygenierung *in vivo* nicht zuletzt aufgrund der Bewegung des Herzens (durch Atmung und Herzschlag) besondere Schwierigkeiten auf. Eine Implementierung dieser Methode und die Ergebnisse von Oxygenierungsmessungen sowohl an nicht-infarzierten als auch an infarzierten Mäusen wird in Kap. 4 beschrieben.

Die in dieser Arbeit zur Charakterisierung des Herzens verwendete Diffusionsmethode kann im Grenzfall von kurzen  $T_2$ -Relaxationszeiten an ihre Grenzen stoßen: Bei den verwendeten starken Magnetfeldern klingt das messbare Signal aufgrund der Relaxationszeit  $T_2$  oft sehr schnell ab. Im abschließenden Kap. 5 wird daher ein Verfahren vorgestellt, das einen völlig neuen Ansatz zur diffusionsgewichteten Bildgebung verfolgt, bei dem die Informationen über die Diffusion unabhängig von der limitierenden  $T_2$ -Zeit gewonnen werden können. Dazu wird zunächst die Idee skizziert, dann werden einige Simulationen zur Optimierung der Sequenz dargestellt, über experimentelle Ergebnisse die Funktionsweise der Sequenz validiert und abschließend ein Ansatz zur Quantifizierung der Diffusionskonstanten und der Relaxationszeitkonstanten  $T_1$  aufgezeigt.

# Kapitel 2

## Grundlagen

### 2.1 Physikalische Grundlagen

#### 2.1.1 Kernspin im Magnetfeld

Ein Atomkern besitzt neben den drei Freiheitsgraden der Translation und den dreien der Rotation noch weitere, unter anderem den vom Bewegungszustand unabhängigen Kernspin (auch Eigendrehimpuls oder intrinsischer Drehimpuls). Formal ist der Kernspin nichts anderes als ein quantenmechanischer Drehimpuls, der durch den Drehimpulsoperator  $\mathbf{I} = (I_x, I_y, I_z)$  beschrieben wird. Durch die Spinquantenzahl  $I$  wird der Kernspin charakterisiert, wobei  $I$  ganz- und halbzahlige Werte annehmen kann. Der Kernspin wird durch den Spin der Nukleonen (Neutronen und Protonen) bestimmt. Ein Neutron bzw. Proton besitzt den Spin  $\frac{1}{2}$ . Es gibt also Kerne mit halbzahligem Spin (bei ungerader Anzahl von Nukleonen) und Kerne mit ganzzahligem Spin (bei gerader Anzahl von Nukleonen), unter anderem auch Kerne ohne resultierenden Kernspin; letztere lassen sich nicht für die Kernspintomographie nutzbar machen. Da Wasserstoff in Form verschiedenster Verbindungen das zentrale Element nicht nur im menschlichen Körper ist, arbeitet man in der NMR im biologischen oder medizinischen Bereich vorwiegend mit dem Signal, welches vom Kernspin des Wasserstoffs generiert wird. Hierbei ist vom Wasserstoff  $^1\text{H}$  die Rede, also von demjenigen Isotop, dessen Kern nur aus einem Proton und keinem weiteren Neutron besteht. Dieses Wasserstoffisotop hat einen Anteil von 99,99 % am natürlichen irdischen Wasserstoff. Der Kern trägt somit nur den Spin des Protons, für Wasserstoff gilt also  $I = \frac{1}{2}$ .

Physikalisch manifestiert sich der Kernspin in einem magnetischen (Dipol-) Moment  $\boldsymbol{\mu}$ , welches direkt proportional zum Spin  $\mathbf{I}$  ist:

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

Die Proportionalitätskonstante ist dabei das gyromagnetische Verhältnis  $\gamma$ , welches für das jeweilige Isotop spezifisch ist; für Protonen gilt  $\gamma = 42,58 \frac{\text{MHz}}{\text{T}}$ .

In Anwesenheit eines äußeren Magnetfeldes (konventionell in  $z$ -Richtung orientiert) mit der Flussdichte  $\mathbf{B}_0 = (0,0,B_0)$  beträgt der Hamiltonoperator für den Spin

$$H = -\boldsymbol{\mu} \cdot \mathbf{B} = -\gamma \mathbf{I} \cdot \mathbf{B}_0 = -\gamma I_z B_0 . \quad (2.2)$$

Im Magnetfeld kann das ganze System also durch die Basis der drei kommutierenden Größen  $\{H, \mathbf{I}^2, I_z\}$  beschrieben werden. Die Eigenwerte dieser Größen sind gegeben durch

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

$$\langle \mathbf{I}^2 \rangle = I(I+1) \hbar^2 , \quad (2.4)$$

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

Die magnetische Quantenzahl  $m$  durchläuft dabei alle möglichen Werte von  $I$ :

$$m \in \{-I, -I+1, \dots, I-1, I\} . \quad (2.6)$$

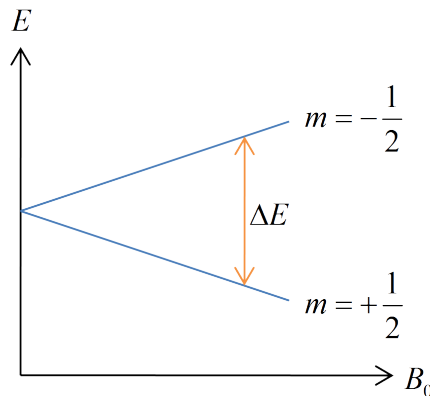
Somit spaltet die Energie des Systems in Anwesenheit eines Magnetfeldes in  $2I+1$  Niveaus auf, für ein Spin- $\frac{1}{2}$ -System wie Wasserstoff also in zwei (siehe Abb. 2.1), deren Abstand

$$\Delta E = \hbar\gamma B_0 \quad (2.7)$$

beträgt. Betrachtet man nun eine makroskopische Probe, die nicht nur einen, sondern  $N = N_\uparrow + N_\downarrow$  Spins enthalten soll, so verteilen sich die Spins im thermischen Gleichgewicht gemäß der Boltzmann-Statistik und Gl. 2.3:

$$\frac{N_\uparrow}{N_\downarrow} = \exp\left(\frac{-\hbar\gamma B_0}{k_B T}\right) . \quad (2.8)$$

Das niedrigere Energieniveau wird stärker bevölkert als das höhere, was zu einer



**Abbildung 2.1:** Entartung der Energieniveaus: Nach Anlegen eines externen Magnetfeldes wird die Entartung der beiden Spinzustände  $m = \pm \frac{1}{2}$  aufgehoben, wobei die Energiedifferenz  $\Delta E$  linear mit der Magnetfeldstärke  $B_0$  zunimmt.

makroskopischen Nettomagnetisierung  $M_0$  der Probe in Richtung der Feldlongitudinalen führt:

$$M_0 = \frac{N\gamma^2\hbar^2 I(I+1)B_0}{3k_B T} . \quad (2.9)$$

Für Spin- $\frac{1}{2}$ -Teilchen ergibt sich daraus

$$M_0 = \frac{N\gamma^2\hbar^2 B_0}{4k_B T} . \quad (2.10)$$

Die Lösung der zeitabhängigen Schrödingergleichung ergibt, dass  $\langle \mathbf{I} \rangle$  – der als Vektor dargestellte Erwartungswert des Spinoperators  $\mathbf{I}$  – eine Präzessionsbewegung um die  $z$ -Achse ausführt, wobei seine Präzessionsfrequenz

$$\omega_0 = \frac{\Delta E}{\hbar} = \gamma B_0 \quad (2.11)$$

*Larmorfrequenz* genannt wird. Diese Beziehung lässt sich ebenfalls aus der Bewegungsgleichung der makroskopischen Magnetisierung  $\mathbf{M}$  ableiten:

$$\frac{d}{dt} \mathbf{M} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B}_0 . \quad (2.12)$$

Die resultierende Transversalmagnetisierung  $M_\perp$ , also die Magnetisierung senkrecht zum Magnetfeld, wird im Gegensatz zur Longitudinalmagnetisierung  $M_\parallel$  im

thermischen Gleichgewicht null, da in diesem Fall die  $N$  Spins inkohärent, d.h. ohne feste Phasenbeziehung mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$  präzedieren und sich die Transversalkomponenten wegmitteln.

Im thermischen Gleichgewicht gibt es also keine makroskopische Magnetisierung, die in einer Spule induktiv ein Signal generieren könnte. Um dies zu erreichen, wird ein in der Transversalebene rotierendes Magnetfeld

$$\mathbf{B}_1 = B_1 \cdot \begin{pmatrix} \cos \omega t \\ \sin \omega t \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.13)$$

angelegt. Dem Hamiltonoperator aus Gl. 2.2 muss ein weiterer Term für dieses Feld hinzugefügt werden:

$$H = -\omega_0 I_z - \omega_1 I_x e^{i\omega t} \quad (2.14)$$

$$\text{mit } \omega_1 = \gamma B_1. \quad (2.15)$$

Es ist anschaulicher, nun eine Transformation in das Bezugssystem durchzuführen, welches mit der Frequenz des rotierenden Magnetfeldes  $\omega$  um die  $z$ -Achse rotiert:

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x \cos \omega t \\ y \sin \omega t \\ z \end{pmatrix} \quad (2.16)$$

Im rotierenden Koordinatensystem lautet der Hamiltonoperator aus Gl. 2.14

$$H' = -(\omega - \omega_0) I_z - \omega_1 I_x. \quad (2.17)$$

Ebenso wie in der durch Gl. 2.2 beschriebenen Situation wird auch hier durch den Erwartungswert des Spinoperators im rotierenden Bezugssystem eine Präzessionsbewegung beschrieben, deren Präzessionsachse durch

$$\boldsymbol{\Omega}' = \begin{pmatrix} \omega_1 \\ 0 \\ \omega_0 - \omega \end{pmatrix} \quad (2.18)$$

und deren Präzessionsfrequenz durch

$$\omega_{\text{eff}} = \sqrt{\omega_1^2 + (\omega - \omega_0)^2} \quad (2.19)$$

beschrieben werden. Für den Fall, dass die Frequenz  $\omega$  sehr stark von der Larmorfrequenz  $\omega_0$  abweicht, liegt die Präzessionsachse  $\Omega'$  näherungsweise auf der  $z'$ -Achse, das zusätzliche Magnetfeld tritt nicht in Wechselwirkung mit dem Spinsystem. Wird dagegen  $\omega = \omega_0$ , so fallen Präzessionsachse  $\Omega'$  und die  $x'$ -Achse zusammen und die Auswirkung der Präzession ist maximal. Dieser Fall heißt *Resonanzfall*; der Effekt ist die Grundlage der Kernspinresonanz. Er bewirkt zweierlei:

1. *Longitudinalmagnetisierung*  $M_{\parallel}$ : Die Besetzung der beiden Energieniveaus (siehe Abb. 2.1) ändert sich oszillierend mit  $\omega_1$ , wodurch auch die Longitudinalmagnetisierung  $M_{\parallel}$  oszilliert.
2. *Transversalmagnetisierung*  $M_{\perp}$ : Die Gleichverteilung der quantenmechanischen Phase wird aufgehoben, es entsteht Kohärenz. Dadurch wird eine makroskopische Transversalmagnetisierung  $M_{\perp}$  aufgebaut, die in einer an der Probe platzierten Spule eine messbare oszillierende Spannung induzieren kann, das NMR-Signal.

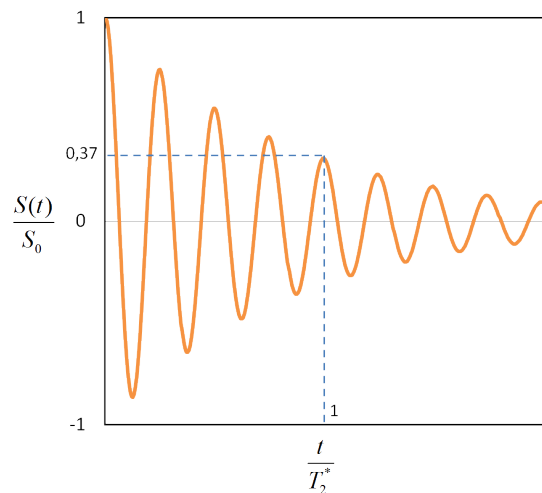
In der NMR liegt  $\omega_0/2\pi$  üblicherweise bei ca. 1MHz bis 1GHz, also im Bereich der Hochfrequenz (HF) bis Ultrahochfrequenz (UHF). Es gibt zwei Wege, das hochfrequente Magnetfeld einzustrahlen: Dauerhaft (continuous wave, CW) oder gepulst. Im zweiten und in der Bildgebung üblicheren Fall spricht man von *HF-Pulsen*. Sie sind charakterisiert durch ihre Form, also ihr zeitliches Profil  $\mathbf{B}_1(t)$ . Der damit erzeugte Pulswinkel, also der Winkel, um den die makroskopische Magnetisierung ausgelenkt wird, kann mit

$$\alpha = \gamma \int dt B_1(t) \quad (2.20)$$

berechnet werden. Für einen on-resonanten Blockpuls der Dauer  $\tau$  ergibt sich unter Berücksichtigung von Gl. 2.15 ein Anregungswinkel von

$$\alpha = \omega_1 \tau. \quad (2.21)$$

Typische Pulse sind beispielsweise ein Puls mit  $\alpha = 90^\circ$  (sog. *90°-Puls*), bei dem die Longitudinalmagnetisierung  $M_{\parallel}$  verschwindet und die Transversalmagnetisierung  $M_{\perp}$  maximal wird, oder ein Puls mit  $\alpha = 180^\circ$  (sog. *180°-Puls* oder *Inversionspuls*), bei dem die Longitudinalmagnetisierung  $M_{\parallel}$  invertiert wird. Das Signal, welches nach einem Anregungspuls in der Empfangsspule gemessen werden kann, nennt man *freier Induktionszerfall* oder kurz FID<sup>1</sup>, skizziert in Abb. 2.2.



**Abbildung 2.2:** Freier Induktionszerfall (FID) nach einem Puls, schematisch dargestellt. Das zeitabhängige Signal wird mit  $S(t)$  bezeichnet. Nach der Zeit  $t = T_2^*$  ist das Signal auf  $1/e \approx 37\%$  des Ausgangssignals abgefallen. Auf die mit  $T_2^*$  exponentielle Signaldämpfung wird in Kap. 2.1.2 genauer eingegangen.

### 2.1.2 Relaxationsprozesse

Erfährt ein System, welches sich im thermischen Gleichgewicht befindet, eine vorübergehende Störung bzw. Anregung, so kehrt es anschließend wieder ins thermische Gleichgewicht zurück. Diesen Übergang eines Systems von einem Anregungs- hin zum Gleichgewichtszustand nennt man *Relaxation*. Im Falle der NMR entspricht der Gleichgewichtszustand der Populationsverteilung der Spins auf die beiden Energieniveaus entsprechend der Boltzmannstatistik (Gl. 2.8) und

<sup>1</sup> Akronym für „Free Induction Decay“.



zugleich einer statistischen Verteilung der Phasen; eine Anregung entspricht z.B. dem Einstrahlen eines HF-Pulses.

In Kap. 2.1.1 wurden bereits die Longitudinalmagnetisierung  $M_{\parallel}$  und die Transversalmagnetisierung  $M_{\perp}$  eingeführt. Diese beiden Magnetisierungen beruhen auf unterschiedlichen Effekten und unterliegen daher auch unterschiedlichen Relaxationsmechanismen.

### Relaxationsparameter $T_1$ : Longitudinalmagnetisierung $M_{\parallel}$

Ursächlich für die Longitudinalmagnetisierung  $M_{\parallel}$  ist die unterschiedliche Besetzung der beiden Energieniveaus (siehe Gl. 2.8), die z.B. durch das Einstrahlen eines HF-Pulses gestört werden kann. Zeitabhängige Wechselwirkungen zwischen den Spins und dem Wärmereservoir, in dem sie sich befinden (die Umgebung, das sog. „Gitter“, welches alle übrigen Freiheitsgrade des Systems beinhaltet), verursachen unter Energieabgabe eine Relaxation zurück in den Gleichgewichtszustand (*Spin-Gitter-Relaxation*). Die Zeitkonstante  $T_1$  beschreibt diese exponentielle Relaxation:

$$M_{\parallel}(t) = M_0 - (M_0 - M_{\parallel}(t=0)) \cdot e^{-t/T_1} . \quad (2.22)$$

### Relaxationsparameter $T_2$ : Transversalmagnetisierung $M_{\perp}$

Durch einen Puls kann eine Phasenkohärenz der Spins erzeugt werden, die den Aufbau der Transversalmagnetisierung  $M_{\perp}$  zur Folge hat. Durch zeitabhängige, statistische Wechselwirkungen der Spins untereinander dephasieren diese Spins allerdings irreversibel mit der Zeit (*Spin-Spin-Relaxation*), die Entropie des Systems nimmt zu. Charakterisiert wird dies durch den Relaxationsparameter  $T_2$ :

$$M_{\perp}(t) = M_{\perp}(t=0) \cdot e^{-t/T_2} . \quad (2.23)$$

### Relaxationsparameter $T_2^*$ : Transversalmagnetisierung $M_{\perp}$

Darüber hinaus gibt es weitere Effekte, die zu einem Kohärenzverlust führen können: Bei makroskopischen Proben können sowohl durch apparative Ursachen (z.B. durch Inhomogenitäten des  $\mathbf{B}_0$ -Feldes) externe Magnetfeldgradienten entstehen; interne Gradienten gibt es beispielsweise aufgrund von Suszeptibilitätsdifferenzen im Gewebe. Beide führen zu einer Verteilung der Resonanzfrequenzen  $\rho(\omega)$  und somit zu weiterer Dephasierung der Spins. Da diese Effekte aber nicht

statistisch, sondern statisch sind, können sie mit Hilfe eines  $180^\circ$ -Puls refokussiert werden. Die transversale Relaxation wird jetzt durch

$$M_{\perp}(t) = M_{\perp}(t=0) \cdot e^{-t/T_2} \cdot \int d\omega \rho(\omega) e^{i\omega t} \quad (2.24)$$

beschrieben. Für die meisten Betrachtungen wird  $\rho(\omega)$  als Lorentzlinie angenommen [91]. Das Integral in Gl. 2.24 nimmt dadurch die Form  $e^{-t/T_2'}$  an:

$$M_{\perp}(t) = M_{\perp}(t=0) \cdot e^{-t/T_2} \cdot e^{-t/T_2'} . \quad (2.25)$$

Definiert man

$$\frac{1}{T_2^*} := \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'} , \quad (2.26)$$

so wird Gl. 2.25 zu

$$M_{\perp}(t) = M_{\perp}(t=0) \cdot e^{-t/T_2^*} . \quad (2.27)$$

Man erhält also wiederum einen exponentiellen Magnetisierungszerfall für die transversale Magnetisierung  $M_{\perp}$ , diesmal allerdings mit der Relaxationszeitkonstanten  $T_2^* < T_2$ .

### 2.1.3 Bloch-Gleichungen

Die Bloch-Gleichungen, die neben der NMR auch in der Optik und Festkörperphysik zur Anwendung kommen, leisten eine phänomenologische Beschreibung der Dynamik eines Spin-Isochromates<sup>2</sup> („Bewegungsgleichungen“) [7, 77]:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B}) - \begin{pmatrix} \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{M_z - M_0}{T_1} \end{pmatrix} . \quad (2.28)$$

Liegt ein gemischtes System vor (also ein System aus verschiedenen Isochromaten), so berechnet sich dessen Magnetisierung aus der Lösung der Bloch-Gleichungen für jedes einzelne Isochromat und anschließender Addition der Lösungen. Die Bloch-Gleichungen sind nicht symmetrisch in  $x$ ,  $y$ ,  $z$ , da die  $z$ -Richtung durch das äußere Magnetfeld  $\mathbf{B}_0$  ausgezeichnet ist.

<sup>2</sup> Ein System aus  $N$  Spins, die bezüglich ihrer Resonanzfrequenzen und ihrer Relaxationszeiten identisch sind.

Liegt keine Relaxation vor (d.h.  $T_1 \rightarrow \infty$ ,  $T_2 \rightarrow \infty$ ), so bleibt der Betrag der Magnetisierung  $|\mathbf{M}|$  konstant, die Magnetfelder  $\mathbf{B}_0$  und  $\mathbf{B}_1$  erzeugen über das Kreuzprodukt  $\mathbf{M} \times \mathbf{B}$  lediglich Drehungen des Magnetisierungsvektors im dreidimensionalen Raum. Unter Berücksichtigung von Relaxation dagegen ändern sich die Beträge der longitudinalen und transversalen Komponenten der Magnetisierung. Sehr anschaulich lässt sich die Dynamik der Magnetisierung im mit der Larmorfrequenz  $\omega_0$  rotierenden Bezugssystem darstellen.

### 2.1.4 Diffusion

Diffusion beschreibt den Ausgleich eines Konzentrationsunterschiedes von gasförmigen oder gelösten Stoffen oder Energie, bei dem sich die Teilchen im statistischen Mittel durch Brownsche Molekularbewegung temperaturabhängig von der höheren zur niedrigeren Konzentration bewegen. Im Falle von Selbstdiffusion meint „Konzentration“ dabei keine Konzentration im Sinne einer Dichte, dennoch kann Selbstdiffusion analog beschrieben werden. Der Teilchenfluss ist durch das 1. Ficksche Gesetz

$$\mathbf{j} = -D \nabla c \quad (2.29)$$

gegeben, wobei  $\mathbf{j}$  die Teilchenstromdichte und  $c$  die Konzentration oder die Teilchendichte darstellt; Proportionalitätskonstante zwischen den beiden Größen ist  $D$ , der *Diffusionskoeffizient*. Bei einem Diffusionsprozess bleibt die Anzahl der Teilchen im System erhalten (Teilchenzahlerhaltung, Massenerhaltung), es gilt die Kontinuitätsbedingung

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\nabla \cdot \mathbf{j} . \quad (2.30)$$

Setzt man das 1. Ficksche Gesetz (Gl. 2.29) in die Kontinuitätsgleichung (Gl. 2.30) ein, so erhält man die *Diffusionsgleichung*

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \nabla \cdot (D \nabla c) . \quad (2.31)$$

Die Form dieser parabolischen partiellen Differentialgleichung gleicht derjenigen der Wärmeleitungsgleichung. Eine verallgemeinerte Form der Diffusionsgleichung stellt die *Fokker-Planck-Gleichung* dar, die auch eine zusätzliche Kraft durch ein vorhandenes Potential mit berücksichtigt, welches dazu führt, dass der stationäre Zustand nicht mehr die Gleichverteilung ist.

Betrachtet man Diffusion z.B. in strukturiertem biologischen Gewebe, so nimmt der Diffusionskoeffizient üblicherweise Tensorform an [18]. Die Diffusionsgleichung (Gl. 2.31) wird dabei zu

$$\frac{\partial c}{\partial t} = \left( \nabla^T \underline{\underline{D}} \nabla \right) c . \quad (2.32)$$

Ist dagegen der Diffusionskoeffizient ortsunabhängig und somit skalar, dann ergibt sich aus der Diffusionsgleichung (Gl. 2.31) das *2. Ficksche Gesetz*:

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \Delta c . \quad (2.33)$$

Es stellt eine Beziehung zwischen zeitlichen und örtlichen Konzentrationsunterschieden dar und eignet sich somit zur Darstellung instationärer Diffusion, im Gegensatz zum 1. Fickschen Gesetz, welches einen zeitlich konstanten Diffusionsfluss beschreibt.

Für uneingeschränkte (unendlich großes Medium) und isotrope Diffusion kann diese Differentialgleichung gelöst werden. Wählt man als Anfangsbedingung zur Zeit  $t = 0$  einen Deltapeak

$$c(\mathbf{r}, 0) = \delta(\mathbf{r}) \quad (2.34)$$

und setzt als Randbedingung, dass die Konzentration für  $t \rightarrow \infty$  verschwindet (Gleichverteilung)

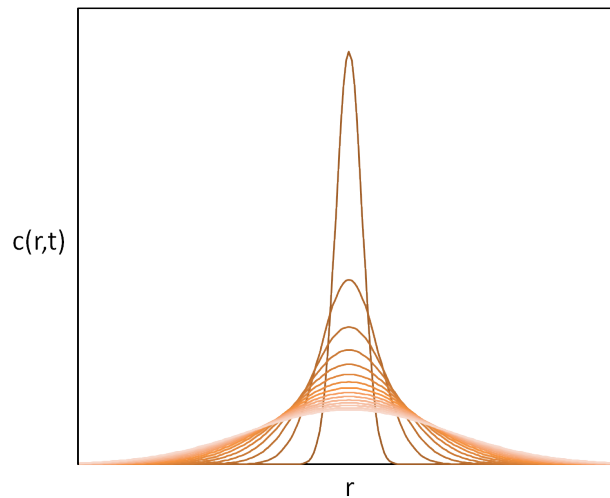
$$\lim_{t \rightarrow \infty} c(\mathbf{r}, t) \rightarrow 0 , \quad (2.35)$$

so kann man für die Differentialgleichung (Gl. 2.33) folgende Lösung finden:

$$c(\mathbf{r}, t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi Dt)^d}} \exp\left(-\frac{r^2}{4Dt}\right) . \quad (2.36)$$

Der Parameter  $d$  steht für die Dimensionalität des Problems. Diese Elementarlösung wird *Diffusionspropagator* oder *Green'sche Funktion der Diffusionsgleichung* genannt. Sie beschreibt die zeitlich zerfließende Verteilung nach einem anfänglich deltaförmigen Konzentrationspeak. Die Verteilung ist gaußförmig und normiert, so dass Massen- bzw. Teilchenzahlerhaltung gegeben sind.

Liegt zum Zeitpunkt  $t = 0$  eine beliebige Verteilung  $c(\mathbf{r}, 0)$  vor, so lässt sich die Lösung der Diffusionsgleichung 2.33 als Faltung der Anfangsverteilung mit dem



**Abbildung 2.3:** Lösung der Diffusionsgleichung (Gl. 2.33) für einen anfangs deltaförmigen Konzentrationspeak. Der abgebildete Diffusionspropagator  $c(\mathbf{r},t)$  (siehe Gl. 2.36) beschreibt das Zerfließen des Deltapeaks mit der Zeit.

Diffusionspropagator (Gl. 2.36) schreiben:

$$c(\mathbf{r},t) = c(\mathbf{r},0) \otimes \frac{1}{\sqrt{(4\pi Dt)^d}} \exp\left(-\frac{r^2}{4Dt}\right). \quad (2.37)$$

Anschaulich kann man sich die Anfangskonzentration als Überlagerung gewichteter Deltapeaks vorstellen, die jeweils entsprechend dem Diffusionspropagator verschmieren (siehe Abb. 2.3).

Betrachtet man einen Diffusionsprozess als stochastische Bewegung eines Teilchens im Sinne der Brownschen Molekularbewegung oder eines „Random Walks“, so kann man die in einer Zeit  $t$  im Mittel zurückgelegte Strecke  $x$  von Teilchen mit der Diffusionskonstanten  $D$  als

$$\sqrt{\langle x^2 \rangle} = \sqrt{2dDt} \quad (2.38)$$

schreiben [24, 104], wobei auch hier  $d$  die Dimensionalität beschreibt. Dabei wird  $\sqrt{\langle x^2 \rangle}$  als *Verschiebung* und  $\langle x^2 \rangle$  als *mittleres Verschiebungsquadrat* bezeichnet.

Die in Kap. 2.1.3 beschriebenen Bloch-Gleichungen (Gl. 2.28), welche die Dynamik eines Spinensembles beschreiben, müssen unter Diffusionseinfluss modifi-

ziert werden [96]:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \underbrace{\gamma(\mathbf{M} \times \mathbf{B})}_{\text{Präzession}} - \underbrace{\begin{pmatrix} \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{M_z - M_0}{T_1} \end{pmatrix}}_{\text{Relaxation}} + \underbrace{\nabla(D\nabla\mathbf{M})}_{\text{Diffusion}}. \quad (2.39)$$

Die übliche Schreibweise dieser sog. *Bloch-Torrey-Gleichung* erhält man für einen ortsunabhängigen Diffusionskoeffizienten  $D$ . Damit vereinfacht sich der Diffusionsterm zu  $D\Delta\mathbf{M}$ .

## 2.2 Grundlagen der NMR-Bildgebung

Würde man in der NMR nur mit homogenen externen Magnetfeldern arbeiten, so besäße das aufgenommene Signal keine spezifisch örtliche Information, die Larmorfrequenz (siehe Gl. 2.11) wäre ortsunabhängig. Ziel der bildgebenden NMR ist jedoch die Darstellung der räumlichen Verteilung verschiedener Parameter wie z.B. der Spindichte, einzelner Relaxationsparameter, Diffusionskoeffizienten, Geschwindigkeiten, Temperaturen etc. Dies kann durch den Einsatz von so genannten *Gradientenfeldern* erreicht werden. Als Gradientenfeld bezeichnet man ein Magnetfeld, dessen Stärke mit dem Ort variiert:

$$\underline{G} = \begin{pmatrix} \frac{\partial B_x}{\partial x} & \frac{\partial B_x}{\partial y} & \frac{\partial B_x}{\partial z} \\ \frac{\partial B_y}{\partial x} & \frac{\partial B_y}{\partial y} & \frac{\partial B_y}{\partial z} \\ \frac{\partial B_z}{\partial x} & \frac{\partial B_z}{\partial y} & \frac{\partial B_z}{\partial z} \end{pmatrix}. \quad (2.40)$$

Für die Signallokalisation spielen in Gl. 2.40 nur diejenigen Terme eine Rolle, die  $B_z$  enthalten. Aufgrund der beiden Maxwellgleichungen  $\nabla \cdot \mathbf{B} = 0$  ( $B$ -Feld quellenfrei, keine magnetischen Monopole) und  $\nabla \times \mathbf{B} = 0$  (gilt ohne Stromdichte und ohne sich zeitlich ändernde elektrische Felder) ist es eigentlich physikalisch nicht möglich, alle Terme bis auf diejenigen, die  $B_z$  enthalten, gleich null zu setzen. In der Praxis aber können die  $B_x$  oder  $B_y$  enthaltenden Terme vernachlässigt werden; die bei ihnen auftretenden magnetischen Flussdichten sind klein gegenüber

$B_0$ . Für die übrig bleibenden Terme wird folgende Abkürzung eingeführt:

$$\mathbf{G} = \begin{pmatrix} G_x \\ G_y \\ G_z \end{pmatrix} := \begin{pmatrix} \frac{\partial B_z}{\partial x} \\ \frac{\partial B_z}{\partial y} \\ \frac{\partial B_z}{\partial z} \end{pmatrix}. \quad (2.41)$$

Die von null verschiedene Komponente  $B_z$  des  $B_0$ -Feldes wird also mit den sog. *Gradienten*  $G_x$ ,  $G_y$  und  $G_z$  in die drei Raumrichtungen variiert. In der Praxis geschieht dies über den Bereich der Probe meist linear, d.h.  $\mathbf{G}$  wird zu

$$\mathbf{G} = \begin{pmatrix} \frac{\Delta B_z}{\Delta x} \\ \frac{\Delta B_z}{\Delta y} \\ \frac{\Delta B_z}{\Delta z} \end{pmatrix}. \quad (2.42)$$

Durch das Anlegen der Gradienten wird die Resonanzfrequenz  $\omega_0$  zu einer Funktion des Ortes:

$$\omega(\mathbf{r}) = \gamma B(\mathbf{r}) = \gamma(B_0 + \mathbf{G} \cdot \mathbf{r}). \quad (2.43)$$

Dadurch kann das Signal ortskodiert werden. Dies kann auf verschiedene Arten geschehen, meist unterscheidet man zwischen *Schichtselektion*, *Frequenzkodierung* und *Phasenkodierung*. Die in dieser Arbeit beschriebenen Messungen wurden an Hochfeldsystemen durchgeführt, deren Magnetfeldgradienten im Bereich von bis zu  $1 \text{ T/m}$  liegen, daraus resultieren bei Ortsintervallen von  $\pm 2 \text{ cm}$  Frequenzdifferenzen von unter  $1 \text{ MHz}$ .

### 2.2.1 Schichtselektion

Die Schichtselektion bietet die Möglichkeit, aus einem 3D-Volumen nur die Spins einer bestimmten 2D-Schicht anzuregen und somit auch nur aus dieser Schicht ein NMR-Signal zu detektieren. Dazu wird gleichzeitig zur HF-Anregung ein Gradient der Stärke  $G_S$  in Richtung der Flächennormalen der anzuregenden Schicht geschaltet (siehe Abb. 2.5); im einfachsten Fall soll diese Schicht in der  $xy$ -Ebene liegen. Dieser HF-Puls besitzt in der Frequenzdomäne eine endliche Bandbreite  $\Delta\omega$ , somit werden nur Spins angeregt, die sich in einem Bereich  $\Delta\omega$  um die Resonanzfrequenz befinden. Die Offsetfrequenz, mit der der Puls eingestrahlt wird, legt die Position der Schicht in Richtung der Flächennormalen fest. Im Ortsraum

entspricht die Bandbreite  $\Delta\omega$  einer Schichtdicke von

$$\Delta z = \frac{\Delta\omega}{\gamma G_z}. \quad (2.44)$$

Das Anregungsprofil senkrecht zur angeregten Schicht hängt vom zeitlichen Profil des HF-Pulses  $B_1(t)$  ab. Verwendet man kleine Anregungswinkel ( $\alpha \lesssim 10^\circ$ ), so kann das Schichtprofil näherungsweise durch die Fouriertransformierte des Pulsprofils ausgedrückt werden. Um ein nahezu rechteckiges Schichtprofil zu erhalten, muss das Pulsprofil beispielsweise sinc-förmig sein.

Der während der Anregung anliegende Schichtgradient führt allerdings auch dazu, dass die Spins orthogonal zur Flächennormalen einem unterschiedlichen  $B$ -Feld ausgesetzt sind und aufgrund der unterschiedlichen Larmorfrequenz dephasiert werden. In der Praxis wird daher meist nach der Anregung der Schichtgradient invertiert, um die Spins wieder zu rephasieren (siehe Abb. 2.5).

### 2.2.2 Frequenzkodierung

Um eine Ortskodierung innerhalb der angeregten Schicht zu erhalten, wird *während* der Datenakquisition ein Lesegradient (oder Read-Gradient)  $G_R$  in  $x$ -Richtung (oder Read-Richtung) angelegt, der zu einer linearen Abhängigkeit der Frequenz von  $x$  führt:

$$\omega(x) = \gamma (B_0 + G_R \cdot x) . \quad (2.45)$$

Die Ortsinformation ist somit in  $x$ -Richtung frequenzkodiert. Die Dephasierung, die durch diesen Gradienten erzeugt wird, kann durch einen vorgeschalteten Gradienten mit entgegengesetzter Polarität kompensiert werden (siehe Abb. 2.5). Dephasierender Vorpuls und rephasierender Lesegradient erzeugen zu dem Zeitpunkt, zu dem die Flächen von dephasierendem und rephasierendem Gradienten identisch sind ( $t = TE$ ), ein sog. Echo oder Gradientenecho. Die Zeit von Mitte des Anregungspulses bis Mitte des Echos wird *Echozeit* ( $TE$ ) genannt. Nach der Echomitte fällt die Echoamplitude wieder mit  $e^{-t/T_2^*}$  ab.

Die Größe des Bildausschnitts (auch „Field of View“ oder kurz FoV) in Read-Richtung wird durch die Stärke des Readgradienten  $G_R$  und die Akquisitionsbandbreite  $BW$  („bandwidth“) des in  $N_x$ -Schritten diskret abgetasteten Signals



festgelegt:

$$FoV_x = \frac{2\pi BW}{\gamma G_R} = \frac{2\pi}{\Delta k} . \quad (2.46)$$

Die Auflösung in Read-Richtung beträgt somit

$$\Delta x = \frac{FoV_x}{N_x} = \frac{2\pi}{k_{x,\max}} = \frac{2\pi BW}{\gamma G_R N_x} . \quad (2.47)$$

Auf die Größe  $k$  wird weiter unten in Kap. 2.2.4 näher eingegangen.

### 2.2.3 Phasenkodierung

Bei der Phasenkodierung wird *vor* der Datenakquisition ein Gradient  $G_P$  für eine bestimmte Zeit  $t_P$  in  $y$ -Richtung geschaltet. Dies führt während  $t_P$  zu einer unterschiedlichen Präzessionsfrequenz der Spins entlang der  $y$ -Richtung und somit am Ende zu einer Phasenverschiebung

$$\Delta\phi(y) = \gamma G_P t_P y , \quad (2.48)$$

die direkt proportional zur  $y$ -Position der Spins ist. Für eine nominelle Auflösung in  $y$ -Richtung von

$$\Delta y = \frac{FoV_y}{N_y} = \frac{2\pi}{k_{y,\max}} = \frac{2\pi}{\gamma G_{P,\max} t_P} \quad (2.49)$$

wird das Experiment  $N_y$ -mal mit verschiedenen Phasengradienten  $G_P$  wiederholt; die Wiederholungszeit nennt man *Repetitionszeit* ( $TR$ ).

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

### 2.2.4 $k$ -Raum

Ein zentrales Konzept der NMR-Bildgebung ist das des sog.  $k$ -Raumes. Wird in einer Probe, in der durch einen HF-Puls transversale Magnetisierung erzeugt wurde, ein Gradienten  $\mathbf{G}$  geschaltet, so rotiert die Magnetisierung am Ort  $\mathbf{r}$  nach Gl. 2.43 mit der Frequenz  $\omega_0 + \gamma \mathbf{G} \cdot \mathbf{r}$ . Vernachlässigt man der Einfachheit

halber Relaxation und räumliche Inhomogenitäten des  $\mathbf{B}_0$ -Feldes, so kann man das Gesamtsignal aus der Probe, die eine effektive räumliche Spindichteverteilung  $\rho(\mathbf{r})$  aufweist, als

$$S(t) = \int d^3r \rho(\mathbf{r}) e^{i\phi(\mathbf{r},t)} \quad (2.50)$$

schreiben. Die effektive Spindichte  $\rho(\mathbf{r})$  wird bestimmt von der tatsächlichen physikalischen Spindichte, der Stärke des HF-Anregungspulses am Ort  $\mathbf{r}$  und dem äußeren Magnetfeld  $\mathbf{B}_0$ . Die Phase  $\phi(\mathbf{r},t)$  hängt neben der Anregungsphase noch von den zwischen Anregung und Signalakquisition angelegten Gradientenfeldern ab:

$$\phi(\mathbf{r},t) = \gamma \int_0^t d\tau \mathbf{G}(\tau) \mathbf{r}(\tau) . \quad (2.51)$$

Definiert man den  $k$ -Vektor als „Fläche“ unter dem Gradienten

$$\mathbf{k}(t) := \gamma \int_0^t d\tau \mathbf{G}(\tau) \quad (2.52)$$

und geht von ortsfesten Spins aus (d.h.  $\mathbf{r}(\tau) = \mathbf{r}$ ), so kann Gl. 2.50 bis auf Konstanten als die Fouriertransformierte der Spindichte  $\rho(\mathbf{r})$  geschrieben werden [98]:

$$S(\mathbf{k}) = \int d^3r \rho(\mathbf{r}) e^{i\mathbf{k}\mathbf{r}} . \quad (2.53)$$

Der  $k$ -Vektor beschreibt also eine Position im  $k$ -Raum, die durch den Gradienten  $\mathbf{G}(t)$  charakterisiert wird. Es gilt, die Gradienten so zu schalten, dass man das NMR-Signal  $S(\mathbf{k})$  in einem genügend großen Bereich des  $k$ -Raums in ausreichender Dichte (Nyquist-Shannon-Abtasttheorem) abtasten kann, um durch inverse Fouriertransformation ein räumliches Bild der effektiven Spindichte  $\rho(\mathbf{r})$  und somit der Probe rekonstruieren zu können:

$$\rho(\mathbf{r}) = \mathcal{F} \{S(\mathbf{k})\} = \int d^3k S(\mathbf{k}) e^{-i\mathbf{k}\mathbf{r}} . \quad (2.54)$$

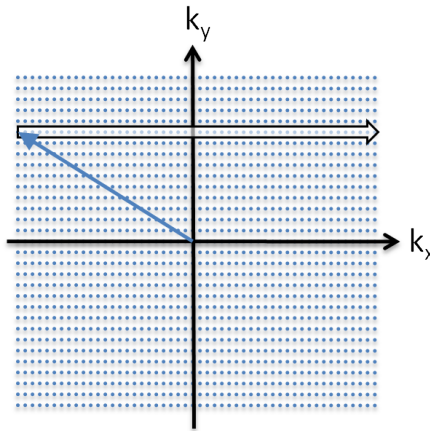
Mit einer schichtselektiven Anregung und dem Abtasten des  $k$ -Raums innerhalb der Schicht mit Frequenz- und Phasenkodierung ist über den Zusammenhang in Gl. 2.54 eine pixelweise Darstellung der effektiven Spindichte möglich. Ein Bildelement  $\Delta x \cdot \Delta y$  wird in der Bildgebung als *Pixel*<sup>3</sup>, ein Volumenelement

<sup>3</sup> Ein Kunstwort aus den englischen Begriffen *picture* (oder umgangssprachlich *pix*) und *element*, also ein Bildelement.

$\Delta x \cdot \Delta y \cdot \Delta z$  als *Voxel*<sup>4</sup> bezeichnet. In der Regel wird ein kartesisches Abtastschema des  $k$ -Raums verwendet (siehe Abb. 2.4). In diesem Fall beträgt die räumliche Auflösung

$$\Delta x = \frac{2\pi}{k_{x,\max}}, \quad \Delta y = \frac{2\pi}{k_{y,\max}}, \quad (2.55)$$

und  $\Delta z$  ist durch den Schichtgradienten und das Pulsprofil des Anregungspulses gegeben.



**Abbildung 2.4:** Kartesisches Abtastschema des  $k$ -Raums. Mit dem Dephasierungsgradient  $G_R$  und dem Phasengradienten  $G_P$  springt man zum Anfang einer  $k$ -Raumzeile (siehe Abb. 2.5). Bei angelegtem Lesegradient  $G_R$  werden dann die Datenpunkte einer  $k$ -Raumzeile akquiriert.

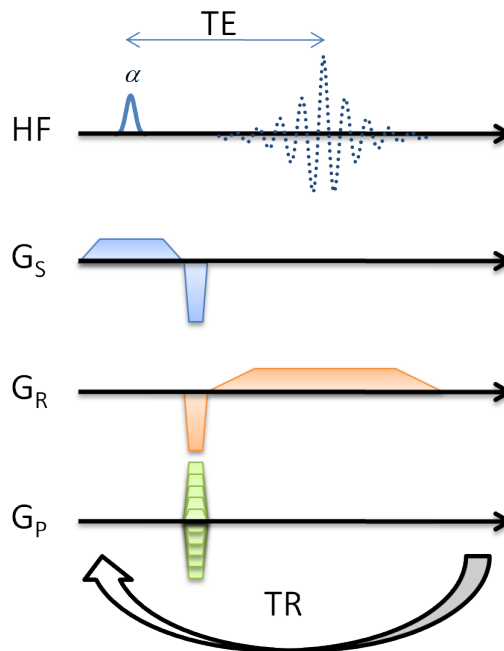
## 2.2.5 Elementare Bildgebungssequenzen

Die beiden elementaren Bildgebungssequenzen der NMR sind das *Gradientenecho* und das *Spinechoverfahren*. Zahlreiche andere Methoden bauen auf diesen beiden elementaren Methoden auf.

### Gradientenecho

Ein typisches Gradientenechoverfahren ist in Abb. 2.5 dargestellt. Unter einem Schichtgradienten wird mit einem Puls in einer Schicht Transversalmagnetisierung erzeugt. Die durch den Schichtgradienten ( $G_S$ ) verursachte Dephasierung

<sup>4</sup> Ebenfalls ein Kunstwort, das sich aus den Begriffen *volumetric* und *pixel* zusammensetzt.



**Abbildung 2.5:** Schema einer Gradientenechosequenz. Die Achse  $HF$  steht für Hochfrequenz (Anregungspuls und Echo),  $G_S$  ist der Schichtgradient (*slice*),  $G_R$  der Lesegradient (*read*) und  $G_P$  der Phasengradient (*phase*),  $TE$  steht für die Echozeit und  $TR$  für die Repetitionszeit.

wird anschließend durch einen Rephasierungspuls mit umgekehrtem Vorzeichen wieder rephasiert. Zeitgleich kann die Phasenkodierung ( $G_P$ ) und die Vordephasierung in Leserichtung ( $G_R$ ) durchgeführt werden. Danach wird der Lesegradient geschaltet, die Spins rephasieren währenddessen, und zu dem Zeitpunkt, an dem die Flächen des Dephasierers und des Rephasierers identisch sind, tritt die maximale Echoamplitude auf.

Mit zunehmender Echozeit  $TE$  nimmt die Maximalamplitude des Echos näherungsweise exponentiell mit der transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$  ab, weshalb in der Regel die Möglichkeiten der Gradientenhardware optimal ausgenutzt werden, um eine kurze Echozeit zu erreichen. Wird die Vordephasierung in Leserichtung schwächer gestellt, so wandert das Echo im Akquisitionsfenster nach vorne; durch diese Verkürzung der Echozeit können durch  $T_2^*$  bedingte Signalverluste vermindert werden.

Nach einer Anregung und einer Phasenkodierung wird *ein* Echo aufgenom-

men, also *eine* Zeile im  $k$ -Raum. Die größtmögliche Anregungsamplitude und somit auch das größtmögliche Echosignal erhält man unter Verwendung eines  $90^\circ$ -Pulses, denn dabei wird die Longitudinalmagnetisierung komplett in Transversalmagnetisierung transformiert. Allerdings muss für den nächsten Phasenkodierschritt nach der Akquisition so lange gewartet werden ( $TR$ ), bis mittels  $T_1$ -Relaxation wieder genügend Longitudinalmagnetisierung zur Verfügung steht, um durch einen neuen Puls wieder kohärente Transversalmagnetisierung generieren zu können ( $TR \gg T_1$ ). Es ergeben sich also lange Repetitionszeiten ( $TR$ ) und dadurch lange Experimentdauern ( $TR \cdot N_y$ ). Mit der im Jahr 1986 von Haase et al. eingeführten FLASH-Methode<sup>5</sup>, bei der die Magnetisierung nur um kleine Winkel  $\alpha$  ausgelenkt wird, kann die Repetitionszeit und somit die Experimentdauer drastisch reduziert werden [33]. Nach dem Puls bleibt eine große Longitudinalmagnetisierung erhalten, die für den nächsten Phasenkodierschritt verwendet werden kann, ohne dass die komplette  $T_1$ -Relaxation abgewartet werden muss.

Durch die kurze Folge von HF-Pulsen wird das thermische Gleichgewicht (reine Longitudinalmagnetisierung) nicht mehr erreicht. Allerdings bildet sich nach einigen Anregungen ein *dynamisches Gleichgewicht* (oder auch *Steady-State*) aus, bei dem nach jedem Anregungspuls sowohl Transversal- als auch Longitudinalmagnetisierung denselben Wert annehmen wie im vorigen Durchgang. Um diesen stationären Zustand zu erreichen, müssen vier Bedingungen erfüllt sein (siehe [84, 88, 116]):

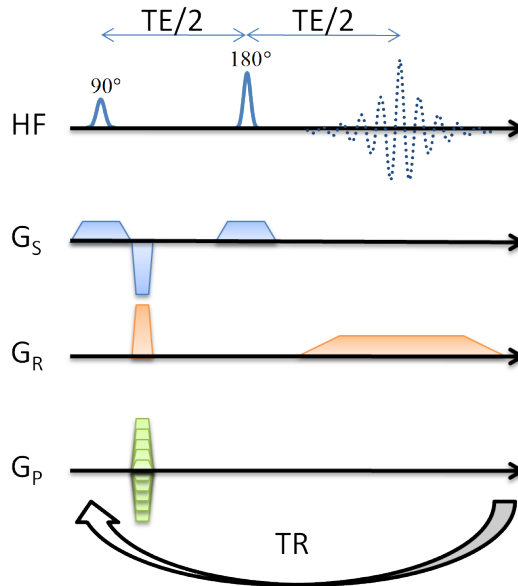
1. Die Repetitionszeit  $TR$  muss konstant sein.
2. Die Anregungswinkel  $\alpha$  müssen konstant sein.
3. Die Phase des  $n$ -ten Pulses muss die Bedingung  $\varphi_n = a + bn + cn^2$  erfüllen, wobei  $n$  eine beliebige Konstante ist und  $a, b, c \in \mathbb{N}_0$  gilt.
4. Zwischen zwei Pulsen muss die Dephasierung der Transversalmagnetisierung konstant sein.

### Spinecho

Das Spinecho unterscheidet sich vom oben vorgestellten Gradientenecho im Wesentlichen dadurch, dass ein weiterer Anregungspuls, nämlich ein  $180^\circ$ -Puls, in

<sup>5</sup> Apronym für „Fast Low Angle SHot“.

die Sequenz eingefügt wird (siehe Abb. 2.6), der die Magnetisierung um  $180^\circ$  dreht [34]. Bei inhomogenen Proben mit kurzen  $T_2^*$ -Zeiten kann dies vorteilhaft



**Abbildung 2.6:** Schema einer Spinechosequenz. Sie unterscheidet sich von der Gradientenechosequenz in Abb. 2.5 im Wesentlichen durch den zusätzlichen  $180^\circ$ -Puls.

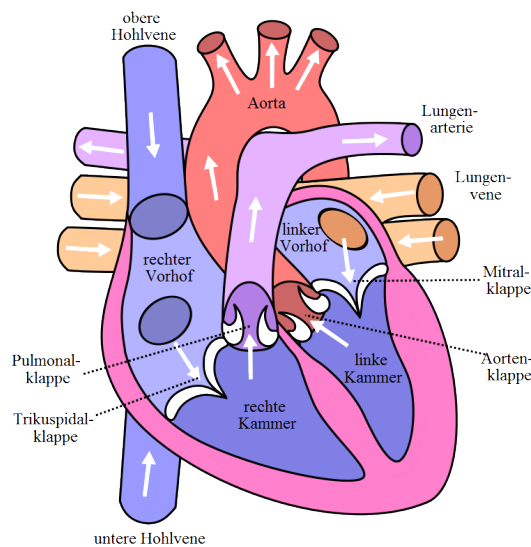
sein, da die Dephasierung der Transversalmagnetisierung aufgrund lokaler Magnetfeldinhomogenitäten durch den weiteren HF-Puls rückgängig gemacht wird (vergleiche Kap. 2.1.2). Beträgt der zeitliche Abstand zwischen  $90^\circ$ - und  $180^\circ$ -Puls genau  $TE/2$ , so sind die Spins nach einem weiteren Zeitintervall  $TE/2$  wieder rephasiert, zumindest der durch  $T_2'$ -Effekte bedingte Teil der Dephasierung. Das Signal steigt also nach dem zweiten Puls wieder an, es entsteht ein *Spinecho*. Zum Spinechozeitpunkt  $TE$  ist das Signal anders als beim Gradientenecho dann im Vergleich zur Ausgangsmagnetisierung nicht exponentiell mit  $T_2^*$ , sondern nur mit  $T_2$  abgefallen. Auch bei diesem Verfahren ist eine Vordephasierung in Leserichtung nötig, um die Gleichzeitigkeit von Gradientenecho und Spinecho im Akquisitionsfenster zu gewährleisten. Allerdings zeigen Dephasierer und Rephasierer in diesem Fall im Laborsystem in dieselbe Richtung, da alle Gradienten, die nach dem  $180^\circ$ -Puls geschaltet werden, durch die Spininversion des Pulses im Koordinatensystem der Spins ein anderes Vorzeichen haben. Aus diesem Grund muss auch der Schichtgradient unter dem  $180^\circ$ -Puls nicht durch einen separaten

Puls rephasiert werden, da er zur Mitte des 180°-Pulses effektiv das Vorzeichen wechselt.

## 2.3 Biologische Grundlagen

### 2.3.1 Anatomie und Physiologie des Herzens

Das Herz ist ein muskuläres Hohlorgan, welches durch rhythmische Kontraktion die Transportvorgänge in allen Blutgefäßen antreibt. Es arbeitet wie eine Pumpe, indem es Blut ventilgesteuert aus bestimmten Blutgefäßen ansaugt (obere und untere Hohlvene, Lungenvenen, siehe Abb. 2.7) und in andere ausstößt (Aorta, Lungenarterie). Es ist für die Versorgung des Körpers mit Sauerstoff und Nährstoffen verantwortlich.



**Abbildung 2.7:** Anatomische Darstellung des menschlichen Herzens (aus [112]).

Das Herz wird durch eine Scheidewand (*Septum*) in eine linke und eine rechte Hälfte gegliedert, wobei die linke Hälfte zum Körperkreislauf und die rechte zum Lungenkreislauf gehört. Jede Hälfte wird dabei noch in Vorhof (*Atrium*) und Kammer (*Ventrikel*) unterteilt. Das sauerstoffarme Blut aus dem Körper fließt über die obere und untere Hohlvene in das rechte Atrium und von dort in den rechten Ventrikel. Durch Kontraktion des rechten Ventrikels wird das Blut dann

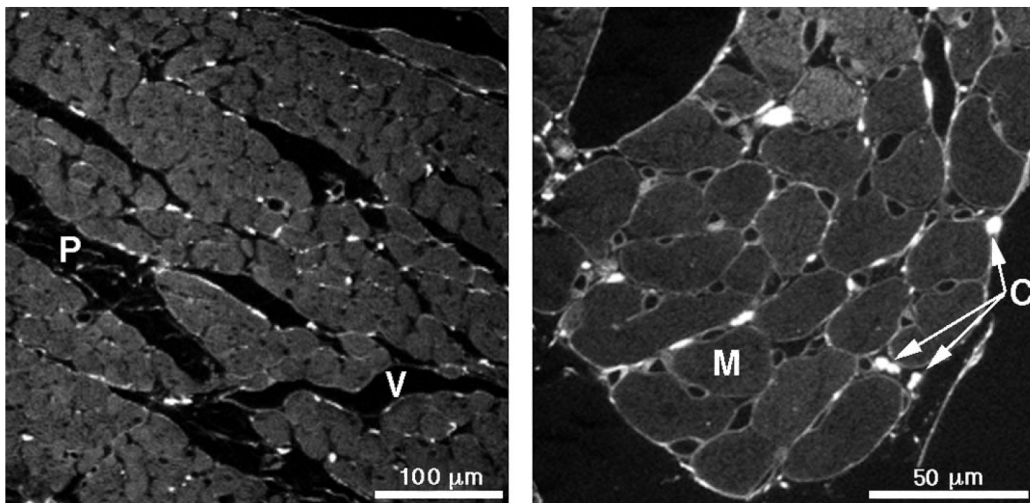
über die Lungenarterie in die Lunge gepumpt, wo es erneut mit Sauerstoff angereichert wird. Das nun sauerstoffreiche Blut fließt über die Lungenvenen in das linke Atrium und von dort in den linken Ventrikel, von wo es nach der Kontraktion des Ventrikels über die Aorta in den Körperkreislauf gelangt. Die Pumpwirkung des Herzens beruht dabei auf einer periodischen und rhythmischen Abfolge von Kontraktion (*Systole*) und Entspannung (*Diastole*). Die bewegungsarme Diastole ist die Füllphase des Herzens, das Blut strömt in die Kammern. In der Systole dagegen spannt sich das Herz an und das Schlagvolumen wird ausgeworfen; bei einem erwachsenen Menschen dauert sie ca. 300 Millisekunden, während die Dauer der Diastole je nach Herzfrequenz verschieden ist. Durch das Klappensystem wird ein Rückfluss des Blutes verhindert. Zwischen Atrium und Ventrikel befinden sich segelförmige Klappen („Einlassventile“). Die Klappe in der linken Herzhälfte (*Mitralklappe*) besteht aus zwei Segeln, die der rechten aus drei (*Trikuspidalklappe*). Gebildet werden die Segel aus einer Verdopplung der Herzinnenhaut. Die Spitzen der Segel sind über Sehnenstränge an Muskelbalken in den Herzkammern (*Papillarmuskeln*) verwachsen. Zwischen den Ventrikeln und den großen Arterien (Aorta und Pulmonalarterie) liegen taschenförmige Klappen, die *Aortenklappe* und die *Pulmonalklappe* („Auslassventile“). Alle Klappen werden rein passiv über den Blutfluss geöffnet und geschlossen, wobei das Blut entsprechend dem im Herz herrschenden Druckgradienten immer von Orten höheren Drucks zu Orten niedrigeren Drucks fließt.

Der Herzmuskel selbst wird im Wesentlichen während der Diastole über die rechte und linke Koronararterie mit Blut und somit mit Sauerstoff versorgt. Die beiden großen Koronararterien verästeln stark, wodurch eine ausreichende Sauerstoffversorgung des Herzmuskels auf kapillarer Ebene sichergestellt ist. Die Abgänge für die rechte und linke Koronararterie liegen kurz über der Aortenklappe, so dass an den Koronararterien derselbe hohe Druck anliegt wie an der Aortenwurzel.

Die Herzwand selbst wird in drei Schichten gegliedert: Die Innenhaut (*Endokard*), das Herzmuskelgewebe selbst (*Myokard*) und die Außenhaut (*Epikard*). Das innenliegende Endokard kleidet die Hohlräume des Herzens komplett aus; es besteht aus einer einschichtigen Lage von Endothelzellen. Das außenliegende Epikard besteht aus einschichtigem Epithel und umhüllt das Herz vollständig. Das dazwischen liegende Myokard bildet die Arbeitsmuskulatur des Herzens. Zusam-



mengesetzt ist es aus spezialisierten quergestreiften Muskelzellen, zwischen denen noch Bindegewebe liegt. Herzmuskelzellen enthalten im Regelfall einen Kern pro Zelle. Sie messen zwischen  $8\ \mu\text{m}$  und  $15\ \mu\text{m}$  im Durchmesser und zwischen  $50\ \mu\text{m}$  und  $150\ \mu\text{m}$  in der Länge [87]. Die Muskelzellen werden durch spezielle paarige Grenzmembranen (sog. Glanzstreifen) der Länge nach zu langen Muskelfasern zusammengefügt. Zwischen diesen einzelnen Fasern befinden sich unterschiedlich große Interzellularräume, die zahlreiche Kapillaren, aber auch Fibroblasten und Kollagen enthalten. Benachbarte Fasern werden über große, seitlich an vielen Zellen ansetzende Zytoplasmafortsätze zusammengehalten, so dass das Myokard aus einem durchgehenden Zellgeflecht besteht. Gruppen von solchen Fasern werden durch Bindegewebshüllen zu langen und miteinander verwobenen Bündeln zusammengefasst.

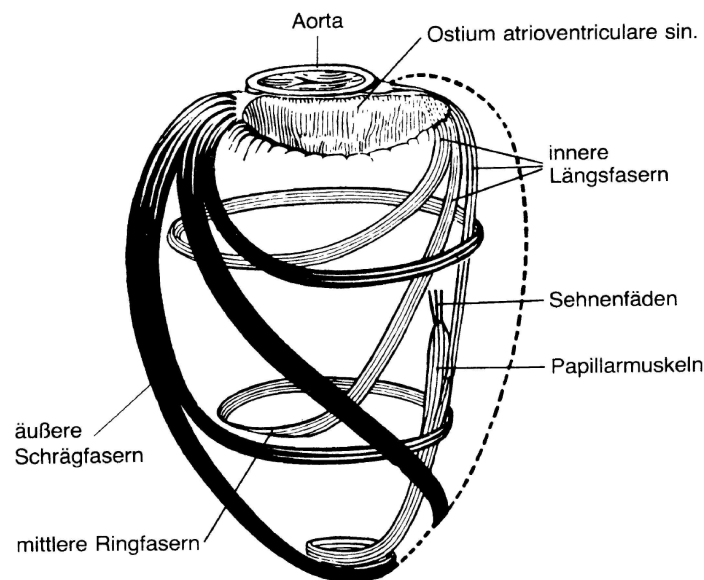


**Abbildung 2.8:** Aufnahme eines in Formalin fixierten Rattenherzens mittels konfokaler Fluoreszenzmikroskopie (aus [114]). Links: Zu erkennen ist die Organisation der Herzmuskelzellen in Schichten, wobei sich zwischen den Schichten extrazelluläre Spaltebenen ( $P$ ) befinden. In die Schichtstruktur eingebettet sind die Versorgungsgefäße ( $V$ ). Rechts: Die Breite der Schichten beträgt im Mittel vier Muskelzellen ( $M$ ). Verbunden sind einzelne Muskelschichten durch ein dichtes Netzwerk von Kollagenfasern ( $C$ ); sie reichen teils auch weit in die Schichtstrukturen hinein.

LeGrice et al. beschreiben die Organisation der Muskelfasern allerdings weniger als Bündel, sondern vielmehr als Schichten [59]. Im Mittel erstreckt sich die Breite dieser Schichten über vier Muskelzellen. Es ist eher selten, dass ver-

schiedene Schichten über Muskelbrücken mit einer Dicke von ein bis zwei Muskelzellen miteinander verbunden sind. Die Verbindung zwischen den Schichten wird eher durch ein umfangreiches Kollagenetzwerk hergestellt. Zwischen den Schichten existieren Extrazellulärbereiche, die allerdings in Geometrie und Ausdehnung stark variieren. In den Muskelschichten sind Gefäße eingebettet. Ein Beispiel für die Organisation der Muskelzellen wird in Abb. 2.8 gezeigt.

### 2.3.2 Faserstruktur des Herzmuskels



**Abbildung 2.9:** Schematische Darstellung der Faserstruktur des Herzmuskels (nach Benninghoff, aus [92]).

Die Struktur der Faserbündel im Myokard ist komplex (siehe Abb. 2.9). Sie dient dazu, eine möglichst konzentrische Verkleinerung der Herzhöhlen bei der Kontraktion sicherzustellen. Von der Ventilebene, also der Ebene, in der sämtliche Klappen angeordnet sind, ziehen sich die *äußeren Schrägfasern* in einer Schicht in Richtung Herzspitze hinunter. Sie steigen dann als *innere Längsfasern* innen wieder auf. Ein Teil von ihnen endet dabei in den Papillarmuskeln. Außerdem gehen Teile der äußeren Schrägfasern schon in unterschiedlichen Höhen in die *mittlere Ringfaserschicht* über und steigen dann als *innere Längsfasern* auf. Zum Teil sind beide Ventrikel in dieses Schraubensystem der Faserzüge gemeinsam mit

einbezogen. Die Verlaufsrichtung der Muskelschichten im Herzen zeigt eine von der Position abhängige charakteristische Winkelabhängigkeit.

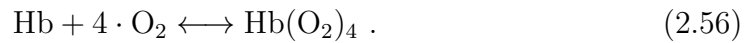
Die morphologischen Eigenschaften des Herzens wie hier beschrieben sind für alle Säugetiere nahezu identisch; Unterschiede zwischen verschiedenen Spezies sind lediglich quantitativer, aber nicht qualitativer Natur. Beispielsweise ist die räumliche Ausdehnung der Muskelzellen stark unterschiedlich und variiert je nach Tierart, Alter, Belastung etc. Die Faserorientierung allerdings ist immer identisch.

### 2.3.3 Sauerstofftransport und -gehalt

Ein weitverzweigtes Netz von Blutgefäßen bildet den Blutkreislauf, dessen Aufgabe die Versorgung der Zellen mit Sauerstoff und Nährstoffen und der Abtransport von Kohlenstoffdioxid und Stoffwechselprodukten ist. Das Herz pumpt frisches Blut zunächst durch einige große Arterien, dann durch zahlreiche dünne Arteriolen und schließlich über ein dichtes Netz von winzigen Kapillaren. Die Austauschfläche zwischen Gefäßen und Gewebe nimmt so stark zu, dass der vorwiegend durch Diffusionsprozesse getriebene Sauerstoffaustausch hauptsächlich im Kapillarbett erfolgt. Das sauerstoffarme Blut fließt schließlich über Venolen und große Venen zum Herz zurück und von dort in die Lunge, in der die Abgabe von Kohlenstoffdioxid und die erneute Aufnahme von Sauerstoff erfolgt (siehe auch Kap. 2.3.1).

Der Sauerstoff kann im Blut auf zweierlei Arten vorliegen und transportiert werden: Erstens im physikalisch gelösten Zustand, also ungebunden. Allerdings ist die physikalische Löslichkeit von  $O_2$  und auch von  $CO_2$  im Blut sehr gering, wobei die von  $CO_2$  die von  $O_2$  noch um den Faktor 20 übersteigt. Der physikalisch im Blut gelöste Sauerstoff kann aber die Gewebeversorgung bei weitem nicht decken. Der Hauptteil des  $O_2$ -Transports findet daher zweitens über das Hämoglobin statt. Dabei wird Sauerstoff in den Erythrozyten (rote Blutkörperchen) chemisch reversibel an das Hämoglobin gebunden. Hämoglobin ist ein Transportprotein für  $O_2$  und  $CO_2$ ; es besteht aus vier Polypeptidketten mit jeweils einer Hämgruppe und einem zentralen zweiwertigen Eisenion. An jedes dieser vier Eisenionen kann ein Sauerstoffmolekül reversibel angelagert werden, ohne die Wertigkeit des Eisenions zu ändern. Dabei wird das Hämoglobin (Hb) oder Desoxyhämoglobin zum

Oxyhämoglobin ( $\text{HbO}_2$ ). Diese Reaktion nennt man *Oxygenierung*:



Innerhalb eines Erythrozyten befindet sich eine große Zahl an Hämoglobinmolekülen. Der Anteil von Oxyhämoglobin am gesamten Hämoglobin wird als *Hämoglobinsättigung* oder auch *Oxygenierung* ( $Y$ ) des Blutes bezeichnet [68]:

$$Y = \frac{[\text{Hb}(\text{O}_2)_4]}{[\text{Hb}] + [\text{Hb}(\text{O}_2)_4]} . \quad (2.57)$$

Der physikalisch gelöste Sauerstoff regelt die Bindung des Sauerstoffs ans Hämoglobin, die Oxygenierung steht also im direkten Zusammenhang mit dem Sauerstoffpartialdruck des Blutes.

### 2.3.4 Myokardinfarkt

Der Herz- oder Myokardinfarkt ist eine akute und lebensbedrohliche Erkrankung des Herzens. Liegt für eine gewisse Zeit (beim Menschen ab ca. 15–30 Minuten) eine Ischämie, also eine Durchblutungsstörung vor, so führt das im betroffenen Areal zum Zelluntergang: Die Zellen sterben aufgrund der Unterversorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen ab. Die Ischämie wird dabei oft durch ein Blutgerinnsel in einer arteriosklerotisch veränderten Engstelle eines Herzkranzgefäßes verursacht. Der Vorgang der Infarzierung beginnt innen, in der den Herzkammern zugewandten Schicht, und setzt sich zeitabhängig nach außen zum Herzbeutel hin fort.

Die nach Infarkt überlebenden Muskelzellen beginnen bereits zu einem recht frühen Zeitpunkt mit dem Umbau der Herzkammer, und zusätzliche Zellen wandern in die Narbe ein. An der Infarktstelle nimmt die Wanddicke des Herzmuskels ab, worauf hin sich die gesamte Herzkammer ausweitet. Mit zunehmendem Absterben weiterer Muskelzellen nimmt das Volumen der Herzkammer zu, die Spannung der Ventrikelwände steigt an. Gleichzeitig steigt der Sauerstoffverbrauch des noch intakten Herzmuskelgewebes an. Es kann zu Herzrhythmusstörungen und Wandbewegungsstörungen kommen, die zu einer Pumpschwäche des Herzens führen (Herzinsuffizienz). Sind große Bereiche des Myokards in Mitleidenschaft gezogen, so kann dies zu einem kardiogenen Schock führen, bei dem das Herz

durch die Herzmuskelschädigung nicht mehr in der Lage ist, eine ausreichende Kreislauffunktion aufrecht zu erhalten. Überlebt der Organismus allerdings den Infarkt, so folgt anschließend das Stadium der Vernarbung: Das nekrotische Herzmuskelgewebe wird innerhalb von ca. 4–6 Wochen zu einer Narbe umgebaut.



## Kapitel 3

# Diffusionstensorbildgebung im Vergleich zu anderen Parametermethoden für die Infarktcharakterisierung

### 3.1 Motivation

Die Weltgesundheitsorganisation WHO schätzt, dass die Todesursachenstatistik im Jahr 2020 durch Herzinfarkte und Schlaganfälle angeführt werden wird. Bereits heute ist jeder dritte Todesfall weltweit auf ein kardiovaskuläres Ereignis zurückzuführen. Bei der Schlaganfalldiagnostik spielt die Magnetresonanztomographie eine nicht zu unterschätzende Rolle (z.B. [108]). Unter einem Schlaganfall versteht man allgemein eine Durchblutungsstörung im Gehirn. Dahinter können aber zwei völlig verschiedene Ursachen stecken:

1. Bei dem primären ischämischen<sup>1</sup> Hirninfarkt wird Hirngewebe nach einem Gefäßverschluss oder einer Verengung nicht ausreichend mit Blut und somit mit Sauerstoff versorgt. Durch eine Thrombolyse<sup>2</sup> kann versucht werden, ein vorhandenes Blutgerinnsel aufzulösen und damit die Versorgung wieder zu

---

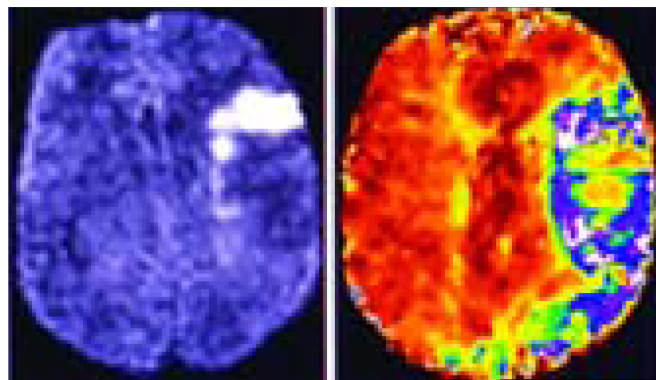
<sup>1</sup> Ischämie von altgriechisch *ischo* (halten) und *haima* (Blut) bezeichnet eine Unterversorgung von Gewebe mit Blut und somit mit Sauerstoff.

<sup>2</sup> Thrombolyse von altgriechisch *thrombos* (dicker Tropfen, Klumpen) und *lysis* (Lösung, Auflösung).

gewährleisten.

2. Bei der akuten Hirnblutung tritt Blut in das Gehirn aus, was durch dessen raumfordernde Wirkung oder den Blutmangel in nachfolgenden Regionen ebenfalls zu einer Ischämie führen kann. Eine Thrombolyse kann in diesem Fall zu einer Verschlechterung der Situation führen.

Das „Penumbra-Konzept“<sup>3</sup> beschreibt, wie der Infarktkern, in dem sowohl Struktur- als auch Funktionsstoffwechsel zum Erliegen gekommen sind, von einem sog. „ischämischen Halbschatten“ umgeben ist, wobei das Gewebe der Penumbra aufgrund der ausreichenden Restdurchblutung noch einen erhaltenen Strukturstoffwechsel bei erloschenem Funktionsstoffwechsel aufweist. D.h. dieses Gewebe kann bei rascher Reperfusion potentiell noch vor dem ischämischen Zelltod bewahrt werden. Bereits in der Akutphase des Schlaganfalls lässt sich dieses Risikogewebe mit Hilfe der MRT darstellen [83, 26]. Es entspricht im Wesentlichen der Differenz zwischen perfusionsgestörtem und diffusionsgestörtem Hirnareal. Diese Differenz wird als „Mismatch“ bezeichnet [67]; er ist die Voraussetzung für eine Thrombolyse. Ein Beispiel eines solchen Mismatches ist in Abb. 3.1 dargestellt.



**Abbildung 3.1:** Mismatch: Links ein diffusionsgewichtetes Bild, in dem als heller Fleck klar der Infarktkern zu sehen ist. Rechts eine perfusionsgewichtete Aufnahme, die ebenfalls den Infarktkern und zusätzlich darunter die reperfundierbare Penumbra zeigt (aus [45]).

Der Herz- oder Myokardinfarkt (siehe Kap. 2.3.4) ist in seinen Ursachen der cerebralen Ischämie sehr ähnlich: Ursache ist zunächst ein vaskulärer Defekt, der

<sup>3</sup> Penumbra (lateinisch) bedeutet *Halbschatten*.



zu einer Gewebeunterversorgung mit Sauerstoff und somit zu einer ischämischen Schädigung des Gewebes führt. Die Frage liegt nun auf der Hand, ob es beim Myokardinfarkt ein Analogon zum Mismatch gibt: Gibt es verschiedene Bereiche im Infarktareal, die sich auch in ihren MR-Eigenschaften unterscheiden und somit durch Messungen mit verschiedenen MRT-Sequenzen differenziert werden können? Diese Fragestellung ist sowohl für den akuten, als auch für den chronischen Infarkt von Interesse. Darüber hinaus soll in der Studie allgemein das Potential verschiedener MR-Parametersequenzen in der Charakterisierung eines myokardialen Infarkts untersucht werden.

## 3.2 Modell des isolierten Rattenherzens

Zur Untersuchung des Herzens kam in der vorliegenden Arbeit aus mehreren Gründen das Modell des isolierten Rattenherzens zur Anwendung: Wie bereits in Kap. 2.3.2 kurz erwähnt ist die Faserstruktur des Herzens bei allen Säugetieren nahezu identisch; Untersuchungen am Herzen von Ratten lassen sich daher für diese spezielle Fragestellung gut auf den Menschen übertragen. Darüber hinaus können Ratten auch sehr große Herzinfarkte oft monatelang überleben [39].

Im Vergleich zu einem Experiment *in vivo* hat das Experiment am isolierten Rattenherzen den Vorteil, dass HF-Spulen verwendet werden können, die an die Herzgröße angepasst sind und somit eine optimale Sensitivität auf das zu untersuchende Objekt liefern. Die gezielte Manipulierbarkeit ist ein weiterer Vorteil des isolierten Herzens, es ist beispielsweise sehr einfach, den Herzschlag anzuhalten und das Herz im nicht-schlagenden Zustand zu untersuchen. Man hat dadurch weder Probleme durch Bewegungsartefakte bedingt durch die Atmung des Tiers noch durch die Bewegung aufgrund des Herzschlags.

### 3.2.1 Akutes und chronisches Infarktmodell

In der hier vorgestellten Studie wurden sowohl akute als auch chronische Infarkte untersucht.

Zur Präparation der *akuten Infarkte* wird das Herz aus der mit dem Barbiturat Pentobarbital anästhesierten Ratte entnommen, und wie weiter unten in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, nach Langendorff perfundiert. Einer der beiden Äste der linken Koronararterie, der *Ramus interventricularis anterior* (RIVA, oder

engl.: left anterior descending, LAD), wird mit einer Fadenschlinge verschlossen und somit ein künstlicher Infarkt gesetzt [74].

Für einen *chronischen Infarkt* wird die Ratte zunächst mit Isofluran beatmet und anästhesiert. Der Brustkorb wird geöffnet und der RIVA abgebunden, also ebenfalls ein Infarkt künstlich verursacht. Anschließend wird die Operationswunde wieder verschlossen. Die Sterblichkeit liegt bei ca. 38 % in den ersten 24 Stunden nach einem solchen operativen Eingriff [105]. Die Herzen werden dann nach zwei, acht oder zwölf Wochen unter Pentobarbitalnarkose entnommen, nach Langendorff präpariert und im Scanner untersucht.

### 3.2.2 Präparation des Herzens

Die hier verwendete Tierpräparation wurde ähnlich bereits 1895 von *Langendorff* durchgeführt [55]. Als Ratten wurden männliche Wistar-Ratten (Charles-River, Sulzfeld) verwendet. Nach der Narkotisierung wird das Herz der Ratte isoliert und die frei präparierte Aorta an eine Kanüle angeschlossen, die wiederum mit einer Perfusionsapparatur verbunden ist. Das Herz wird retrograd<sup>4</sup> mit einem 37° C warmen Krebs-Henseleit-Puffer perfundiert [54], wobei der Perfusionsdruck konstant bei 100 mmHg gehalten wird. Das Perfusat strömt über die Aorta in die Koronararterien und über die Koronarvenen in den rechten Vorhof, von dort in den rechten Ventrikel (vgl. Abb. 2.7). Von dort fließt es aus dem Herz aus und in ein das Herz umgebende Probenröhrchen. Das Herz ist also komplett von warmem Perfusat umgeben. Das Perfusat, welches über die Thebesischen Venen in den linken Vorhof gelangt, kann durch eine während der Präparation dort eingebrachte Drainage durch die Herzspitze abfließen. Eine Pumpe sorgt dafür, dass der Pegel des Perfusats im Probenröhrchen konstant gehalten wird.

Im linken Ventrikel ist ein Druckballon eingebracht, der mit Wasser gefüllt und über eine Leitung mit einem Drucksensor (Statham P23Db, Gould Instruments, Oxnard, CA, USA) verbunden ist. Über das sich zeitlich verändernde Drucksignal kann sowohl der linksventrikuläre Druck als auch die Schlagfrequenz des Herzens (im Durchschnitt ca. 360 Hz) kontinuierlich überwacht werden. Bei Messungen am schlagenden Herzen kann dieses Drucksignal außerdem als Triggersignal verwendet werden, um die NMR-Experimente mit dem Herzzyklus zu synchronisieren.

---

<sup>4</sup> D.h. *gegenläufig* oder *rückläufig*.

Des Weiteren wird der Koronarfluss des Herzens mit einem Ultraschallflussmessgerät überwacht (T106, Transonic System Inc., Ithaca, NY, USA).

**Tabelle 3.1:** Übersicht über die Zusammensetzung des verwendeten Krebs-Henseleit-Puffers („KH“) und des kardioplegischen Puffers. Angegeben sind die einzelnen Komponenten mit ihrer jeweiligen Konzentration  $c$  in [mM].

	NaCl	KCl	MgSO <sub>4</sub>	CaCl <sub>2</sub>	Na <sub>2</sub> -EDTA	Glukose	NaHCO <sub>3</sub>
KH	118	4,7		1,8	0,5	11	25
kardiopl.	88	34,7	1,2				

In Tabelle 3.1 wird gezeigt, aus welchen Komponenten der verwendete Krebs-Henseleit-Puffer zusammengesetzt ist. Diese Zusammensetzung gewährleistet eine ausreichende Versorgung des intakten Herzens mit Nährstoffen, so dass ein möglichst physiologischer Stoffwechsel und eine normale Herztätigkeit für ca. 90 Minuten aufrecht erhalten werden können. Modifiziert man die Zusammensetzung des Puffers derart, dass die Natriumkonzentration auf 88 mM reduziert und die Kaliumkonzentration auf 34,7 mM erhöht wird, so wird das Herz *kardioplegisch*. Das bedeutet, dass das Herz aufhört zu schlagen, wobei der Stoffwechsel aufrecht erhalten bleibt. Die Versorgung des Herzens mit Sauerstoff wird dadurch gewährleistet, dass der zugeführte Puffer mit Carbogen (95 % O<sub>2</sub> und 5 % CO<sub>2</sub>) begast wird. Ein weiterer Effekt dieser Begasung ist, dass der pH-Wert des Puffers auf den im Blut üblichen Wert von 7,4 eingestellt wird.

### 3.2.3 Histologie

Nach Abschluss der NMR-Experimente werden die Herzen zunächst in Formalin fixiert. Nach dem Einbetten in Paraffin werden 4 µm dünne Schnitte für den Histologievergleich angefertigt und diese auf Glasobjektträger aufgezogen. Die Anfärbung der Schnitte erfolgte mit Hematoxylin und Eosin („HE-Färbung“).

## 3.3 NMR-Tomograph

Die Messungen der isolierten Rattenherzen erfolgten alle am Hochfeldsystem Bruker AMX500 (Bruker BioSpin GmbH, Rheinstetten, Deutschland).

### 3.3.1 Bruker AMX500

Das AMX500-System ist ein NMR-Mikroskopiesystem mit vertikaler Bohrung, sein statisches Magnetfeld beträgt 11,75 T, was bei Protonen einer Larmorfrequenz von 500,15 MHz entspricht (siehe Gl. 2.11). Um Magnetfeldinhomogenitäten zu kompensieren, die durch das Einbringen einer HF-Spule inkl. Probe verursacht werden, können 17 einzeln ansteuerbare Shimspulen eingesetzt werden. Das Gradientensystem des AMX500 ist abgeschirmt und liefert eine maximale Gradientenstärke von  $660 \frac{\text{mT}}{\text{m}}$  bei einer minimalen Schaltzeit von etwa 10  $\mu\text{s}$ . Um Wirbelstromeffekte zu minimieren, wurde in den hier durchgeführten Experimenten die Schaltzeit nicht kleiner als 200  $\mu\text{s}$  gewählt. Das zeitliche Verhalten der Gradienten wurde für diese Schaltzeit in der sog. Preemphasis optimiert. Die Steuerung der Messung erfolgte durch den Echtzeitrechner ASPECT3000, die Datenverarbeitung und Datenspeicherung übernahm ein Unix-Rechner X32.

### 3.3.2 HF-Spule

Für die Untersuchungen der isolierten Herzen wurde ein von der Firma Rapid Biomedical (Würzburg, Deutschland) in Quadratur betriebener Birdcage-Resonator verwendet. Dieser besitzt einen Innendurchmesser von 20 mm und wurde speziell auf die Anwendung am isolierten Rattenherz abgestimmt. Als Grundlage diente ein Resonator, der im Rahmen einer Promotionsarbeit am Lehrstuhl angefertigt wurde [109]. Die Güte  $Q$  des unbeladenen Resonators beträgt 175 bzw. 200 für die einzelnen Kanäle. Bei Beladung mit dem hier verwendeten Krebs-Henseleit-Puffer sinkt die Güte dann auf 37 bzw. 39 ab. Die Isolation zwischen den beiden Kanälen der Quadratur beträgt -20 dB, was bedeutet, dass sich im Vergleich zu einer Spule, die ideal in Quadratur betrieben wird (also bei perfekter Isolation der beiden Kanäle) lediglich ein Verlust im Signal-Rausch-Verhältnis (SNR) von 1 % ergibt [97].

## 3.4 Sequenzen

Im Folgenden werden die verschiedenen Sequenzen aufgeführt und beschrieben, mit denen die Untersuchungen am isolierten Rattenherzen durchgeführt wurden. Bei dem Design des Versuchsprotokolls musste darauf geachtet werden, dass der

komplette Zeitraum von der Isolation des Herzens bis zum Ende der Messung nicht die 90 Minuten überschreitet, in denen das isolierte Herz bezüglich des Stoffwechsels im physiologischen Zustand gehalten werden kann.

### 3.4.1 $T_1$ -Bildgebung

#### Motivation

$T_1$  ist ein Standardparameter der MRT (siehe Kap. 2.1.2), er ist unter anderem sensitiv auf den Wassergehalt und die Perfusion des untersuchten Gewebes [5, 10, 36, 106, 113]. Dass die  $T_1$ -Relaxation bei Veränderungen des Myokardgewebes nach einem Infarkt ansteigt, ist bekannt [6, 15, 19, 37, 81]. Interessant ist hier das Potential der  $T_1$ -Bildgebung im Vergleich mit den anderen untersuchten Methoden der Infarktcharakterisierung.

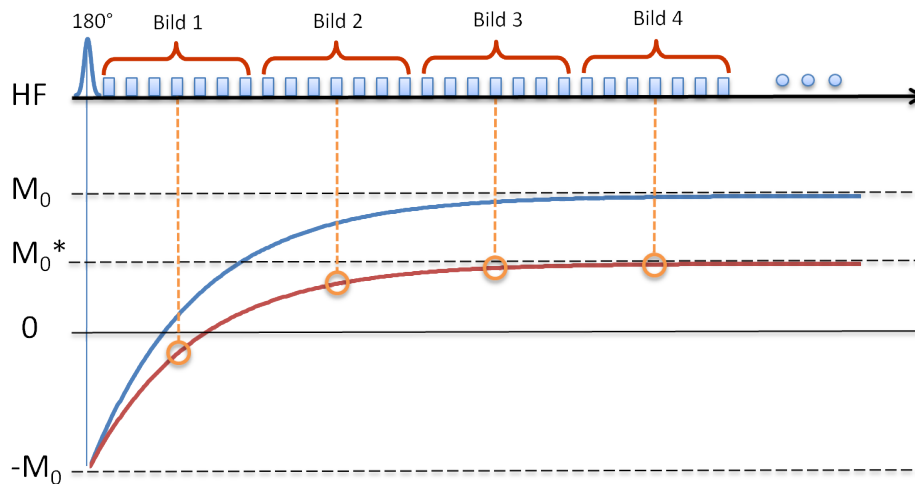
#### Theoretische Grundlagen

Wie in Kap. 2.1.2 bereits eingeführt, beschreibt die  $T_1$ -Relaxation die Rückkehr der Longitudinalmagnetisierung ins thermische Gleichgewicht, in welchem die Verteilung der Spins auf die beiden Spinzustände durch die Boltzmann-Statistik gegeben ist (Gl. 2.8). Diese Rückkehr ist getrieben von stimulierten Übergängen zwischen den beiden Kernspinniveaus, wobei bei Protonen der wichtigste Mechanismus die Dipol-Dipol-Wechselwirkung ist.

#### Sequenz

Zur Quantifizierung von  $T_1$  gibt es verschiedene Methoden. Bei den gängigsten wird die Magnetisierung anfangs entweder mit einem  $90^\circ$ -Puls gesättigt oder mit einem  $180^\circ$ -Puls invertiert und anschließend die Relaxation zurück in den Gleichgewichtszustand abgetastet. Hier wurde eine sog. „Inversion Recovery Snapshot FLASH“-Sequenz verwendet [20, 21, 32], wie sie in Abb. 3.2 dargestellt ist.

Die Magnetisierung wird in diesem Fall schichtselektiv invertiert, was zu einer Perfusionswichtung der Bilddaten führt [5]. Nach der Inversion würde die Magnetisierung von  $-M_0$ , wie in Gl. 2.22 beschrieben, wieder nach  $M_0$  relaxieren. Für eine schnelle Datenakquisition werden allerdings während der gesamten Relaxation Echos aufgenommen, d.h. es werden  $\alpha$ -Pulse eingestrahlt, phasenkodiert, Echos aufgenommen und das Ganze, wie bei einem gewöhnlichen FLASH-



**Abbildung 3.2:** Eine Inversion Recovery Snapshot FLASH-Sequenz zur Messung der  $T_1$ -Relaxationszeit. Nach der Inversion durch den  $180^\circ$ -Puls relaxiert die Magnetisierung während der Bildgebung mit der Relaxationszeit  $T_1^*$  hin zur Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0^*$  (untere, rote Kurve), während es ohne die Bildgebungspulse mit  $T_1$  zurück nach  $M_0$  relaxieren würde (obere, blaue Kurve). Jede der (blauen) Blöcke oben stellt die Akquisition einer  $k$ -Raumzeile dar; sie besteht aus einem  $\alpha$ -Puls zur Anregung, einer Phasenkodierung und einem Readout.

Experiment [33], wiederholt. Nach der Aufnahme eines Bildes folgt direkt das nächste, so dass der Abstand der  $\alpha$ -Pulse immer konstant bleibt. Der Zeitpunkt, dem ein Bild zugeordnet wird, ist der der zentralen  $k$ -Raumlinie. Die permanente Applikation von  $\alpha$ -Pulsen modifiziert allerdings die freie Relaxation, so dass die Magnetisierung effektiv mit einer Relaxationszeit von  $T_1^*$  zu einer modifizierten Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0^*$  relaxiert.

Die Messungen wurden nicht-segmentiert durchgeführt, d.h. jedes Bild wurde in *einem* Zug aufgenommen. Das FoV betrug wie auch bei den anderen Messungen  $20 \times 20 \text{ mm}^2$ . Bei einer Matrixgröße von  $64 \times 128$  ergibt dies eine In-Plane-Auflösung von  $312 \times 156 \mu\text{m}^2$ , die Schichtdicke betrug 1 mm. Durch die relativ niedrige Phasenauflösung konnten während der Abtastzeit von 2,8 s 16 Echos aufgenommen werden, wobei das  $TR$  der FLASH-Sequenz 2,7 ms betrug.

### Rekonstruktion

Nach dem Einlesen der Daten wird ein Zerofilling<sup>5</sup> durchgeführt, um die Matrixgröße im Bildraum zu vergrößern. Anschließend werden die Daten durch einen 3-Parameter-Fit an den theoretischen Magnetisierungsverlauf angepasst. Wie oben beschrieben, ist die Relaxation durch das Einstrahlen der  $\alpha$ -Pulse beeinflusst. Die Relaxation ist nicht wie in Gl. 2.22 gegeben, sondern durch

$$M(t) = M_0^* - (M_0 - M_0^*) \cdot e^{-t/T_1^*} . \quad (3.1)$$

Die geänderte Relaxationszeit  $T_1^*$  beträgt dabei

$$\frac{1}{T_1^*} = \frac{1}{T_1} - \frac{1}{TR} \cdot \ln(\cos \alpha) , \quad (3.2)$$

und die Sättigungsmagnetisierung  $M_0^*$  ist

$$M_0^* = M_0 \frac{1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}}{1 - e^{-\frac{TR}{T_1^*}}} \xrightarrow{TR \ll T_1^* < T_1} M_0 \cdot \frac{T_1^*}{T_1} . \quad (3.3)$$

Zuerst werden die Daten an Gl. 3.1 angefitet (Parameter:  $M_0$ ,  $M_0^*$ ,  $T_1^*$ ), anschließend wird über Gl. 3.3 das eigentliche  $T_1$  berechnet [21].

Eine Besonderheit des Fits von Daten eines Inversion-Recovery-Experiments ist, dass der negative Teil des Magnetisierungs-Zeitverlaufes durch die Betragsbildung bei der Umrechnung von komplexen Daten in reelle Daten positiv wird. Eigentlich muss also an den Betrag von Gl. 3.1 angefitet werden, was aber nicht immer zuverlässig funktioniert. Deshalb wurde ein stabilerer Algorithmus gewählt, bei dem zunächst das Minimum der Betragsfunktion gesucht wird und dann zwei Datenreihen aufgestellt und gefittet werden: Bei der ersten werden alle Punkte vor dem Minimum-Punkt invertiert, der Minimum-Punkt selbst jedoch nicht, bei der zweiten wird auch der Minimum-Punkt mit invertiert. Nach dem Fit beider Datenreihen wird der Fit mit der kleineren quadratischen Abweichung als endgültiger Fitwert übernommen, der andere verworfen. Dieser Algorithmus muss für jedes Pixel separat durchgeführt werden.

<sup>5</sup> Zerofilling nennt man das Einfügen von Nullen außen im  $k$ -Raum, um nach der Fouriertransformation die digitale Auflösung im Bildraum zu verbessern; d.h. die im  $k$ -Raum vorhandene Information kann im Bildraum höher aufgelöst dargestellt werden.

### 3.4.2 $T_2$ -Bildgebung

#### Motivation

Wie der Relaxationsparameter  $T_1$  ist auch  $T_2$  ein Standardparameter der Kernspintomographie (siehe Kap. 2.1.2). Ganz grundsätzlich spiegeln sich in diesem Parameter, der auf zeitabhängigen, statistischen Wechselwirkungen der Spins untereinander basiert, der Wassergehalt des Gewebes und die Mobilität der Spins wider [10, 36]. In der Literatur findet sich eine Reihe von Arbeiten, die sich mit der Veränderung von  $T_2$  in infarziertem Myokardgewebe beschäftigen und die ein Anwachsen von  $T_2$  im Infarktareal beschreiben [12, 15, 19, 37, 81]. Auch die Frage, welcher Bereich des Infarkts bei einer  $T_2$ -gewichteten Bildgebung genau sichtbar ist, wird viel diskutiert [11, 76, 95].

In dieser Studie soll das Potential des Parameters  $T_2$  im Vergleich zu den anderen untersuchten Parametern bei der Infarktcharakterisierung untersucht werden.

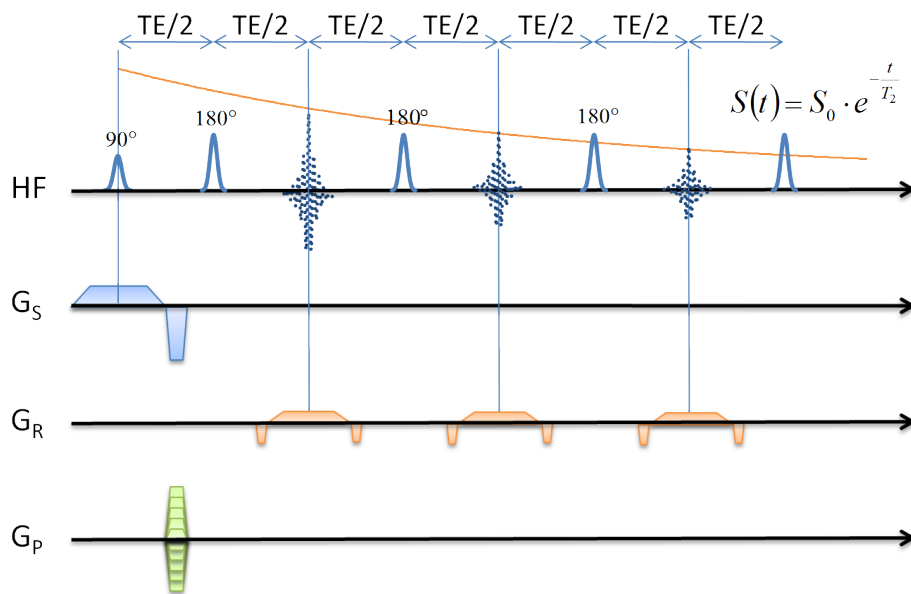
#### Theoretische Grundlagen

Die Ursache für die hier beschriebene  $T_2$ -Relaxation liegt im Wesentlichen in schnellen, zufälligen Fluktuationen des lokalen Magnetfeldes. Aus einer aus dem zentralen Grenzwertsatz resultierenden gaußförmigen Phasenverteilung der Spins bei ihrem Random Walk durch das lokale Magnetfeld wird der in Gl. 2.23 dargestellte exponentielle Signalverfall hergeleitet. Eine ausführlichere Herleitung kann beispielsweise in [31] nachgelesen werden.

#### Sequenz

Zur Messung der  $T_2$ -Relaxationszeit wird eine Multispinechosequenz verwendet, die auf der in Abb. 2.6 gezeigten Spinechosequenz aufbaut. Sie ist in Abb. 3.3 dargestellt. Nach der Anregung mit einem  $90^\circ$ -Puls wird der reversible Anteil der Dephasierung mit einem  $180^\circ$ -Puls wieder rephasiert und zum Zeitpunkt  $TE$  ein erstes Spinecho ausgelesen. Nach einer halben Echozeit wird dann erneut ein  $180^\circ$ -Puls appliziert, der ein weiteres Spinecho generiert usw. Die Echozeiten der  $NI$  Echos betragen  $TE_n = n \cdot TE$ . Jedes aufgenommene Echo hat eine andere  $T_2$ -Wichtung, wodurch später durch Anfitzen der Daten an den exponentiellen Signal-Zeitverlauf die  $T_2$ -Werte bestimmt werden können.





**Abbildung 3.3:** Eine Multispinechosequenz zur Messung der Relaxationszeit  $T_2$ . Sie baut auf der in Abb. 2.6 gezeigten Spinechosequenz auf. Durch die wiederholten  $180^\circ$ -Pulse entstehen immer wieder Spinechos, die jedoch unterschiedlich  $T_2$ -gewichtet sind.

Bei diesen Messungen wurden  $NI = 14$  Echos mit einem Echoabstand von  $TE = 7,0\text{ ms}$  aufgenommen. Die Matrixgröße betrug  $256 \times 256$  Pixel, was bei einem FoV von  $20 \times 20\text{ mm}^2$  eine In-Plane-Auflösung von  $0,78 \times 0,78\text{ }\mu\text{m}^2$  ergibt. Um ein für die Fits ausreichendes Signal-zu-Rausch-Verhältnis zu erreichen wurde mit einer Schichtdicke von  $1\text{ mm}$  und mit 2 Mittelungen gearbeitet. Mit  $TR = 1,4\text{ s}$  betrug die Gesamtmessdauer für eine  $T_2$ -Karte ca. 12 Minuten.

### Rekonstruktion

Analog zur Rekonstruktion der  $T_1$ -Karten wurde auch hier nach dem Einlesen der Daten die Auflösung im Bildraum durch Zerofilling erhöht. Anschließend wurden durch einen Fit in jedem Pixel die Daten der  $NI = 14$  Echos an die zu erwartende monoexponentielle Funktion  $S(t) = S_0 \cdot e^{-\frac{t}{T_2}}$  angepasst und somit Karten der  $T_2$ -Relaxationszeiten berechnet.

### 3.4.3 $T_2^*$ -Bildgebung

#### Motivation

Zur Untersuchung der Muskelfaserstruktur des Myokards wird konventionell die Diffusionbildgebung oder Diffusionstensorbildgebung herangezogen (siehe auch Kap. 3.4.4). Diese Technik ist aber zeitaufwendig und bei bewegten Objekten kaum realisierbar. In [49, 50, 51] wurde bereits gezeigt, dass auch die  $T_2^*$ -Bildgebung dazu genutzt werden kann, Mikrostrukturen des Myokards zu visualisieren.

In Kap. 2.3.2 wurde der Aufbau des Herzmuskels aus diskreten Muskelschichten beschrieben, die einen komplexen Faserverlauf aufweisen. Zwischen diesen Muskelschichten befinden sich unterschiedlich große Extrazellulärbereiche (siehe Abb. 2.8), die dem Herzmuskel eine sehr heterogene Suszeptibilitätsverteilung bescheren, die wiederum in lokalen Magnetfeldinhomogenitäten resultiert. Genau das bildet sich im Relaxationsparameter  $T_2^*$  ab (siehe Grundlagen in Kap. 2.1.2), weshalb die  $T_2^*$ -Bildgebung direkt Informationen über die untersuchte biologische Mikrostruktur liefern kann. Interessant sind in diesem Zusammenhang vor allem zwei Fragestellungen: Reicht die hier verwendete Auflösung aus, um Faserverläufe mit  $T_2^*$ -Karten darzustellen? Und unterscheiden sich die Verteilungen des Parameters  $T_2^*$  in den unterschiedlichen Zonen des Infarktareals?

#### Theoretische Grundlagen

Materie, die sich in einem Magnetfeld befindet, wird selbst magnetisiert. Wie stark ein Material magnetisiert werden kann, wird durch die *magnetische Suszeptibilität*  $\chi$  ausgedrückt. Insbesondere in Systemen mit heterogener magnetischer Suszeptibilität entstehen deshalb lokale Magnetfeldinhomogenitäten, die zu Signalverlusten und Bildverzerrungen führen können. Eine Unterscheidung von *magnetischer Feldstärke*  $\mathbf{H}$  und *magnetischer Flußdichte*  $\mathbf{B}$  ermöglicht es, den Einfluss der Magnetisierung auf das Magnetfeld zu berücksichtigen. Entsprechend der klassischen Elektrodynamik induziert ein äußeres Magnetfeld  $\mathbf{H}$  eine Magnetisierung

$$\mathbf{M} = \chi \cdot \mathbf{H} . \quad (3.4)$$

In einem Material mit einer magnetischen Suszeptibilität  $\chi$  ergibt sich damit ein effektives Magnetfeld, das durch die *magnetische Flußdichte*  $\mathbf{B}$  beschrieben wird

und sich aus der Magnetisierung  $\mathbf{M}$  und Feldstärke  $\mathbf{H}$  zusammensetzt:

$$\mathbf{B} = \mu_0 \cdot (\mathbf{M} + \mathbf{H}) = \mu_0 \cdot (1 + \chi) \cdot \mathbf{H} = \mu \cdot \mathbf{H} . \quad (3.5)$$

Mit  $\mu_0$  wird dabei die *magnetische Feldkonstante* bezeichnet. Der Term

$$\mu = \mu_0 \cdot (1 + \chi) \quad (3.6)$$

wird auch *magnetische Permeabilität* oder *magnetische Leitfähigkeit* bzw. *absolute Permeabilität* genannt und beschreibt die Durchlässigkeit eines Materials für magnetische Felder. Man unterscheidet im Wesentlichen drei Arten von Materialien:

- $\chi < 0$  (Diamagnetismus): In diesen Materialien wird das Feld abgeschwächt.
- $\chi > 0$  (Paramagnetismus): In diesen Materialien wird das Feld verstärkt.
- $\chi \gg 1$  (Ferromagnetismus): In diesen Materialien wird das Feld aufgrund der eigenen magnetischen Ordnung stark verstärkt.

An den Grenzflächen zwischen Materialien mit verschiedenen Suszeptibilitäten (beispielsweise Luft mit  $\chi \approx 0$  und Gewebe mit  $\chi < 0$ ) entstehen folglich Magnetfeldinhomogenitäten, deren Stärke proportional zur Differenz der Suszeptibilitäten ist:

$$\Delta B_0 = (\chi_1 - \chi_2) \cdot B_0 = \Delta\chi \cdot B_0 . \quad (3.7)$$

In einer Gradientenechosequenz führen solche Suszeptibilitätsdifferenzen zu erhöhter Phasendispersion der Transversalmagnetisierung und somit zu einem echozeitabhängigen Signalverlust. Unter Vernachlässigung von Diffusionseffekten lässt sich dieser Signalverlust beschreiben, indem man die Phasenfaktoren  $e^{-i \cdot \phi_n}$  räumlich über das Voxelvolumen mittelt [17, 48]:

$$S_\chi(TE) = S_0 \cdot \langle e^{-i \cdot \phi_n} \rangle = S_0 \cdot \langle e^{-i \cdot \gamma \cdot B_{\text{int}} \cdot TE} \rangle . \quad (3.8)$$

$S_0$  bezeichnet hierbei die Signalintensität zum Zeitpunkt  $t = 0$ ,  $B_{\text{int}}$  das interne Magnetfeld, welches durch die Suszeptibilitätsverteilung beeinflusst ist und  $\phi_n$  die entsprechende Phasenverschiebung in diesem Feld bei der Echozeit  $TE$ . Kennt man die magnetische Feldverteilung  $\rho(B_{\text{int}})$  eines Voxels, so lässt sich das zeitliche

Signalverhalten ähnlich wie in Gl. 2.24 berechnen:

$$S_\chi(t) = S_0 \cdot \int_{-\infty}^{+\infty} dB_{\text{int}} \rho(B_{\text{int}}) \cdot e^{-i \cdot \gamma \cdot B_{\text{int}} \cdot t} . \quad (3.9)$$

Man sieht, dass das zeitliche Signalverhalten durch die Fouriertransformierte der Feldverteilung  $\rho(B_{\text{int}})$  gegeben ist. Im Allgemeinen ist  $\rho(B_{\text{int}})$  jedoch nicht bekannt, der Signal-Zeitverlauf lässt sich nur näherungsweise beschreiben.

Zur Charakterisierung von biologischem Gewebe wird häufig ein Netzwerk kleiner Kapillargefäße als Modell angesetzt, es kann durch eine zufällige Anordnung von Punktdipolen genähert werden. Die exakte Feldverteilung lässt sich dabei mit einer Lorentzkurve mit der Halbwertsbreite  $\Delta B$  beschreiben [91]:

$$\rho(B_{\text{int}}) = \frac{\Delta B}{2\pi} \cdot \frac{1}{\left(\frac{\Delta B}{2}\right)^2 + B_{\text{int}}^2} . \quad (3.10)$$

In Gl. 3.9 eingesetzt ergibt sich daraus

$$S_\chi(t) = S_0 \cdot \frac{\Delta B}{2\pi} \int_{-\infty}^{+\infty} dB_{\text{int}} \frac{1}{\left(\frac{\Delta B}{2}\right)^2 + B_{\text{int}}^2} \cdot e^{-i \cdot \gamma \cdot B_{\text{int}} \cdot t} = S_0 \cdot e^{\gamma \cdot \frac{\Delta B}{2} \cdot t} . \quad (3.11)$$

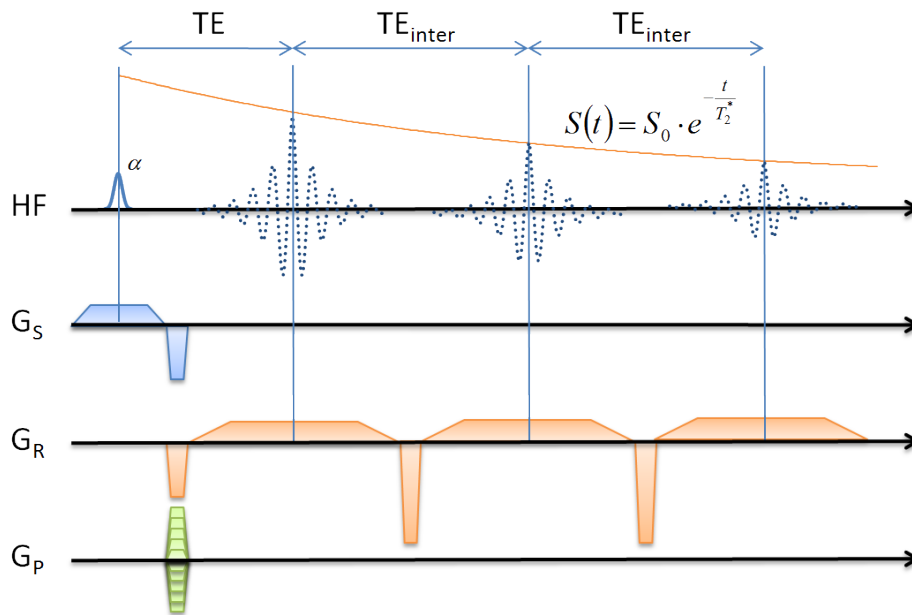
Für diesen Spezialfall einer lorentzförmigen Feldverteilung ergibt sich also ein exponentieller Signalabfall, und man kann ein  $T'_2$  angeben, das durch die Halbwertsbreite der Verteilungsfunktion bestimmt ist:

$$\frac{1}{T'_2} = \gamma \frac{\Delta B}{2} . \quad (3.12)$$

Beschreibt  $\Delta B$  die Inhomogenität über das Voxelvolumen, so ist die  $T'_2$ -Relaxation durch  $\frac{\Delta B}{2}$  und somit über die Varianz  $\sigma_B$  der Feldverteilung  $\rho(B_{\text{int}})$  gegeben. Nach Gl. 2.26 und 2.27 kann das gemessene Signal dann exponentiell gefittet werden und man erhält die Relaxationszeitkonstante  $T_2^*$ .

## Sequenz

Die gebräuchlichste und auch hier verwendete Methode zur Charakterisierung der  $T_2^*$ -Relaxationszeit ist die Multigradiente-echosequenz (Abb. 3.4). Sie baut auf der in Kap. 2.2.5 vor- und in Abb. 2.5 dargestellten Gradientenechosequenz auf. Nach einer HF-Anregung mit einem  $\alpha$ -Puls werden  $NI$  Echos mit unterschiedli-



**Abbildung 3.4:** Eine Multigradientechosequenz zur Messung der Relaxationszeit  $T_2^*$ . Sie baut auf der in Abb. 2.5 gezeigten Gradientenechosequenz auf. Der alternierende Readgradient  $G_R$  ist so geschaltet, dass mehrere Gradientenechos mit unterschiedlicher  $T_2^*$ -Wichtung entstehen.

cher Echozeit  $TE_n = TE + (n - 1) \cdot TE_{\text{inter}}$  akquiriert. Die Echos werden durch einen alternierenden Read-Gradienten  $G_R$  erzeugt, der die Spins zuerst dephasiert, sie dann zu einem ersten Echo rephasiert, sie anschließend wieder de- und dann wieder rephasiert usw. Da nur die Echos mit einem positiven Lesegradienten aufgenommen werden, kann der Rephasierungsgradient mit der maximal verfügbaren Gradientenstärke geschaltet werden (für die Rephasierung ist nur die Gradientenfläche entscheidend), was die Interechozeit  $TE_{\text{inter}}$  verkürzt und die Akquisition von mehr Echos ermöglicht.

Es wurden  $NI = 16$  Echos gemessen, das erste mit einer Echozeit von  $TE = 2,05$  ms, alle weiteren mit einer Interechozeit von  $TE_{\text{inter}} = 3,36$  ms. Durch eine Matrixgröße von  $256 \times 256$  Pixel bei einem FoV von  $20 \times 20$  mm<sup>2</sup> ergibt sich eine In-Plane-Auflösung von  $0,78 \times 0,78$  µm<sup>2</sup>, die Schichtdicke betrug 0,25 mm. Bei einem  $TR = 100$  ms und einer 32-fachen Mittelung ergab sich eine Gesamtmessdauer von ca. 14 Minuten für die  $T_2^*$ -Karten.

## Rekonstruktion

Nach dem Einlesen wurde ein Zerofilling durchgeführt, um die Auflösung im Bildraum zu erhöhen. Durch einen Fit wurden in jedem Pixel die Daten der  $NI = 16$  Echos an die zu erwartende monoexponentielle Funktion  $S(t) = S_0 \cdot e^{-\frac{t}{T_2^*}}$  angepasst und somit Karten der  $T_2^*$ -Relaxationszeiten berechnet.

### 3.4.4 Diffusionstensorbildung

#### Motivation

Der Nutzen der Diffusionsbildgebung hängt ganz vom untersuchten Objekt ab. Diffusionsbildgebung an z.B. freiem Wasser ist unspektakulär: Man kann zwar die Diffusionskonstante messen, die jedoch in alle Richtungen identisch (*isotrope Diffusion*) und auch nicht eingeschränkt (*freie Diffusion*) ist. In biologischem Gewebe ist die Lage ungleich komplizierter, dafür auch interessanter: Gewebespezifische Mikrostrukturen bilden Barrieren für die Diffusionsprozesse, was zu einer richtungsabhängigen (*anisotrope Diffusion*) und eingeschränkten (*eingeschränkte Diffusion*) Beweglichkeit der Moleküle führt. Entlang gerichteter Strukturen können sich die Moleküle relativ ungehindert bewegen, wogegen ihre Beweglichkeit senkrecht dazu oft eingeschränkt ist. Dadurch entsteht eine Vorzugsrichtung der Diffusion, die entlang dieser Mikrostrukturen verläuft. Diffusion in biologischen Systemen kann in der MR-Bildgebung somit genutzt werden, um einen Bildkontrast mit hohem Informationsgehalt über die biologische Mikrostruktur zu erhalten.

Wie bedeutsam die Diffusionsbildgebung für die medizinische Diagnostik ist, wurde schon früh erkannt [58]. Heute spielt sie, wie oben bereits erwähnt, bei der Diagnose der akuten cerebralen Ischämie eine zentrale Rolle [108]. In der Hirnforschung kann die Verlaufsrichtung von Nervenfasern visualisiert werden, weil sich Wassermoleküle entlang von Nervenfasern fast ungehindert bewegen können, die Bewegung senkrecht dazu aber durch relativ undurchlässige Myelinschichten verhindert wird. Insbesondere auch im Herzmuskel führt der Faserverlauf (siehe Kap. 2.3.2) zu einer Vorzugsrichtung der Diffusion. Es gibt zahlreiche Studien, die belegen, dass die Faserorientierung im Herzmuskelgewebe durch Diffusionsbildgebung abgebildet werden kann [16, 28, 40, 42, 82]. Darüber hinaus wurde mehrmals gezeigt, dass die so abgebildete Faserorientierung auch einer histologi-

schen Überprüfung standhält [38, 41, 85].

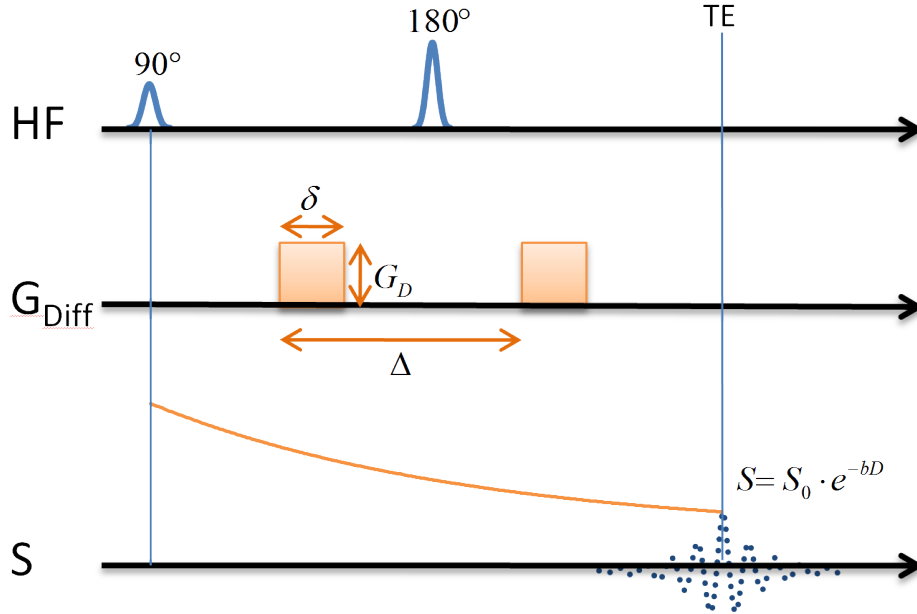
In dieser Studie soll das Potential der hochaufgelösten Diffusionstensorbildung hinsichtlich der Infarktcharakterisierung im Vergleich zu anderen MR-Parametern untersucht werden.

### Theoretische Grundlagen

Wie in Kap. 2.1.4 bereits eingeführt, ändert sich aufgrund einer statistischen thermischen Bewegung der Moleküle die räumliche Position der Spins ständig. Bei freier und isotroper Diffusion ist der Zusammenhang zwischen dem mittleren Verschiebungsquadrat  $\langle x^2 \rangle$  und der Diffusionskonstanten  $D$  durch die Einstein-Beziehung (Gl. 2.38) gegeben. Die Diffusionskonstante beträgt für Wasser bei Zimmertemperatur ca.  $D = 2 \cdot 10^{-3} \frac{\text{mm}^2}{\text{s}}$ , was bei einer Diffusionszeit von beispielsweise 10 ms einer mittleren Diffusionsstrecke von 11  $\mu\text{m}$  entspricht. Da die Bewegung statistisch ist, ist sie nicht-reversibel und führt in der NMR-Bildgebung zwangsläufig zu einem zusätzlichen Verlust an transversaler Kohärenz und somit zu einem zusätzlichen Signalverlust. Schon 1950 beobachtete Hahn bei der Entdeckung des Spinechos eine Abschwächung der Echoamplitude durch Diffusion [34]. 1956 beschrieb Torry dann durch eine Erweiterung der Bloch-Gleichungen (Gl. 2.28) analytisch den Einfluss der Diffusion auf die Magnetisierung (Gl. 2.39) [96]. Im Jahr 1965 wurde von Stejskal und Tanner darauf aufbauend das *Pulsed-Gradient-Spin-Echo-Experiment* (PGSE) zur Bestimmung der Diffusionskonstanten entwickelt und mathematisch beschrieben [90]. Die Sequenz entspricht im Wesentlichen einer normalen Spinechosequenz (siehe Abb. 2.6), bei der allerdings vor und nach dem  $180^\circ$ -Puls jeweils ein Gradientenpuls geschaltet wird. Die beiden Gradientenpulse besitzen identische Dauer  $\delta$  und identische Stärke  $G_D$ , ihr zeitlicher Abstand beträgt  $\Delta$ , was der Diffusionszeit entspricht (siehe Abb. 3.5). Durch den ersten Gradientenpuls erhalten die Spins am Ort  $x_1$  eine ortsabhängige Phasenverschiebung  $\phi_1$ :

$$\phi_1 = \gamma \int_0^\delta dt G_D \cdot x_1 = \gamma \cdot G_D \cdot x_1 \cdot \delta . \quad (3.13)$$

Dabei wurde ohne Beschränkung der Allgemeinheit angenommen, dass der Diffusionsgradient entlang der  $x$ -Achse anliegt, dass die Position des Spins während des Anliegens des Gradientes konstant ist und dass sich auch die Gradienten-



**Abbildung 3.5:** PGSE-Sequenz: Die Diffusionswichtung  $S = S_0 \cdot e^{-bD}$  im PGSE-Experiment wird durch das Schalten zweier Diffusionsgradienten (symmetrisch vor und nach dem  $180^\circ$ -Refokussierungspuls) der Stärke  $G_D$  und der Dauer  $\delta$  mit zeitlichem Abstand  $\Delta$  erzeugt.

tenstärke zeitlich nicht ändert. Durch den anschließenden  $180^\circ$ -Refokussierungspuls wird die positive Phasenverschiebung  $+\phi_1$  zur negativen Phasenverschiebung  $-\phi_1$  invertiert. Der zweite Diffusionsgradient erzeugt nun eine Phasenverschiebung  $\phi_2$ , die von der Position  $x_2$  des betrachteten Spins während des Gradienten abhängt:

$$\phi_2 = \gamma \int_{\Delta}^{\Delta+\delta} dt G_D \cdot x_2 = \gamma \cdot G_D \cdot x_2 \cdot \delta . \quad (3.14)$$

Als resultierende Phasenverschiebung für diesen Spin erhält man somit

$$\Delta\phi = \phi_2 - \phi_1 = \gamma \cdot G_D \cdot (x_2 - x_1) \cdot \delta = \gamma \cdot G_D \cdot \Delta x \cdot \delta . \quad (3.15)$$

Bei stationären Spins ( $\Delta x = 0$ ) führt das bipolare Diffusionsgradientenpaar somit zu keiner zusätzlichen Dephasierung  $\Delta\phi$ , diffundierende Spins ( $\Delta x > 0$ ) dagegen erhalten eine resultierende Dephasierung  $\Delta\phi > 0$ , die von der während der Zeit  $\Delta$  zurückgelegten Strecke  $\Delta x$  abhängig ist. Da sich das Signal in einem Voxel



aus der Vektorsumme der einzelnen Spins in diesem Voxel zusammensetzt, resultiert aus der diffusionsabhängigen Phasenverschiebung der einzelnen Spins  $k$  ein Kohärenzverlust, der wiederum zu einer Signalabschwächung führt:

$$S = S_0 \cdot \sum_k e^{i \cdot \Delta \phi_k} . \quad (3.16)$$

Daraus lässt sich die resultierende Signalabschwächung eines PGSE-Experiments berechnen. Man erhält den Ausdruck

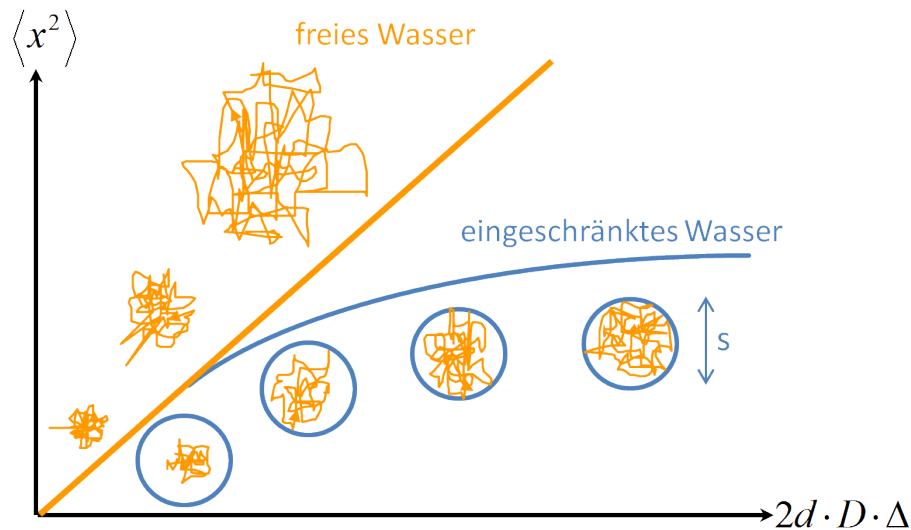
$$S(b) = S_0 \cdot e^{-b \cdot D} , \quad (3.17)$$

wobei der sog. *b-Wert* die Stärke der Diffusionsabschwächung des Signals und somit der Diffusionswichtung des PGSE-Experiments angibt. Er hängt lediglich von den Eigenschaften des bipolaren Diffusionsgradientenpaares ab und ist unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Dauer des Diffusionsgradienten  $\delta$  gegenüber der Diffusionszeit  $\Delta$  nicht vernachlässigbar ist [90], gegeben als

$$b = \gamma^2 G_D^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) . \quad (3.18)$$

**Freie und eingeschränkte Diffusion:** Wird ein Molekül in seinem Diffusionsprozess nicht behindert, so kann es gemäß Gl. 2.38 frei diffundieren, d.h. das mittlere Verschiebungsquadrat  $\langle x^2 \rangle$  ist proportional zur Diffusionszeit (siehe Abb. 3.6, oberer Teil).

Biologisches Gewebe besitzt allerdings mikroskopische Strukturen, die den Diffusionsprozess einschränken. Sobald die Verschiebung  $\sqrt{\langle x^2 \rangle}$  (mittlere Diffusionsstrecke) in die Größenordnung der Gewebestrukturen  $s$  kommt, ist die Diffusion nicht mehr frei, sondern eingeschränkt. Der lineare Zusammenhang zwischen mittlerem Verschiebungsquadrat und Diffusionszeit ist nicht mehr gegeben (Abb. 3.6, unterer Teil). Die Diffusionskonstante, die man im Falle von eingeschränkter Diffusion misst, zeigt eine deutliche Abhängigkeit von der mikroskopischen Struktur des untersuchten Gewebes und von der gewählten Diffusionszeit  $\Delta$ . Für den Fall  $\Delta \rightarrow 0$  wird die gemessene Diffusionskonstante die wahre Diffusionskonstante abbilden, während für  $\Delta \rightarrow \infty$  nur eine scheinbare Diffusionskonstante gemessen wird, die mit  $D_{ADC}$  oder einfach nur  $ADC$  bezeichnet wird (*Apparent Diffusion Coefficient*), wobei  $D_{ADC} < D$  ist. Variiert man die Diffusi-

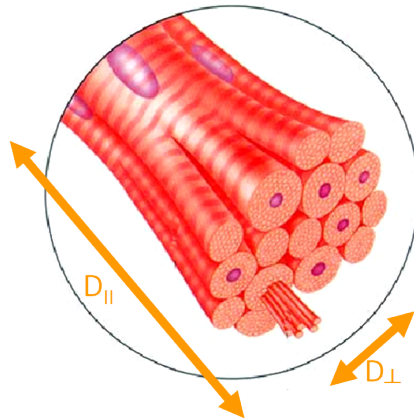


**Abbildung 3.6:** Das mittlere Verschiebungsquadrat  $\langle x^2 \rangle$  in Abhängigkeit von der Diffusionszeit  $\Delta$ . Bei freier Diffusion ergibt sich nach Gl. 2.38 ein linearer Zusammenhang, der jedoch nicht mehr gilt, sobald die Verschiebung  $\sqrt{\langle x^2 \rangle}$  in die Größenordnung der Gewebestrukturen  $s$  kommt (eingeschränkte Diffusion). Grafik aus [44].

onszeit  $\Delta$ , so kann man Rückschlüsse auf die biologische Gewebestruktur ziehen, wobei berücksichtigt werden muss, dass der Diffusionsprozess auch durch die Art der Beschränkung (durchlässige bzw. undurchlässige Barrieren) beeinflusst wird.

**Isotrope und anisotrope Diffusion:** Mit isotroper Diffusion beschreibt man Diffusion, die in alle Raumrichtungen gleich frei oder gleich eingeschränkt ist. Gilt dies nicht, so spricht man von anisotroper Diffusion. Gerade in biologischen Systemen liegen mikroskopische Strukturen und Diffusionsbarrieren vor, die gerichtet, also asymmetrisch sind, was zu einer Anisotropie der Diffusion führt.

Wie in Kap. 2.3.2 beschrieben, besitzt der Herzmuskel eine ausgeprägte Faserstruktur (siehe Abb. 2.8). Einzelne Muskelfasern sind der Länge nach zu Bündeln zusammengefasst, daher ist die Ausdehnung in Längsrichtung viel größer als ihr Durchmesser. Nimmt man beispielsweise eine Diffusionszeit von  $\Delta = 20 \text{ ms}$  und einen Diffusionskoeffizienten von  $D = 3 \cdot 10^{-3} \frac{\text{mm}^2}{\text{s}}$  bei Körpertemperatur an, so ergibt sich für freies Wasser eine mittlere Diffusionsstrecke von ca.  $19 \mu\text{m}$ . Senkrecht zur Faserrichtung stoßen die Wassermoleküle somit auf strukturelle Diffusions-



**Abbildung 3.7:** Anisotrope Diffusion in Muskelfaserbündeln. Die Diffusion parallel zu den Faserstrukturen ist relativ ungehindert ( $D_{\parallel}$ ), während die Diffusion senkrecht dazu eingeschränkt ist ( $D_{\perp}$ ).

barrieren, die zu einer Abschwächung des Diffusionseffektes in dieser Richtung führen, wogegen die Diffusion entlang der Faserhaupttrichtung nahezu uneingeschränkt stattfinden kann (siehe Abb. 3.7). Da in einem Muskelfaserbündel bzw. einer Muskelfaserschicht viele gleich orientierte Muskelfasern zusammengefasst sind, wächst sich dieser mikroskopische Effekt zu einem makroskopischen Effekt aus, der auch mit einem NMR-Bildgebungsexperiment gemessen werden kann, dessen räumliche Auflösung üblicherweise deutlich geringer ist als der Durchmesser einer Muskelfaser.

Bisher wurde nur von einem skalaren Diffusionskoeffizienten und einem skalaren  $b$ -Wert gesprochen. Im Falle anisotroper Diffusion braucht man zur Beschreibung jedoch Tensoren. Wir führen also den Diffusionstensor  $\underline{\underline{D}}$  mit den Tensorelementen  $D_{ij}$  ein [3, 4, 18]:

$$\underline{\underline{D}} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}. \quad (3.19)$$

Beachtet man dies in der Gleichung für die Signalabschwächung (Gl. 3.17), so wird diese zu

$$S(\underline{b}) = S_0 \cdot \exp \left( - \sum_{i,j} b_{ij} \cdot D_{ij} \right), \quad (3.20)$$

wobei  $b_{ij}$  nun die Elemente der  $b$ -Matrix  $\underline{b}$  darstellen, die den bisher skalaren  $b$ -Wert ersetzt. Da nicht unterscheidbar ist, ob die Diffusion entlang einer Richtung in die positive oder negative Richtung stattfindet, muss der Diffusionstensor  $\underline{D}$  symmetrisch sein, d.h. er hat nur sechs unabhängige Komponenten ( $D_{ij} = D_{ji}$ ) [3, 71, 72, 89]. Für isotrope Diffusion gilt  $D_{ij} = \delta_{ij} \cdot D$ . Die  $b$ -Matrix ist ebenfalls symmetrisch, was weiter unten in Gl. 3.24 gezeigt wird. Sind alle Einträge der  $b$ -Matrix ungleich Null, dann wird gleichzeitig eine Signalabschwächung für alle Komponenten des Diffusionstensors gemessen, und Gl. 3.20 wird zu

$$S(\underline{b}) = S_0 \cdot \exp(-b_{xx}D_{xx} - b_{yy}D_{yy} - b_{zz}D_{zz} - 2b_{xy}D_{xy} - 2b_{xz}D_{xz} - 2b_{yz}D_{yz}) . \quad (3.21)$$

Diese Gleichung besitzt sieben Unbekannte: Die sechs unabhängigen Elemente des Diffusionstensors  $D_{ij}$  und das nicht abgeschwächte Signal  $S_0$ . Um alle Elemente des Diffusionstensors  $D_{ij}$  eindeutig bestimmen zu können, müssen also mindestens sieben Messungen mit unterschiedlichen Richtungen durchgeführt werden, z.B.:

$$\left. \begin{aligned} \mathbf{G}_0 &= \mathbf{0} \\ \mathbf{G}_i &= G \cdot \mathbf{e}_i \\ \mathbf{G}_{ij} &= \frac{G}{\sqrt{2}} \cdot (\mathbf{e}_i + \mathbf{e}_j) \end{aligned} \right\} \text{ mit } i, j \in \{x, y, z\} \text{ und } i \neq j . \quad (3.22)$$

Zur Berechnung der  $b$ -Matrix müssen aber nicht nur die bipolaren Diffusionsgradienten, sondern auch alle Bildgebungsgradienten mit berücksichtigt werden, auch sie erzeugen eine Signalabschwächung durch Diffusion. Dann wird die  $b$ -Matrix ganz allgemein wie folgt berechnet:

$$\underline{b} = \int_0^{TE} dt \mathbf{k}(t)^T \cdot \mathbf{k}(t) = \begin{pmatrix} b_{xx} & b_{xy} & b_{xz} \\ b_{yx} & b_{yy} & b_{yz} \\ b_{zx} & b_{zy} & b_{zz} \end{pmatrix} . \quad (3.23)$$

Dabei bezeichnet  $\mathbf{k}$  den  $k$ -Vektor, der das zeitliche Integral über den Gradienten-

vektor  $\mathbf{G}$  beschreibt (siehe Gl. 2.53). Anhand Gl. 3.23 sieht man, dass auch die  $b$ -Matrix symmetrisch ist, denn es gilt:

$$\int dt k_i \cdot k_j = \int dt k_j \cdot k_i \Rightarrow b_{ij} = b_{ji} . \quad (3.24)$$

Da der im Gradienten-Referenzsystem gemessene Diffusionstensor  $\underline{\underline{D}}$  eine reele und symmetrische Matrix ist, kann sie durch eine Hauptachsentransformation in ein körpereigenes Koordinatensystem überführt (und dabei diagonalisiert) werden [4]:

$$\underline{\underline{E}}^T \cdot \underline{\underline{D}} \cdot \underline{\underline{E}} = \underline{\underline{\Lambda}} . \quad (3.25)$$

Die Diagonalelemente von  $\underline{\underline{\Lambda}}$  werden als  $\lambda_i$  bezeichnet, sie sind die Eigenwerte des Diffusionstensors  $\underline{\underline{D}}$ , die Spalten von  $\underline{\underline{E}}$  die dazugehörigen normierten Eigenvektoren.

Zur Darstellung der sechs Tensorelemente können sehr verschiedene Wege gewählt werden [53]. Zum einen kann man den Tensor an sich dreidimensional darstellen, z.B. als Diffusionsellipsoid, dessen Hauptachsen durch die Eigenvektoren festgelegt und deren Länge durch die zugehörigen Eigenwerte bestimmt werden (Abb. 3.8). Für sehr kleine Auflösungen kann man in jedem Pixel ein solches Ellipsoid (oder einen Zylinder oder ähnliches) zeichnen. Der zum größten Eigenwert gehörende Eigenvektor (Haupteigenvektor) zeigt die Hauptdiffusionsrichtung an und liefert somit strukturelle Information über das untersuchte Objekt, z.B. über die Verlaufsstrukturen von Nervenfasern oder Muskelzellen. Eine etwas übersichtlichere Darstellung (wobei übersichtlicher in der Regel auch weniger informativ bedeutet) erhält man, wenn man den mit dem zugehörigen Eigenwert skalierten Haupteigenvektor auf die zweidimensionale Bildebene projiziert; so können Faserverläufe in der Ebene gut dargestellt werden.

Am einfachsten gestaltet sich die Darstellung von skalaren Größen als Grau- oder Farbwert [2, 75, 99, 110]. Die mittlere Diffusion  $\bar{D}$  oder der  $ADC$ , berechnet aus der Spur des Tensors  $\underline{\underline{D}}$  ist beispielsweise eine skalare Größe, die invariant ist hinsichtlich der Orientierung des Gradienten-Referenzsystems in Bezug auf das körpereigene Koordinatensystem:

$$ADC = \bar{D} = \frac{1}{3} \text{Sp}(\underline{\underline{D}}) = \frac{1}{3} \sum_i D_{ii} . \quad (3.26)$$

Um auch bei der Spurdarstellung strukturelle Information mit abzubilden, kann eine farbkodierte Spur verwendet werden [43]. Dabei wird jedem Spurelement  $D_{ii}$  jeweils eine Farbe des RGB-Farbsystems<sup>6</sup> zugeordnet und die drei Farben in jedem Pixel summiert. Die Darstellung ist nicht rotationsinvariant, liefert aber dennoch gleichzeitig Informationen über Richtung und Anisotropie der Diffusion in jedem Pixel.

Ein weiterer skalarer Parameter ist die *Fraktionelle Anisotropie* (FA):

$$FA = \sqrt{\frac{3 \sum_i (\lambda_i - \bar{\lambda})^2}{2 \sum_i \lambda_i^2}} \quad \text{mit} \quad \bar{\lambda} = \frac{1}{3} \sum_i \lambda_i . \quad (3.27)$$

Für isotrope Diffusion ( $\lambda_i = 1/3$ ) ist  $FA = 0$ , für maximal anisotrope Diffusion (z.B.  $\lambda_1 = 1, \lambda_2 = \lambda_3 = 0$ ) ist  $FA = 1$ . Sie basiert auf der normalisierten Varianz der Eigenwerte und ist ein Indikator für die „Form“ des Diffusionstensors im entsprechenden Voxel.

Weitere interessante skalare Parameter zur Klassifizierung anisotroper Diffusion sind die *sphärische, lineare und planare Anisotropie*:

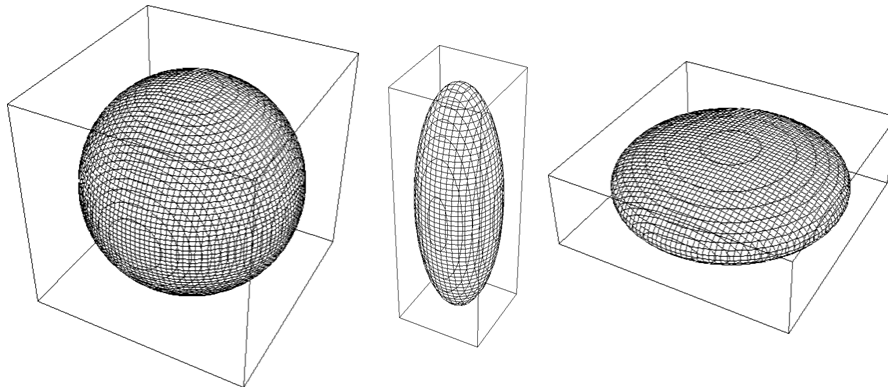
$$\begin{aligned} c_s &= \frac{1}{\sum_i \lambda_i} (3\lambda_3) \\ c_l &= \frac{1}{\sum_i \lambda_i} (\lambda_1 - \lambda_2) \\ c_p &= \frac{1}{\sum_i \lambda_i} (2(\lambda_2 - \lambda_3)) \end{aligned} \quad (3.28)$$

Die drei Parameter sind in Abb. 3.8 dargestellt, und ihre mathematische Form wird klar, wenn man beachtet, dass für die drei Eigenwerte  $\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$  gilt. Die Parameter sind so konstruiert, dass  $c_s + c_l + c_p = 1$  gilt. Sie beschreiben, welche Form die Anisotropie annimmt: Die sphärische Anisotropie gibt den Anteil der isotropen Diffusion, die lineare beschreibt Diffusion, die entlang einer Achse stattfindet, und die planare gibt die Diffusion in einer Ebene wieder.

Darüber hinaus gibt es noch weitere skalare Parameter, um die Anisotropie zu beschreiben. Der Vollständigkeit halber seien hier noch die *Relative Anisotropie* RA und das *Volumenverhältnis* VR („volume ratio“) erwähnt:

$$RA = \sqrt{\frac{\sum_i (\lambda_i - \bar{\lambda})^2}{3\bar{\lambda}}} , \quad VR = \frac{\prod_i \lambda_i}{\bar{\lambda}^3} . \quad (3.29)$$

<sup>6</sup> Das RGB-System ist ein dreidimensionales Farbsystem, welches alle wahrnehmbaren Farben durch die Koordinaten *rot*, *grün* und *blau* beschreibt.

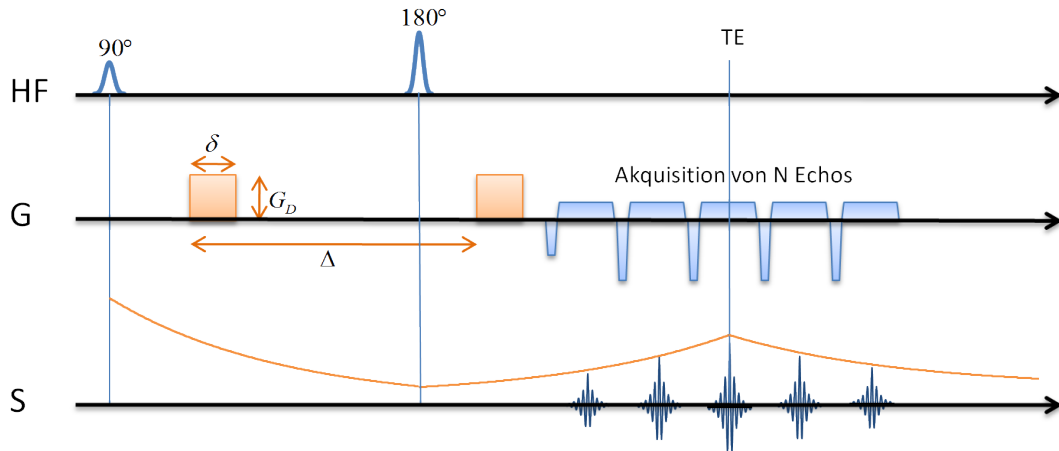


**Abbildung 3.8:** Die Anisotropiekoeffizienten  $c_s$ ,  $c_l$  und  $c_p$ . Links ist das Diffusionsellipsoid für sphärische Anisotropie  $c_s$  dargestellt, in der Mitte das für lineare Anisotropie  $c_l$  und rechts das für planare Anisotropie  $c_p$ .

### Sequenz

Um den Herzmuskel umfassend charakterisieren zu können, ist die Aufnahme eines ganzen Diffusionstensors nötig, d.h. es müssen mindestens sieben Diffusionsrichtungen gemessen werden. Um alle interessanten NMR-Parameter innerhalb der physiologischen 90 Minuten des isolierten und perfundierten Herzens aufnehmen zu können, wurden in diesem Fall nur die mindestens nötigen sieben Richtungen gemessen. Um ein optimales SNR zu erhalten, empfiehlt es sich, die Akquisitionsbandbreite des Spinechoes möglichst niedrig zu wählen. Dies führt allerdings in der Gegenwart von Feldinhomogenitäten zu Bildartefakten. Besonders bei niedriger Lesegradientenstärke bewirken schon schwache Feldinhomogenitäten starke Suszeptibilitätsartefakte, die geometrische Verzerrungen zur Folge haben [57]. Deshalb wurde für diese Messungen eine modifizierte und SNR-effizientere Diffusionsmethode verwendet, um die Gesamtmessdauer für den Diffusionstensor zu reduzieren (Abb. 3.9) [49].

Bei dieser modifizierten PGSE-Methode wird nicht nur ein einzelnes Spinecho aufgenommen, sondern es werden weitere  $(N - 1)$  Gradientenechos symmetrisch um die Position des Spinechos herum mit höherer Bandbreite akquiriert. Die Mittelung der insgesamt  $N$  Echos führt zu einem gesteigerten SNR, auch wenn der SNR-Gewinn aufgrund der  $T_2^*$ -Wichtung der einzelnen Echos ist nicht proportional zu  $\sqrt{N}$  ist. Die zusätzliche Diffusionswichtung der einzelnen Echos durch



**Abbildung 3.9:** Ein nach [49] SNR-optimiertes PGSE-Experiment zur Diffusionstensor-Bildgebung. Es wird nicht nur das Spinecho ausgelesen, sondern zur Steigerung der SNR-Effizienz bei gleichzeitiger Vermeidung von Bildverzerrungen noch  $(N - 1)$  zusätzliche Gradientenechos um das eigentliche Spinecho herum.

die alternierenden Readout-Gradienten ist minimal, muss aber trotzdem in die Berechnung der  $b$ -Matrix mit einbezogen werden.

Im Falle des isolierten Herzens führen gewebespezifische Inhomogenitäten zu  $T_2^*$ -Zeiten, die in der Größenordnung der Akquisitionszeit liegen; somit ist die Multiechomethode hinsichtlich der Vermeidung von Bildartefakten von Vorteil [31] und wurde daher in dieser Studie eingesetzt.

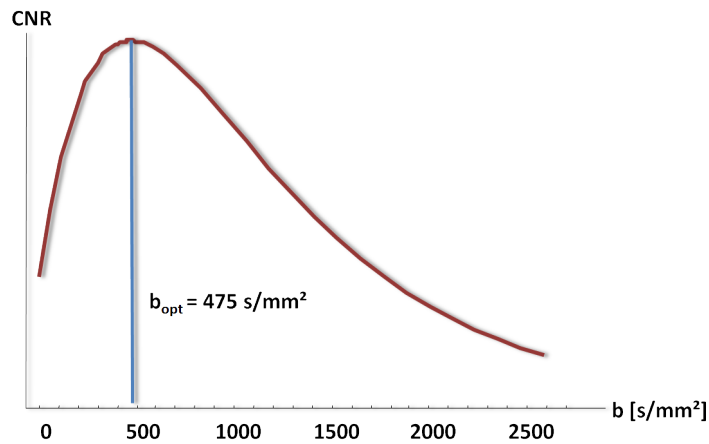
**Optimaler  $b$ -Wert:** In dieser Studie interessiert vor allem der Unterschied zwischen nicht-infarziertem, nativem (sog. *Remote-Gewebe*) und infarziertem Herzmuskelgewebe. Deshalb ist es sinnvoll, den  $b$ -Wert bei der Diffusionsmessung so einzustellen, dass ein maximaler Kontrast zwischen diesen beiden Gewebetypen erzielt wird. Dazu muss das *Kontrast-zu-Rausch-Verhältnis* ( $CNR$ ) maximiert werden:

$$CNR \propto e^{-bD_n} \cdot e^{-\frac{TE}{T_{2,n}}} - e^{-bD_i} \cdot e^{-\frac{TE}{T_{2,i}}} . \quad (3.30)$$

Die Indizes  $n$  und  $i$  stehen dabei für *nativ* und *infarziert*. Um das CNR für diese Versuche zu optimieren, müssen also schon die Diffusionskonstanten und die  $T_2$ -Relaxationszeiten der beiden Gewebetypen bekannt sein, was zu Anfang der Studie nicht der Fall war. Der initiale  $b$ -Wert wurde durch Abschätzung der



Diffusionskonstanten und  $T_2$ -Relaxationszeiten auf  $b = 545 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$  festgelegt. Nach ersten Messungen konnte der optimale  $b$ -Werte von  $b = 475 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$  berechnet werden. Da dieser noch gut in dem breiten Maximum des Bereichs für  $b_{\text{opt}}$  liegt (siehe Abb. 3.10) wurde der anfängliche geschätzte Wert aus Konsistenzgründen für die weiteren Messungen beibehalten.



**Abbildung 3.10:** Abhängigkeit des Kontrast-zu-Rausch-Verhältnisses CNR vom  $b$ -Wert. Der optimale  $b$ -Wert von in diesem Fall  $b_{\text{opt}} = 475 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$  liegt in einem breiten Maximum, welches auch leicht abweichende  $b$ -Werte toleriert.

Es wurden also sieben Diffusionsrichtungen für die Tensorberechnung gemessen, aufgenommen wurden  $N = 10$  Gradientenechos. Die Dauer der Diffusionsgradienten betrug  $\delta \approx 2$  ms, ihre Stärke war  $G_D = 60\%$  der maximal verfügbaren Gradientenstärke von  $G_{\text{max}} = 660 \frac{\text{mT}}{\text{m}}$ . Die Spins konnten  $\Delta \approx 11$  ms diffundieren, was zu dem oben genannten  $b$ -Wert von  $b = 545 \frac{\text{s}}{\text{mm}^2}$  führte. Das FoV betrug  $20 \times 20$  mm, die Matrix enthielt  $128 \times 128$  Bildpunkte, was einer In-Plane-Auflösung von  $156 \times 156 \mu\text{m}$  entspricht. Die Schichtdicke betrug 2 mm. Die Echozeit  $TE$  konnte auf 22 ms gesetzt werden; die Repetitionszeit  $TR$  wurde auf 1750 ms hochgesetzt, damit während dieser Zeit zehn verschiedenen Schichten ohne Zeitverlust gemessen werden konnten. Die Messung eines Diffusionstensors in allen Schichten dauerte ca. 26 Minuten.

### Rekonstruktion

Nach dem Einlesen wird mit den Daten ein Zerofilling durchgeführt, anschließend werden sie durch Fouriertransformation in den Bildraum überführt. Da nur sieben

Diffusionsrichtungen aufgenommen wurden, ist das System nicht überbestimmt, das Gleichungssystem 3.21 muss nicht gefittet, sondern kann einfach analytisch gelöst werden. Anschließend können auch die Eigenwerte und Eigenvektoren der Diffusionstensoren und aus ihnen die Spur des Tensors (Gl. 3.26) und die Anisotropieparameter berechnet werden (siehe Gl. 3.27 und Gl. 3.28).

Bei der Akquisition von  $N$  um das Spinecho platzierten Gradientenechos erhält man zunächst  $N$  diffusionsgewichtete Bilder, die einfach gemittelt werden können, was zu einer Verbesserung des SNR führt. Allerdings ist der SNR-Gewinn nicht wie üblich proportional zu  $\sqrt{N}$ , da die Einzelbilder eine unterschiedliche  $T_2^*$ -Wichtung aufweisen. Diese Wichtung spielt bezüglich der Auswertung der Diffusionskonstanten jedoch keine Rolle, da sie in Bildern mit unterschiedlicher Diffusionswichtung identisch ist (identische  $TE$ -Zeiten) und somit aus der Berechnung fällt.

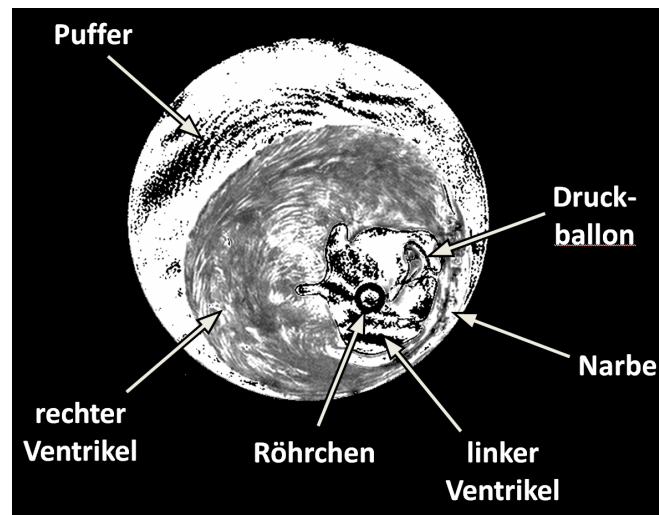
In der Regel werden Daten vor der Darstellung gefiltert. Beispielsweise verwirft man Datenpunkte, deren Signalamplitude unterhalb einer Rauschschwelle liegen oder die beim Fitten einen zu großen Fehler aufweisen. Die Filterkriterien bspw. für den Rauschfilter werden dazu oft manuell bestimmt. In Anhang A wird beschrieben, wie ein automatischer Phasenfilter verwendet werden kann, um diesen manuellen Schritt zu automatisieren. Mit diesem Filter wurden die darzustellenden Punkte ausgewählt.

## 3.5 Ergebnisse

Für die Studie wurden 9 Herzen mit akuten Infarkten (d.h. unmittelbar nach Infarzierung) und je 5 Herzen mit chronischen Infarkten 2, 8 und 12 Wochen nach der Infarzierung, die wie in Kap. 3.2 beschrieben durchgeführt wurde, untersucht. Die Zeitpunkte wurden derart gewählt, weil diese im Wesentlichen den Zeitraum für den Umbau des Herzens nach einem Infarkt bei der Ratte abbilden [1, 46, 47, 64, 65, 66, 105, 107]. In dieser Zeit findet eine Vernarbung und Revaskularisierung des infarzierten Areal sowie eine Hypertrophie im nicht-infarzierten Bereich des Myokards statt. Für die Messungen wurden die isolierten Herzen mit kardioplegischem Puffer perfundiert (siehe Kap. 3.2.2), um Bewegungsartefakte zu minimieren, ohne dadurch physiologische Informationen zu verlieren. Der Fluss betrug bei nicht-infarzierten Herzen im Schnitt 18 ml/min und sank nach

der Infarzierung auf durchschnittlich 5 ml/min im kardioplegischen Zustand ab. Das Durchschnittsgewicht der untersuchten Ratten betrug 369 g, die isolierten Herzen hatten ein Durchschnittsgewicht von 1,3 g.

Die Bilder wurden alle in der Kurzachsendarstellung aufgenommen. Die normalerweise dazu erforderliche komplexe Schichtführung<sup>7</sup> war aus technischen Gründen hier nicht möglich. Durch die manuelle Aufhängung und Positionierung des Herzens im Probenröhrchen konnte die Kurzachse, die in diesem Fall immer einer transversalen Schicht entspricht, aber leicht gefunden werden. Dabei wurde das Herz derart positioniert, dass die Kurzachse im Isozentrum des Magneten und der Empfangsspule lag. In Abb. 3.11 sind die wesentlichen Elemente eines isolierten



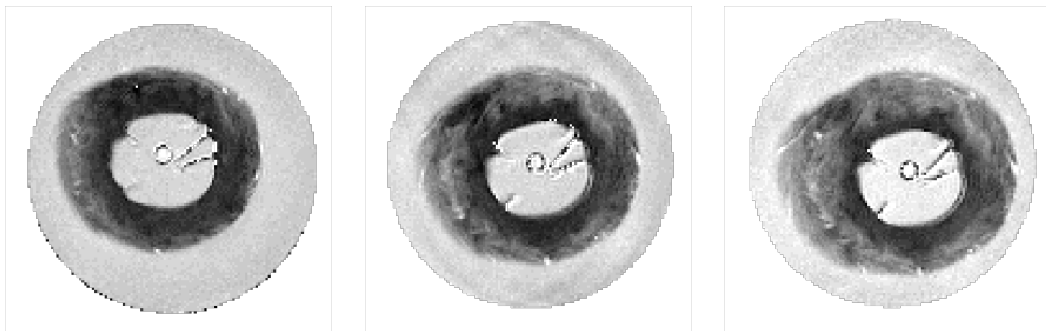
**Abbildung 3.11:** Übersicht über die Darstellung der Herzen. Beispielhaft eine  $T_2^*$ -Karte eines isolierten und perfundierten Rattenherzens im Kurzachsschnitt mit einer In-Plane-Auflösung von  $78 \times 78 \mu\text{m}$  und einer Schichtdicke von  $250 \mu\text{m}$ , aufgenommen 12 Wochen nach Infarzierung.

Herzens in der Kurzachsdarstellung gezeigt. Zu sehen ist der das Herz umgebende *Puffer*, der in seiner Funktionslosigkeit kollabierte *rechte Ventrikel*, der *linke Ventrikel* mit *Druckballon* und *Röhrchen* und daneben die in dieser Darstellung heterogene *Narbe*.

<sup>7</sup> Normalerweise wird zunächst das Bild einer sagittalen oder coronalen Schicht aufgenommen, dann dazu senkrecht ein zweites Bild, welches durch die Herzspitze und entlang des Septums verläuft. Auf diese Schicht wird dann wieder senkrecht eine Schicht gelegt, die sog. *ventrikuläre Kurzachse*. Sie liegt zentral im Herzen und bildet sowohl rechte als auch linke Herzkammer im Querschnitt ab.

### 3.5.1 Ergebnisse akuter Infarkte

Bei den Akutinfarkten wurden nach der Isolation und Präparation des Herzens (siehe Kap. 3.2.2) immer zunächst Diffusionstensormessungen durchgeführt. Je nach Stabilität des Herzens konnten zusätzlich  $T_1$ -Karten aufgenommen werden. Daraufhin wurde das Herz aus dem Scanner genommen, der Infarkt wie in Kap. 3.2.1 beschrieben gesetzt und das Herz erneut in den Scanner eingebracht. Anschließend wurden erneut Diffusionstensor- und  $T_1$ -Messungen durchgeführt.



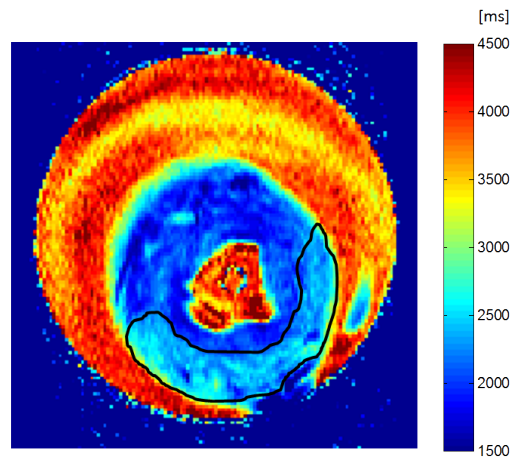
(a) Vor Infarzierung (b) 30 Min. nach Infarzierung (c) 90 Min. nach Infarzierung

**Abbildung 3.12:** Darstellung der mittleren Diffusion eines Herzens vor der Infarzierung und 30 und 90 Minuten nach der Infarzierung. Es ist deutlich ein Anschwellen des Herzens und die Zunahme des Infarktbereichs (heller) mit der Zeit erkennbar.

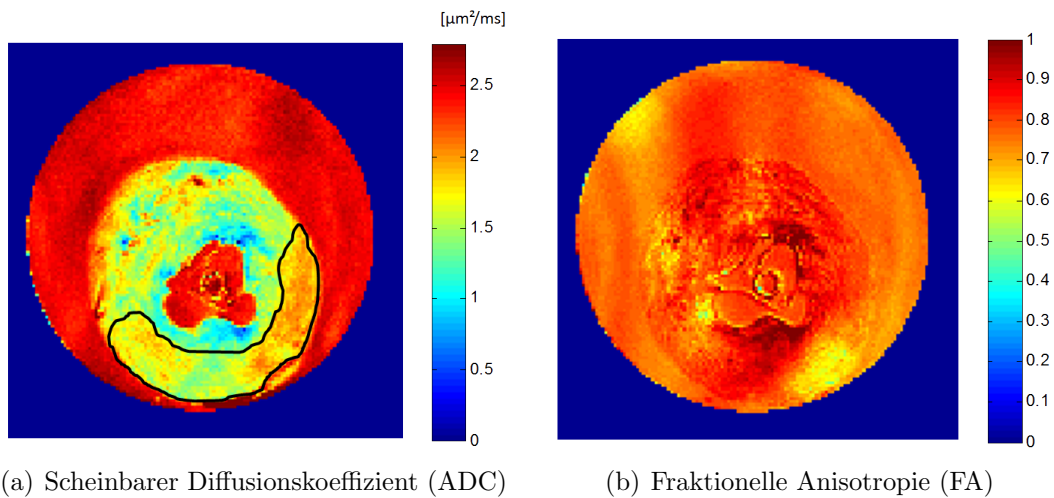
In Abb. 3.12 ist ein Herz vor der Infarzierung und 30 bzw. 90 Minuten nach der Infarzierung dargestellt, wobei ein deutliches Anschwellen des Herzens und ein Ausbreiten des infarzierten Bereichs mit der Zeit zu beobachten ist.

In Abb. 3.13 ist eine perfusionsgewichtete  $T_1$ -Karte eines Herzens 70 Minuten nach Infarzierung gezeigt. Im gesunden Gewebe verkürzen in die Schicht einfließende gesättigte Spins die gemessenen  $T_1$ -Zeiten, weswegen diese im Infarktbereich verlängert sind. Vom gleichen Herz zeigt Abb. 3.14 den scheinbaren Diffusionskoeffizient ADC (siehe Gl. 3.26) und die fraktionelle Anisotropie (FA, siehe Gl. 3.27).

Die sphärische, planare und lineare Anisotropie zeigen wie auch die fraktionelle Anisotropie keine Änderung auf dieser Zeitskala und sind deshalb hier nicht dargestellt.



**Abbildung 3.13:** Perfusionsgewichtete  $T_1$ -Karte eines groß ausgeprägten akuten Infarkts. Der Puffer zeigt  $T_1$ -Werte von  $3700 \pm 310$  ms, normales Myokardgewebe  $2000 \pm 150$  ms und das eingezeichnete perfusionsverminderte Infarktgewebe  $2380 \pm 170$  ms.



(a) Scheinbarer Diffusionskoeffizient (ADC)

(b) Fraktionelle Anisotropie (FA)

**Abbildung 3.14:** ADC und FA eines groß ausgeprägten akuten Infarkts. In den ADC-Werten (linkes Bild) ist eine Erhöhung von  $ADC = 1,44 \pm 0,21 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  im normalen Gewebe hin zu  $ADC = 1,79 \pm 0,18 \frac{\mu\text{m}^2}{\text{ms}}$  im infarzierten Bereich zu sehen. Bei der FA (rechtes Bild) ist in diesem Fall keine großflächige systematische Veränderung erkennbar.

### 3.5.2 Ergebnisse chronischer Infarkte

Das Messprotokoll bei den chronisch infarzierten Herzen konnte im Vergleich zu den akut infarzierten ausgeweitet werden, da die Infarzierung bereits Wochen vorher erfolgt war und sich die Herzen stabiler zeigten als unmittelbar nach einer Infarzierung. Das Herz wurde dem Tier entnommen und einmalig im Scanner positioniert. Das Messprotokoll bestand nach der Positionierung aus der Akquisition von Parameterkarten der Relaxationszeiten  $T_1$ ,  $T_2$  und  $T_2^*$  und aus einer Diffusionstensorsequenz zur Untersuchung der Faserstruktur im infarzierten Areal. Aus den Diffusionstensorwerten wurde der scheinbare Diffusionskoeffizient ADC bestimmt (Gl. 3.26), die fraktionelle Anisotropie FA (Gl. 3.27) und die drei Anisotropieparameter  $c_s$ ,  $c_l$  und  $c_p$  (Gl. 3.28).

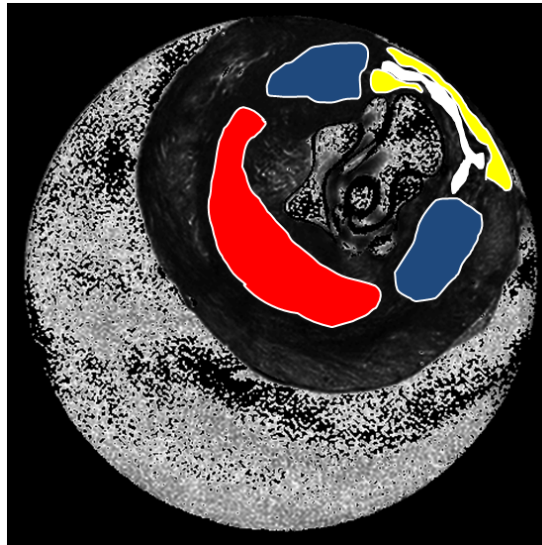
Zur Charakterisierung der chronisch infarzierten Herzen wurden in den Bildern sog. *RoIs*<sup>8</sup> gezogen (siehe Abb. 3.15):

- Nicht-infarziertes Remote-Gewebe als Referenz (in Abb. 3.15 rot).
- Die sog. „Border Zone“, also der Bereich des Herzens, der zwar nicht unmittelbar infarziert ist, der durch die benachbarte Narbe aber doch gewisse Bewegungsanomalien aufweist (in Abb. 3.15 blau).
- Gewebe im Narbenbereich (in Abb. 3.15 gelb).
- Kollageneinlagerungen in der Narbe, die die durch den Infarkt oft sehr ausgedünnte Herzwand stabilisieren (in Abb. 3.15 weiß). Im Folgenden als „zentrale Narbe“ bezeichnet.

Schon beim Ziehen der RoIs zeigte sich, dass die einzelnen Bereiche am einfachsten in den  $T_2^*$ -Karten identifiziert werden können, insbesondere weil sich nur dort die Unterscheidung der beiden Bereiche der Narbe (normale und zentrale Narbe) darstellt. Zwar geben auch andere Parameter diverse Kontraste, jedoch stellt auf den ersten Blick keiner diese so umfassend dar wie  $T_2^*$ . Außerdem wurde in [51] gezeigt, dass die Infarktgröße, die man in  $T_2^*$  diagnostiziert, mit der mittels Histologie bestimmten gut übereinstimmt.

---

<sup>8</sup> Akronym für „Regions of Interest“.



**Abbildung 3.15:** Gezogene RoIs dargestellt über einer  $T_2^*$ -Karte. Weiß zeigt die zentrale Infarkt Narbe (Kollagenstrukturen), gelb die homogenen Narbengebiete, rot das nicht-infarzierte Remote-Gewebe und blau die sogenannte „Border Zone“.

In Abb. 3.16 sind beispielhaft die Ergebnisse eines Herzens 2 Wochen nach Infarzierung gezeigt. Analog zeigen Abb. 3.17 ein Herz 8 Wochen und Abb. 3.18 ein Herz 12 Wochen nach Infarzierung. Für jeden Messzeitpunkt ist jeweils ein weiteres Beispiel in Anhang B aufgeführt (Abb. B.1, B.2 und B.3).

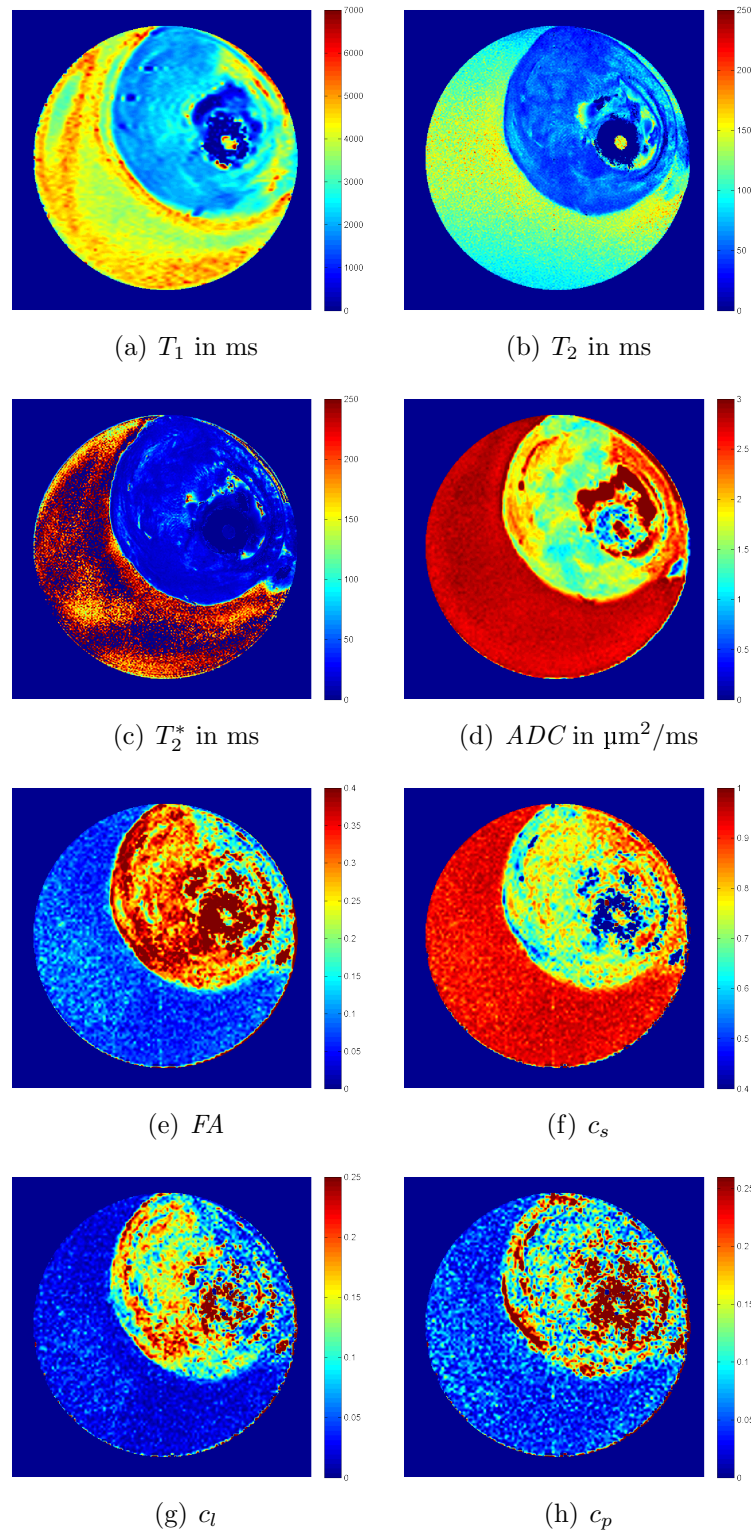


Abbildung 3.16: Chronischer Infarkt in Woche 2 (beispielhaft).



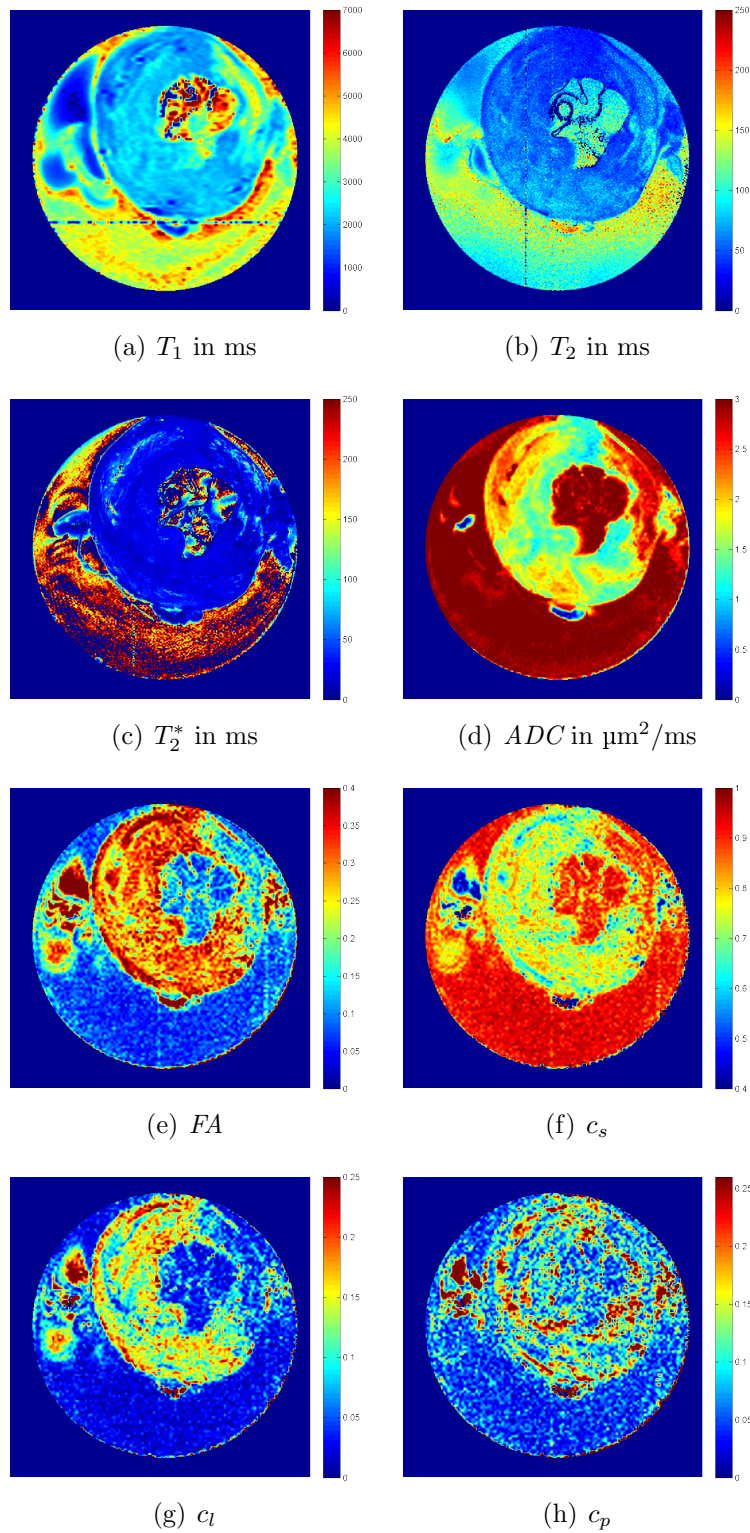


Abbildung 3.17: Chronischer Infarkt in Woche 8 (beispielhaft).

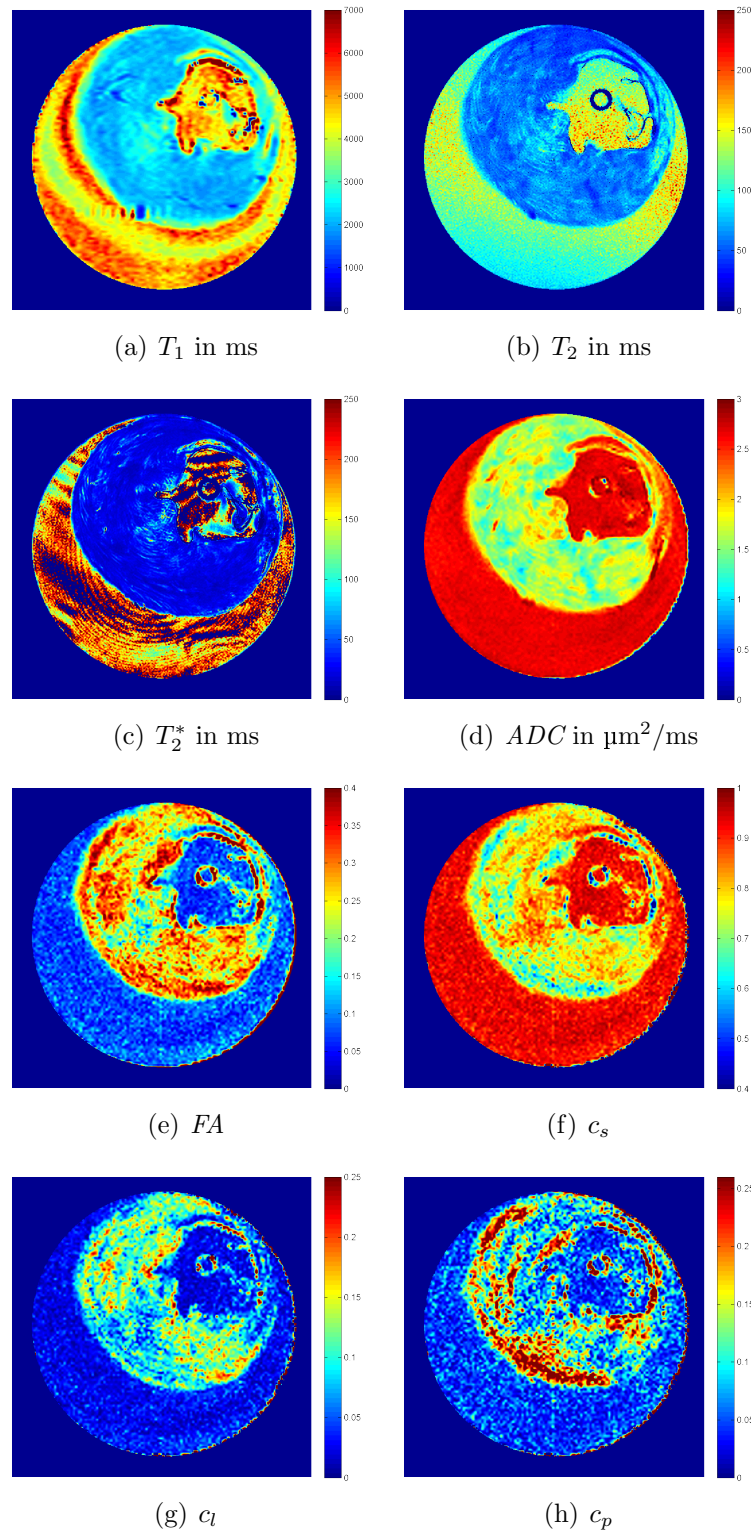
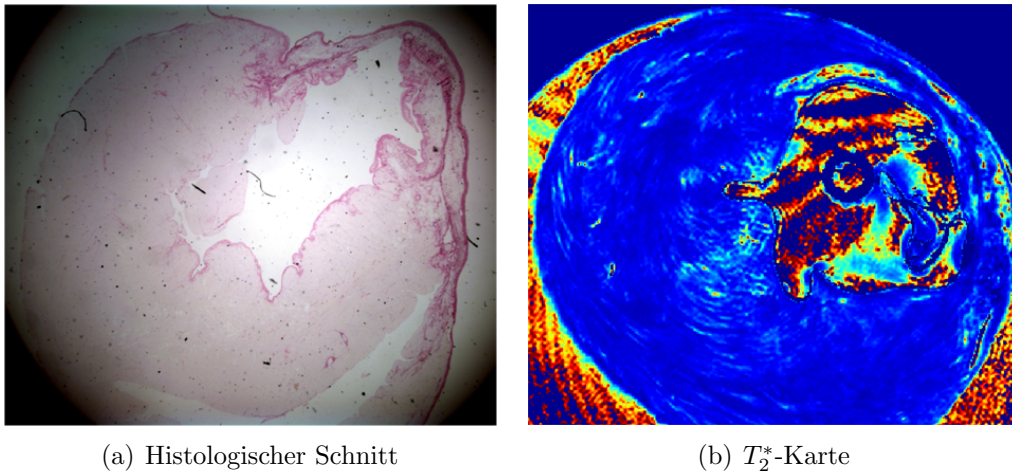


Abbildung 3.18: Chronischer Infarkt in Woche 12 (beispielhaft).

Um die Ergebnisse der Studie übersichtlich darstellen zu können, wurde für jeden Parameter ein Histogramm erstellt, welches zum einen die Parameterwerte für die unterschiedlichen RoIs gegenüberstellt und zum anderen diese noch nach Zeitpunkt aufschlüsselt (Woche 2, 8 und 12). Darüber hinaus zeigt Abb. 3.19 einen zu Abb. 3.18 gehörenden Histologieschnitt.



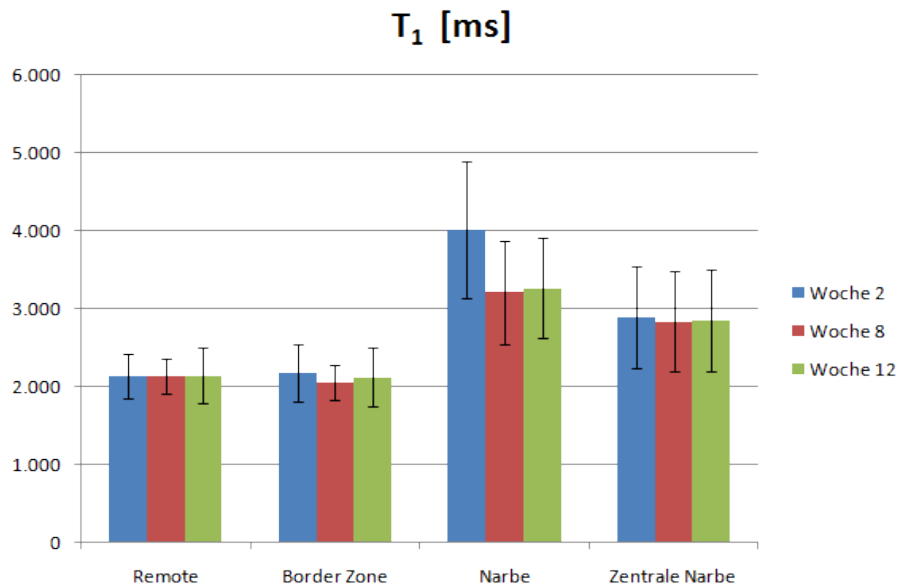
**Abbildung 3.19:** Chronischer Infarkt in Woche 12. Vergleich eines Histologieschnitts mit der  $T_2^*$ -Karte der entsprechenden Schicht. In dunkelrot ist im Histologieschnitt das in die Narbe eingelagerte Kollagen zu sehen.

### $T_1$ -Karten

Wird der Parameter  $T_1$  mit einem schichtselektiven  $180^\circ$ -Puls gemessen, so fließen während der Messung nicht-invertierte Spins in die Messschicht ein, was sich in kürzeren  $T_1$ -Zeiten niederschlägt. Ist im Infarktbereich die Perfusion gestört, so ist dieser Effekt geringer (weniger einfließende nicht-invertierte Spins) und es ergeben sich dort größere  $T_1$ -Werte im Vergleich zu Bereichen mit normaler Perfusion.

In Abb. 3.20 ist zu sehen, dass in  $T_1$  kein Unterschied zwischen dem Remote-Gewebe und der Border Zone erkennbar ist. Das gilt für alle gemessenen Zeitpunkte. Zwischen Remote-Gewebe und Border Zone auf der einen Seite und dem äußeren und dem zentralen Narbenbereich auf der andere Seite ergibt sich allerdings ein deutlicher Kontrast: Die  $T_1$ -Werte liegen im Infarktbereich signifikant höher, was auf eine Perfusionsstörung hinweist. Auch das gilt für alle Zeitpunkte. Im äußeren Narbenbereich nimmt  $T_1$  allerdings von Woche 2 zu Woche 8 hin ab, d.h. auch die Perfusionsstörung nimmt ab, die Perfusion zu, es findet dort

$T_1$ [ms]	Woche 2	Woche 8	Woche 12
Remote	$2127 \pm 285$	$2131 \pm 224$	$2136 \pm 365$
Border Zone	$2171 \pm 372$	$2049 \pm 217$	$2120 \pm 386$
Narbe	$4010 \pm 873$	$3205 \pm 657$	$3258 \pm 647$
Zentrale Narbe	$2884 \pm 648$	$2826 \pm 643$	$2841 \pm 658$



**Abbildung 3.20:**  $T_1$  bei chronischen Infarkten aufgeschlüsselt nach RoI und Infarktalter. Die Balkenhöhe entspricht dem Mittelwert der Werteverteilung und die Fehlerbalken der Standardabweichung.

eine Revaskularisierung des Gewebes statt. Die zentrale Narbe zeigt diesen Effekt nicht.

Der Unterschied zwischen dem äußeren Narbengewebe und der zentralen Narbe könnte von der kompakteren Struktur und dem dadurch geringeren Flüssigkeitsgehalt in der zentralen Narbe herrühren.

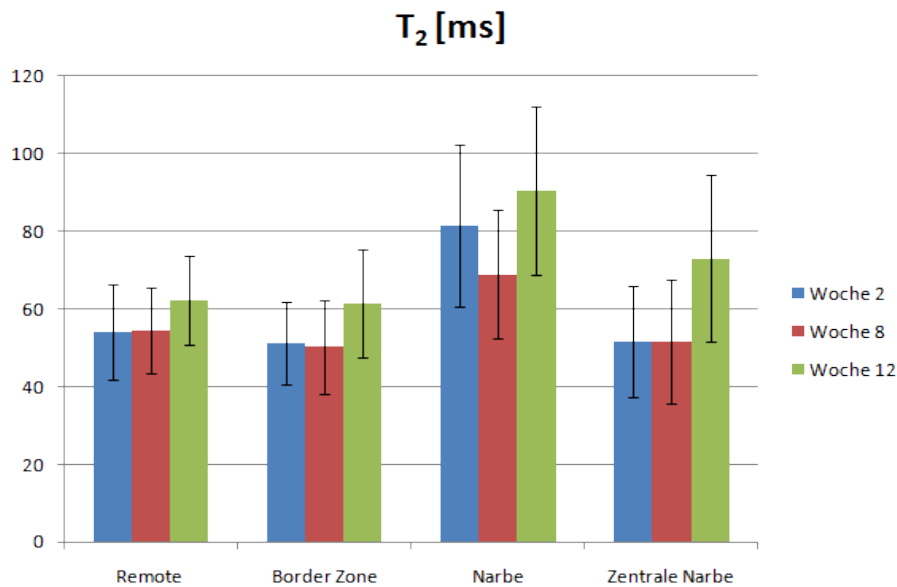
Es wäre noch zu erwarten, dass die Perfusion im Remote-Gewebe nach einem Infarkt zunimmt, also kürzere  $T_1$ -Werte gemessen werden, da dieses Gewebe die Versorgung des geschädigten Gewebes mit übernehmen muss. Um dies zu überprüfen, fehlt in den hier vorgestellten Daten allerdings der Referenzwert (nicht-infarziertes Gewebe). Zieht man dafür den Wert des Remote-Myokards aus den akuten Infarkten (vor der Infarzierung) heran (siehe Abb. 3.13), so ist dieser

Effekt jedoch nicht zu sehen.

### $T_2$ -Karten

Der Relaxationsparameter  $T_2$  ist von der Mobilität der Spins und ebenso wie  $T_1$  vom Wassergehalt des Gewebes abhängig. In Abb. 3.21 sind die gemessenen  $T_2$ -Werte in den vier untersuchten RoIs mit ihrer Zeitabhängigkeit dargestellt, die einzelnen Werte dazu finden sich in der Tabelle über der Grafik.

$T_2$ [ms]	Woche 2	Woche 8	Woche 12
Remote	$54,0 \pm 12,3$	$54,5 \pm 11,1$	$62,2 \pm 11,6$
Border Zone	$51,1 \pm 10,5$	$50,2 \pm 11,9$	$61,5 \pm 14,0$
Narbe	$81,4 \pm 20,7$	$68,9 \pm 16,4$	$90,5 \pm 21,6$
Zentrale Narbe	$51,6 \pm 14,4$	$51,4 \pm 15,9$	$73,0 \pm 21,5$



**Abbildung 3.21:**  $T_2$  bei chronischen Infarkten aufgeschlüsselt nach RoI und Infarktalter.

Wie auch bei  $T_1$  ist auch hier bei  $T_2$  kein Kontrast zwischen dem Remote-Gewebe und der Border Zone ersichtlich, allerdings ist der Kontrast dieser beiden Areale zur äußeren Narbe hin signifikant. Der Narbenbereich zeigt eine verlängerte  $T_2$ -Zeit, was auf eine Zunahme des Wassergehalts hindeutet (laut [37] ist der Zusammenhang näherungsweise linear).

Die Kollagenbereiche der Narbe zeigen im Gegensatz zur äußeren Narbe keine verlängerten  $T_2$ -Zeiten, was auf kompakteres Gewebe mit einem geringeren Wassergehalt hindeutet. Dieser Bereich unterscheidet sich zwar von den  $T_2$ -Werten her nicht vom nicht-infarzierten Myokardgewebe, ist aufgrund seiner Einbettung ins äußere Narbengewebe in der Regel aber gut als dritter Bereich identifizierbar.

Im Zeitverlauf zeigt der Parameter  $T_2$  unter Berücksichtigung der Streuung der Werte keine Entwicklung. In Woche 12 könnte man eine Verlängerung von  $T_2$  vermuten; diese ist aber auch im Remote-Gewebe und in der Border Zone zu sehen, was auf eine Variation der Individuen hindeutet. Eine Tierzahl von  $N = 5$  zu jedem Zeitpunkt ist nicht ausreichend, um dies abschließend zu bewerten.

### $T_2^*$ -Karten

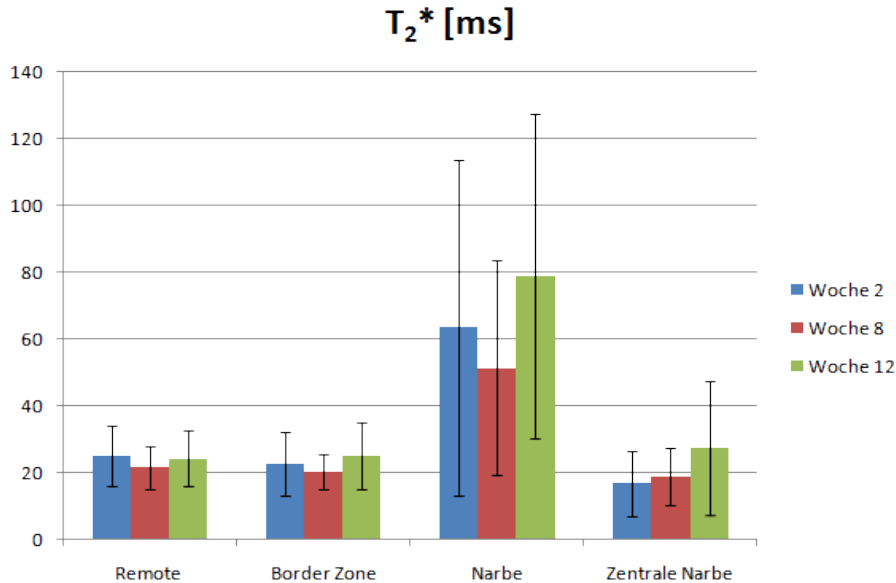
Wie in Kap. 3.4.3 dargestellt, ist der Parameter  $T_2^*$  sensitiv auf Magnetfeldinhomogenitäten, die durch Suszeptibilitätsänderungen bedingt werden. Die gemessenen  $T_2^*$ -Werte sind in Abb. 3.22 in Abhängigkeit des Infarktalters und der RoI dargestellt.

Zunächst ist festzustellen, dass die  $T_2^*$ -Werte sich im Remote-Bereich und der Border Zone nicht unterscheiden. Zur Narbe hin ist aber ein sehr deutlicher Anstieg der  $T_2^*$ -Relaxationszeiten zu sehen, die hier jedoch stark streuen. Der Bereich ist gekennzeichnet durch relativ loses Kollagengewebe, in das Flüssigkeit eingelagert ist. Das Kollagen an sich weist kurze  $T_2^*$ -Zeiten auf, Flüssigkeit dagegen lange, da sie keine Suszeptibilitätsstruktur hat. Die Werte der Flüssigkeitsbereiche dominieren die  $T_2^*$ -Werte in diesem Bereich, die starke Inhomogenität führt dann allerdings zu den beobachteten Fehlergrößen. Der zentrale Bereich der Narbe, also der kollagendominierte Bereich, zeigt im Gegensatz zum äußeren Narbenbereich ein extrem verkürztes  $T_2^*$ , das auch noch leicht unter den Werten im Remote-Gewebe und der Border Zone liegt. Die Kollagenfasern sind in diesem Bereich verdichtet, viele Suszeptibilitätsprünge auf einer kleinen Skala erzeugen starke Magnetfeldinhomogenitäten und somit sehr kurze  $T_2^*$ -Zeiten.

Angesichts der in allen Bereichen doch recht hohen Streuung der  $T_2^*$ -Werte konnte keine signifikante Veränderung der  $T_2^*$ -Werte mit zunehmendem Infarktalter in irgendeinem der untersuchten Bereiche beobachtet werden.

Über die reinen Parameterwerte hinaus liefert die Darstellung der  $T_2^*$ -Maps noch weitere Information: Durch die bündelartige Struktur der Myofibrillen ergibt

$T_2^*$ [ms]	Woche 2	Woche 8	Woche 12
Remote	24,9 ± 9,2	21,5 ± 6,5	24,2 ± 8,5
Border Zone	22,6 ± 9,6	20,2 ± 5,3	25,1 ± 10,0
Narbe	63,3 ± 50,2	51,2 ± 32,1	78,7 ± 48,7
Zentrale Narbe	16,8 ± 9,7	18,7 ± 8,5	27,1 ± 20,0



**Abbildung 3.22:**  $T_2^*$  bei chronischen Infarkten aufgeschlüsselt nach ROI und Infarktalter.

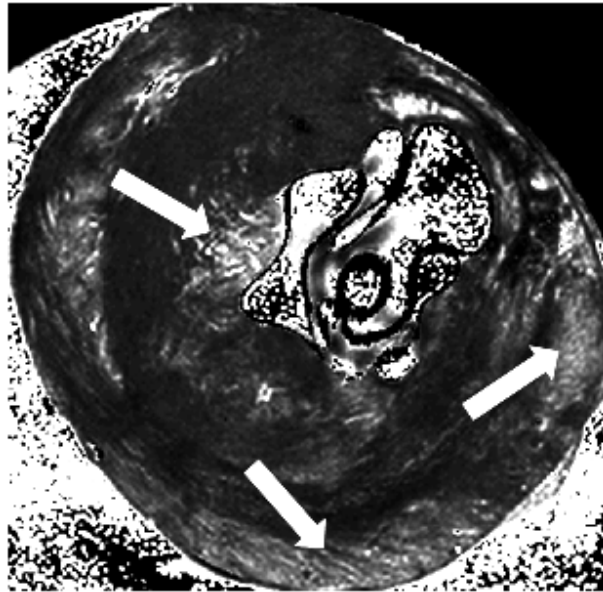
sich ein  $T_2^*$ -Effekt, der den Verlauf der Fasern auf makroskopischer Ebene sichtbar macht (Abb. 3.23).

### Diffusionsparameter

Aus den gemessenen Diffusionstensorwerten wurde wie in Kap. 3.4.4 beschrieben der scheinbare Diffusionskoeffizient ADC berechnet und zusätzlich diverse Parameter, die Aufschluss über die Anisotropie des Gewebes geben ( $FA$ ,  $c_s$ ,  $c_l$ ,  $c_p$ ).

Zunächst soll auf die Diffusion an sich, also den ADC, eingegangen werden. Die Werte sind in Abb. 3.24 dargestellt.

Wie auch schon bei anderen Parametern ist auch beim ADC kein Unterschied zwischen dem Remote-Gewebe und der Border Zone festzustellen. Aller-



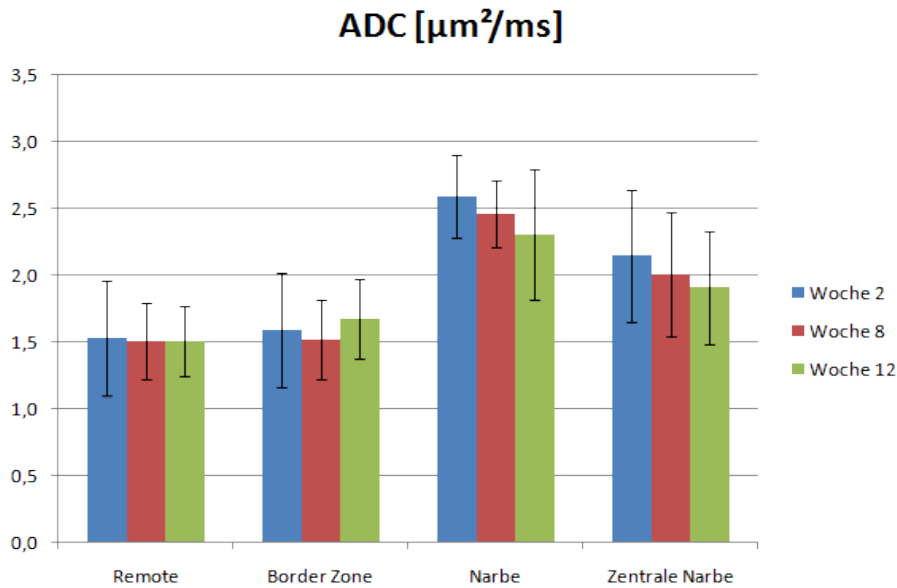
**Abbildung 3.23:**  $T_2^*$ -Karte eines isolierten Rattenherzens im Kurzachschnitt. Durch die Suszeptibilitätssprünge zwischen den Faserbündeln wird die komplexe Faserstruktur des Myokards sichtbar.

dings steigt der ADC zur Narbe hin signifikant an. Ursache für den Anstieg ist die weniger kompakte Struktur der Narbe. Das ändert sich allerdings zum Zentrum der Narbe hin, also bei den eigentlichen Kollageneinlagerungen. Dort sinkt der ADC wieder relativ zur äußeren Narbe, die Werte liegen aber immer noch über denen des Remote-Gewebes. Der Grund dafür liegt in der kompakteren Struktur der Kollagenbereiche, die die Diffusion im Mittel verglichen zur äußeren Narbe einschränken, wobei die Diffusion relativ zum normalen Myokardgewebe immer noch weniger eingeschränkt ist. Da die ADC-Werte im Remote-Gewebe über die Zeit konstant sind (konstante Referenz), kann auch eine Aussage über den Zeitverlauf der ADC-Werte in der Narbe getroffen werden: Sowohl die äußere Narbe als auch der innere Kollagenbereich zeigen eine Abnahme des ADC mit dem Alter des Infarkts. Das lässt darauf schließen, dass die kollagene Struktur dort mit der Zeit wieder fester und kompakter wird.

Die oben genannten Beobachtungen des ADC spiegeln sich auch in der Fraktionellen Anisotropie (FA) wider, die in Gl. 3.27 definiert wurde: Es ist kein Unterschied zwischen dem Remote-Bereich und der Border Zone zu sehen. Die Narbe dagegen zeigt aufgrund der eingebrochenen Faserstruktur eine deutliche



$ADC$ [ $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ ]	Woche 2	Woche 8	Woche 12
Remote	$1,53 \pm 0,43$	$1,51 \pm 0,29$	$1,50 \pm 0,27$
Border Zone	$1,59 \pm 0,43$	$1,52 \pm 0,30$	$1,67 \pm 0,30$
Narbe	$2,59 \pm 0,31$	$2,46 \pm 0,25$	$2,30 \pm 0,49$
Zentrale Narbe	$2,15 \pm 0,49$	$2,00 \pm 0,46$	$1,91 \pm 0,42$

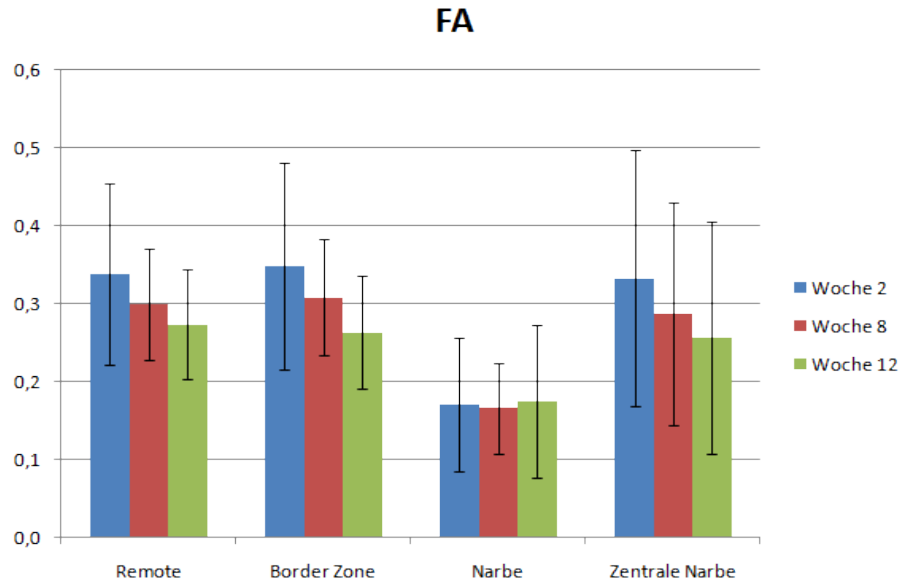


**Abbildung 3.24:** Der scheinbare Diffusionskoeffizient (ADC) bei chronischen Infarkten aufgeschlüsselt nach RoI und Infarktalter.

Reduktion der FA. Interessant ist auch hier, dass sich der innere kollagene Narbenbereich deutlich anisotroper und somit strukturierter darstellt, der FA-Wert steigt signifikant an, liegt aber noch leicht unter dem des Remote-Gewebes. Aufgrund der großen Fehler kann hier keine Aussage über den Zeitverlauf getroffen werden.

Zu guter Letzt werden noch die drei Anisotropieparameter  $c_s$ ,  $c_l$  und  $c_p$  betrachtet (siehe Gl. 3.28). Sie treffen nicht nur Aussagen über den Grad der Isotropie, sondern geben auch Auskunft über die Art der vorliegenden Anisotropie. Die Verteilungen der Parameter sind in den Abbildungen 3.26, 3.27 und 3.28 dargestellt. Auch hier bleibt festzuhalten, dass es keinen Unterschied zwischen Remote-Gewebe und Border Zone gibt. In der äußeren Narbe steigt die sphärische Anisotropie  $c_s$  an; dagegen nimmt sowohl die lineare Anisotropie  $c_l$  stark als

<i>FA</i>	Woche 2	Woche 8	Woche 12
Remote	$0,34 \pm 0,12$	$0,30 \pm 0,07$	$0,27 \pm 0,07$
Border Zone	$0,35 \pm 0,13$	$0,31 \pm 0,07$	$0,26 \pm 0,07$
Narbe	$0,17 \pm 0,08$	$0,17 \pm 0,06$	$0,17 \pm 0,10$
Zentrale Narbe	$0,33 \pm 0,16$	$0,29 \pm 0,14$	$0,26 \pm 0,15$

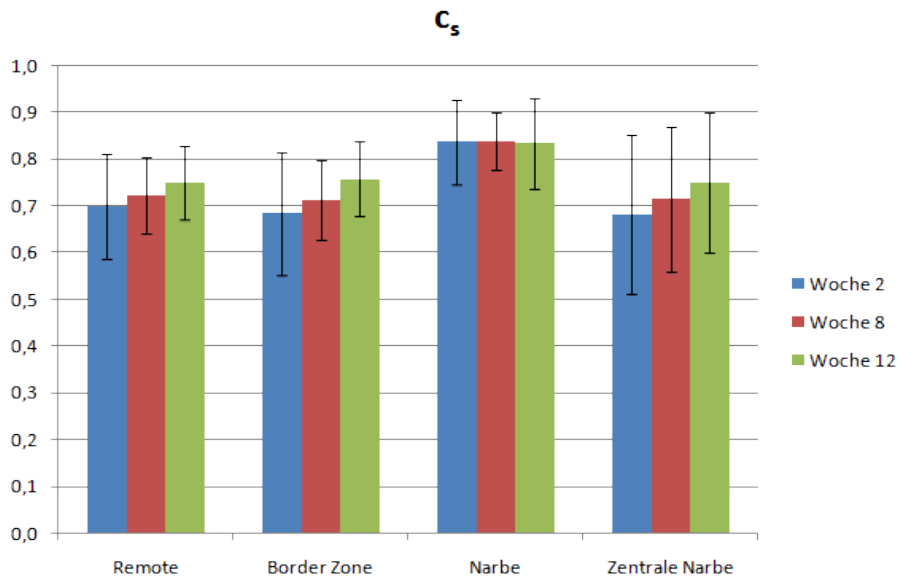


**Abbildung 3.25:** Die fraktionelle Anisotropie (FA) bei chronischen Infarkten aufgeschlüsselt nach RoI und Infarktalter.

auch die planare Anisotropie  $c_p$  leicht ab. D.h. ein Teil der linearen (und auch ein Teil der planaren) Anisotropie wird auf die sphärische verschoben, die Diffusion wird dort also isotroper. Die innere Narbe, der Kollagenbereich, zeigt hier keinen signifikanten Unterschied zum Remote-Gewebe, die feste Kollagenstruktur tritt ähnlich wie das Myokardgewebe in Erscheinung. Aufgrund der großen Wertestreuung können auch hier keine signifikanten Veränderungen nach Infarkt in den untersuchten Arealen nachgewiesen werden.

Ein Mehrwert der aufwendigen Diffusionstensormessungen ist die Möglichkeit, den Diffusionstensor zu visualisieren, beispielsweise indem bei anisotropen Gewebestrukturen die Projektion der Hauptdiffusionsrichtung auf die Bildebene gezeichnet wird. Dies wird in Abb. 3.29 gezeigt. Als Bildhintergrund wurde die ADC-Karte des Herzens gelegt, um das Infarktareal gut sichtbar zu machen.

$c_s$	Woche 2	Woche 8	Woche 12
Remote	$0,70 \pm 0,11$	$0,72 \pm 0,08$	$0,75 \pm 0,08$
Border Zone	$0,68 \pm 0,13$	$0,71 \pm 0,09$	$0,76 \pm 0,08$
Narbe	$0,84 \pm 0,09$	$0,84 \pm 0,06$	$0,83 \pm 0,10$
Zentrale Narbe	$0,68 \pm 0,17$	$0,71 \pm 0,15$	$0,75 \pm 0,15$

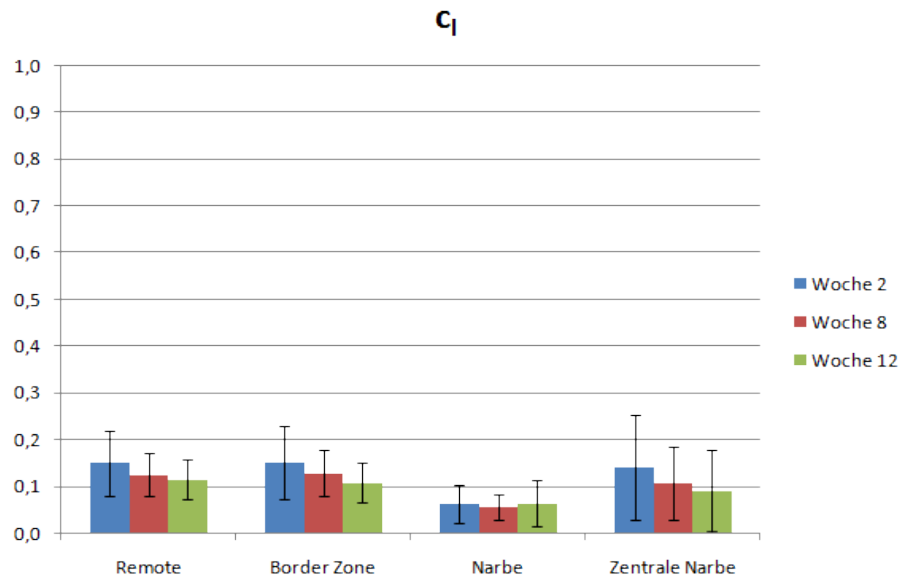


**Abbildung 3.26:** Die sphärische Anisotropie  $c_s$  bei chronischen Infarkten aufgeschlüsselt nach RoI und Infarktalter.

Im Vordergrund ist die Hauptdiffusionsrichtung zu sehen; sie wird allerdings nur dann eingezeichnet, wenn der FA-Wert an der entsprechenden Stelle 0,2 überschreitet. Dieses Ausschlusskriterium verhindert, dass bei nahezu isotroper Diffusion die Linien quasi-zufällig eingezeichnet werden und die eigentlich gerichteten Strukturen verdecken. Auf einige Aspekte dieser Darstellung soll hier genauer eingegangen werden (entsprechend Abb. 3.29 nummeriert):

1. Normaler Faserverlauf. Wie auch in Abb. 2.9 gezeigt und in [28, 82] beschrieben, verlaufen die Fasern dort nahezu ringförmig.
2. In Abb. 2.9 ist aber auch zu sehen, dass es sowohl endo- als auch epikardial Faserstränge gibt, die nahezu senkrecht zu Kurzachse verlaufen. In der Liniendarstellung in Abb. 3.29 werden die Striche dort kürzer, was auf einen

$c_l$	Woche 2	Woche 8	Woche 12
Remote	$0,15 \pm 0,07$	$0,13 \pm 0,05$	$0,11 \pm 0,04$
Border Zone	$0,15 \pm 0,08$	$0,13 \pm 0,05$	$0,11 \pm 0,04$
Narbe	$0,06 \pm 0,04$	$0,06 \pm 0,03$	$0,06 \pm 0,05$
Zentrale Narbe	$0,14 \pm 0,11$	$0,11 \pm 0,08$	$0,09 \pm 0,09$

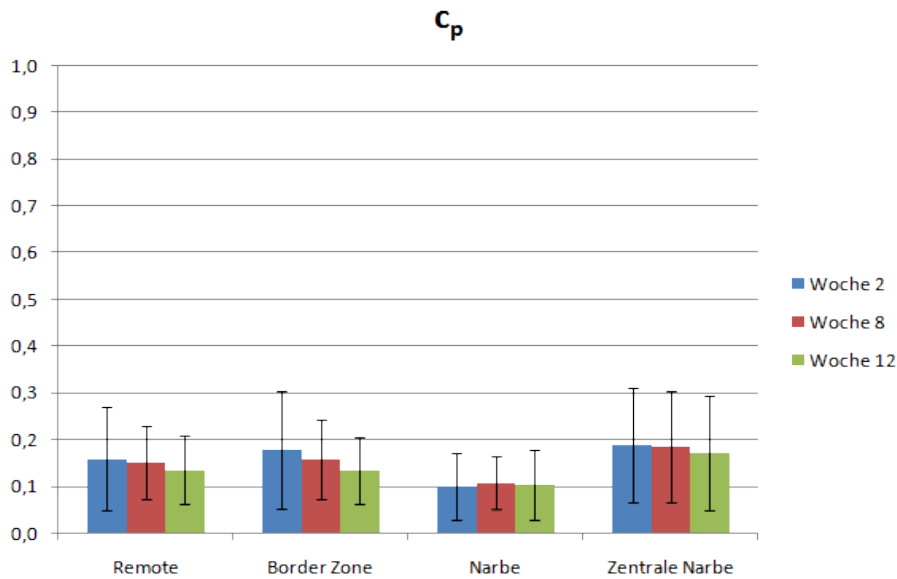


**Abbildung 3.27:** Die lineare Anisotropie  $c_l$  bei chronischen Infarkten aufgeschlüsselt nach RoI und Infarktalter.

Diffusionsverlauf senkrecht zur Bildebene hinweist.

3. In der Infarktnarbe ist die Diffusion relativ isotrop, sodass die Diffusionsrichtung zufällig wäre und somit nicht dargestellt wird ( $FA < 0,2$ ). Ein definierter Faserverlauf existiert nicht mehr.
4. Im inneren Kollagenbereich der Narbe ist wieder eine gerichtete Diffusion und somit ein eindeutiger Faserverlauf zu sehen.
5. Im Puffer ist die Diffusion isotrop, es wird keine Hauptdiffusionsrichtung dargestellt ( $FA < 0,2$ ).

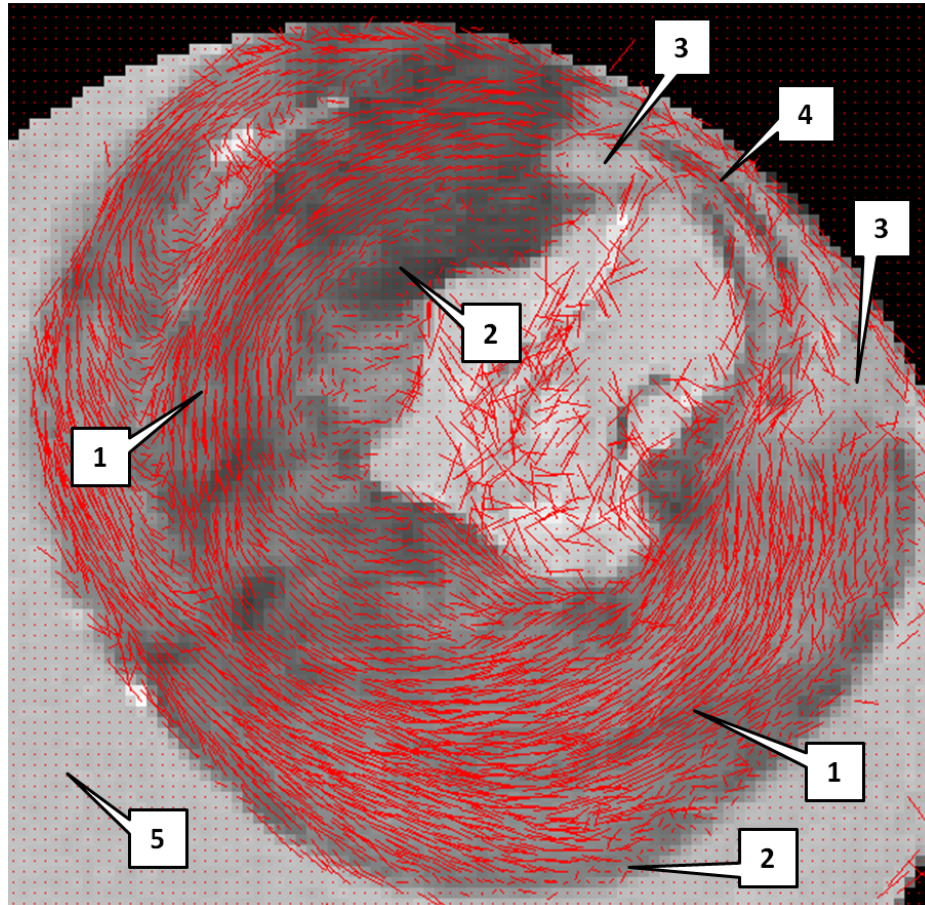
$c_p$	Woche 2	Woche 8	Woche 12
Remote	$0,16 \pm 0,11$	$0,15 \pm 0,08$	$0,14 \pm 0,07$
Border Zone	$0,18 \pm 0,13$	$0,16 \pm 0,08$	$0,13 \pm 0,07$
Narbe	$0,10 \pm 0,07$	$0,11 \pm 0,06$	$0,10 \pm 0,07$
Zentrale Narbe	$0,19 \pm 0,12$	$0,19 \pm 0,12$	$0,17 \pm 0,12$



**Abbildung 3.28:** Die planare Anisotropie  $c_p$  bei chronischen Infarkten aufgeschlüsselt nach RoI und Infarktalter.

## Histologie

In Abb. 3.19 wurde einer  $T_2^*$ -Karte ein Histologieschnitt der entsprechenden Schicht gegenübergestellt. Ein Problem der histologischen Aufarbeitung des formalinfixierten Herzens ist die beim Schneiden in  $4\ \mu\text{m}$  dünne Schichten auftretende Deformation des Gewebes, gerade an der durch den Infarkt sehr ausgedünnten Myokardwand. Dennoch ist zu sehen, dass gerade die  $T_2^*$ -Bildgebung die Struktur der Narbe sehr gut wiedergibt (siehe auch [49]), also sowohl die Ausdehnung der Narbe als auch den Außenbereich und die zentralen Kollageneinlagerungen (in dunkelrot) der Narbe.



**Abbildung 3.29:** Isoliertes Rattenherz im Kurzachsschnitt. Als Bildhintergrund dienen die aus den Diffusionstensenoren berechneten ADC-Werte, im Vordergrund ist die Hauptdiffusionsrichtung auf die Bildebene projiziert, wobei nur dann eine Diffusionsrichtung eingezeichnet wurde, falls die fraktionelle Anisotropie  $FA$  an der Stelle größer als 0,2 ist. (1) zeigt den normalen Verlauf der Myokardfasern, in Richtung (2) drehen sich die Fasern langsam senkrecht zur Bildebene, bei (3) sieht man den Zusammenbruch gerichteter Diffusion (keine Faserstruktur), (4) sind die in der zentralen Narbe eingelagerten Kollagenfasern, die wieder gerichtete Diffusion aufweisen, und im Puffer (5) ist die Diffusion isotrop ( $FA < 0,2$ ).

## 3.6 Diskussion

### 3.6.1 Diskussion akuter Infarkte

Die  $T_1$ -Karten der Herzen sind durch den schichtselektiven  $180^\circ$ -Puls perfusionsgewichtet, d.h. nicht-invertierte Spins fließen in die gemessene Schicht ein und erhöhen während des Einfließens die effektiv gemessene Magnetisierung, was sich in einem verkürzten  $T_1$  niederschlägt. Ist im Infarktbereich die Perfusion gestört, so ist dieser Effekt geringer und es ergeben sich dort längere  $T_1$ -Werte, wie in Abb. 3.13 dargestellt. Verstärkt wird dieser Effekt durch die Ödembildung im Infarktareal. Durch die Wassereinlagerung alleine wird  $T_1$  schon verlängert.

Durch eine Ödembildung im Infarktareal nimmt auch die Diffusion im Mittel zu. Die Anisotropie allerdings bleibt zunächst unverändert, da in den ersten Stunden noch keine Narbenbildung stattfindet, also die Struktur des Gewebes zunächst erhalten bleibt.

Aufgrund des engen Zeitrahmens bei der Messung von akuten Effekten konnten, wie oben beschrieben, keine  $T_2$ - und  $T_2^*$ -Karten aufgenommen werden, was eine umfassendere Charakterisierung des Infarkts im akuten Fall nicht möglich macht.

### 3.6.2 Diskussion chronischer Infarkte

#### $T_1$ -Relaxation

Die Perfusionsstörung im Infarktbereich ist beispielsweise in [80] am Menschen schon gezeigt worden. Mit der *late enhancement*-Technik wird z.B. in [27] und [52] eine ähnliche Aussage getroffen: Durch die verminderte Perfusion in der Infarktnarbe wird ein gespritztes Kontrastmittel erst verspätet in die Narbe transportiert und vor allem auch verspätet wieder ausgewaschen, was die Narbe in einem  $T_1$ -gewichteten Bild hyperintens darstellt. Nachteil der *late enhancement*-Methode ist die Notwendigkeit einer Kontrastmittelgabe.

Die Abnahme der Perfusionsstörung im äußeren Narbenbereich von Woche 2 hin zu Woche 8 passt zu der Beschreibung in [47]; dort wird ebenso eine Zunahme der Perfusion in diesem Zeitraum beschrieben, wogegen in [105] bei Ratten von einer Abnahme der Perfusion zwischen Woche 8 und 12 die Rede ist. Allerdings wird in [80] ausdrücklich von einem nicht-eindeutigen Ergebnis gesprochen

(zumindest beim Menschen), sowohl eine Zunahme als auch eine Abnahme der Perfusion wird beschrieben.

Der Parameter  $T_1$  ist allerdings nicht nur auf die Perfusion sensitiv, sondern ganz grundsätzlich und unabhängig vom Sequenzdesign auf den Wassergehalt des Gewebes und die Bindung der Wassermoleküle an Makromolekülen. In vielen Publikationen wird auf diese Abhängigkeit auch im Zusammenhang mit infarziertem Herzmuskelgewebe hingewiesen und eine Zunahme von  $T_1$  in diesem Bereich sowohl im akuten als auch im chronischen Fall mit diesen Effekten erklärt [6, 19, 37, 76]. In [6] wird der Zeitverlauf von  $T_1$  über mehrere Monate hinweg untersucht, ein Maximum tritt nach ca. 2 Wochen auf, was sehr gut mit den hier gemessenen  $T_1$ -Daten in der Narbe korreliert.

### **$T_2$ -Relaxation**

Die Zunahme von  $T_2$  im Narbenbereich deckt sich mit Beobachtungen in [11, 12, 19, 37, 95], die im chronischen Fall überwiegend auch eine Korrelation des in  $T_2$ -gewichteten Bildern hyperintensiven Bereichs beschreiben.

### **$T_2^*$ -Relaxation**

Die sehr kurzen  $T_2^*$ -Werte in der zentralen Narbe passen zu den in [51] beschriebenen Ergebnissen. Dort und auch in [49] wurde bereits gezeigt, dass die Abbildung der komplexen Faserstruktur mittels  $T_2^*$ -Bildgebung möglich ist, wobei der Faserverlauf mit dem in den Histologieschnitten gut korreliert.

### **Diffusion**

Der signifikante Anstieg des ADCs zur Narbe hin wurde bereits in [16] beschrieben, auch die Stärke des Anstiegs stimmt mit der dort beschriebenen überein. Die deutliche Reduktion der FA ist vergleichbar mit der Abnahme der RA (siehe Gl 3.29) in [16], beides ist auf die eingebrochene Faserstruktur zurückzuführen.

Ein Alleinstellungsmerkmal der Diffusionstensorbildgebung ist auf jedem Fall die Möglichkeit der Darstellung der Faserrichtung wie in Abb. 3.29 gezeigt.



### 3.7 Zusammenfassung

Die Fragen, die zur Bearbeitung dieser Thematik geführt haben, waren die nach dem Potential verschiedener MR-Parametersequenzen bei der Charakterisierung eines myokardialen Infarkts, sowohl im akuten als auch im chronischen Fall; außerdem stand die Frage nach einem Analogon zum Mismatch, der bei der cerebralen Ischämie auftritt, im Raum. Die akquirierten Daten zeigen ein solches Verhalten allerdings nicht. Es gibt weder im akuten noch im chronischen Fall eine ausgewiesene Differenz im diagnostizierten Infarktareal, die gemessenen Parameter zeigen keine Differenz zwischen Remote Gewebe und Border Zone. Im akuten Fall stellte sich die Infarktcharakterisierung aufgrund der nur knapp verfügbaren Zeit generell als schwierig heraus, es konnten in der Zeit, in der das Herz in einem physiologischen Zustand bleibt, nur  $T_1$ -Karten und Diffusionstensorbilder aufgenommen werden.

Bei den chronisch infarzierten Herzen ergibt sich aufgrund der ausreichend zur Verfügung stehenden Messzeit ein differenzierteres Bild, hier konnten alle gewünschten Parameter gemessen werden. Allerdings konnten auch hier die beiden ausgezeichneten Bereiche Remote-Gewebe und Border Zone in keinem Parameter signifikant voneinander getrennt werden. Eine Darstellung der Narbe konnte aber mit jedem der untersuchten Parameter erreicht werden, wobei von den Werten her nur im ADC ein Kontrast auch zwischen dem Kollagenteil der Narbe und dem Remote-Gewebe festzustellen ist. Trotzdem ist gerade in den  $T_2^*$ -Karten eine klare Differenzierung der drei Bereiche Remote, Narbe und Kollagenarbe zu sehen, was an der sehr hohen Auflösung dieser Sequenz und der damit verbundenen Möglichkeit liegt, die morphologische Struktur des Gewebes abzubilden. Die Kollagenfasern sind daher deutlich von der äußeren Narbe und auch vom Remote-Gewebe unterscheidbar. Ebenfalls einen Mehrwert liefert die Diffusionstensorsequenz, auch wenn ihre Auflösung im Vergleich zur  $T_2^*$ -Sequenz niedrig ist: Die Berechnung der Anisotropiekoeffizienten gibt zusätzlich Aufschluss über die Struktur des Gewebes, und die Faserdarstellung über die berechneten Eigenwerte und -vektoren bietet die Möglichkeit einer umfassenden Visualisierung der Faserstruktur des Myokards und der inneren Struktur der Narbe.

Informationen zum Zeitverlauf der chronischen Infarkte (Woche 2, 8 und 12) können nur aus der  $T_1$ - und der ADC-Karte gewonnen werden. Die Interpretation der Abnahme von  $T_1$  von Woche 2 hin zu Woche 8 bleibt allerdings aufgrund der

widersprüchlichen Beschreibung in der Literatur schwierig. Dagegen lässt sich die kontinuierliche Abnahme des ADC in der gesamten Narbe über die Zeit mit einer Zunahme der Kompaktheit des Narbengewebes erklären.

Alles in allem eignen sich zur detaillierten Charakterisierung der Infarktnarbe am besten eine  $T_2^*$ - oder eine Diffusionstensorsequenz. Die  $T_2^*$ -Sequenz liefert optisch das aufschlussreichere Bild, die aufwendigere Diffusionstensorsequenz dagegen bietet aufgrund der vielfachen Darstellungsmöglichkeiten im Postprocessing wie bspw. der Faserdarstellung ein deutliches Mehr an Information.

## Kapitel 4

# Oxygenierungsmessung am Mäuseherz *in vivo*

### 4.1 Motivation

Auf die Tatsache, dass kardiovaskuläre Ereignisse bereits heute hinter jedem dritten Todesfall stehen, wurde bereits in der Motivation für die Infarktcharakterisierung mit Diffusionstensorbildgebung (Kap. 3.1) hingewiesen. In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass über die reine Bildgebung hinaus, welche die Narbe darstellen und *morphologisch* charakterisieren kann, mit anderen MR-Methoden auch *funktionelle* Informationen über das Myokardgewebe nach einem Infarkt gewonnen werden kann. An interessanten messbaren Parametern mangelt es nicht: Die Perfusion ist ein Maß für die Gewebedurchblutung, das regionale Blutvolumen (RBV) beschreibt den prozentualen Volumenanteil des Blutes im Gewebe, die Bewegungsfähigkeit der Herzwand gibt Auskunft über deren Beitrag zur Pumpleistung des Herzens und über die Oxygenierung ( $Y$ ) erhält man Informationen über die Vaskularisierung und Viabilität des Gewebes, nach einem Myokardinfarkt insbesondere auch über die Narbe.

Die Etablierung der Oxygenierungsbestimmung am Tiermodell ermöglicht eine umfassendere Charakterisierung eines Myokardinfarktes hinsichtlich des Sauerstoffgehaltes im Kapillarbett und liefert somit funktionelle Informationen über die Narbenvaskularisierung und -viabilität. Allerdings ist die Oxygenierung ein komplexer Parameter, der im Allgemeinen von anderen Faktoren wie beispielsweise dem RBV oder der Perfusion abhängt. Indirekt kann die Messung der Oxyge-

nierung unter Annahme eines geeigneten Gewebemodells Rückschlüsse auf diese Parameter erlauben. Sie ist also *ein* Mosaikstein in der Charakterisierung verschiedener Therapieansätze im Heilungsprozess nach einem Infarkt und liefert insbesondere Informationen über Revaskularisierung des Gewebes.

## 4.2 Hochoxygene Atmung

Zur Messung der in Kap. 2.3.3 beschriebenen Oxygenierung  $Y$  kann als Kontrastmittel reiner Sauerstoff ( $O_2$ ) eingesetzt werden. Dabei findet eine Messung unter Atmung von Normalluft und eine weitere unter reiner Sauerstoffatmung statt; aus den Unterschieden zwischen diesen beiden Messungen kann auf diese Weise die Oxygenierung bestimmt werden.

Bei Atmung normaler Luft mit einem Sauerstoffgehalt von 21 % ist das Hämoglobin im Blut zu ca.  $Y = 94$  % gesättigt. Wird dagegen reiner Sauerstoff geatmet, bewirkt der um mehr als das Dreifache ansteigende physikalisch gelöste Sauerstoff im Blut einen Anstieg der Oxygenierung im arteriellen Blut auf nahezu  $Y = 99$  %. Dieser Zustand wird als *hyperoxisch* bezeichnet. Die vollen 100 % können vor allem aufgrund von Shunts im Kapillargewebe der Lunge nicht erreicht werden, die für eine geringfügige Durchmischung von venösem und arteriellem Blut sorgen. In den Arteriolen sinkt die Oxygenierung generell deutlich ab. Allerdings ist nicht allgemein bekannt, inwieweit sich die venöse Oxygenierung durch das erhöhte Sauerstoffangebot erhöht. Diese Änderung ist vom Gewebetyp abhängig, ein allgemeines Gewebemodell existiert dafür nicht.

Die Inspiration bestimmter Atemgase stimuliert darüber hinaus bestimmte physiologische Regelkreise. Gerade die in nativer Atmung vorkommenden Gase wie Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid beeinflussen die chemischen Gleichgewichte und bewirken physiologische Reaktionen wie beispielsweise eine Veränderung der Atmung oder des lokalen Blutflusses. Sauerstoff wirkt vasokonstriktiv<sup>1</sup>, wodurch sich sowohl das RBV als auch die Perfusion vermindern, was das Angebot an Sauerstoff pro Zeit reduziert. Dagegen wirkt Kohlenstoffdioxid vasodilatativ<sup>2</sup>, was eine Erhöhung des RBV und auch der Perfusion nach sich zieht. Die Änderung des Atemgases von normaler Raumluft hin zu reinem Sauerstoff beeinflusst

<sup>1</sup> Gefäßverengend, von lateinisch *vas* (Gefäß) und *constringere* (zusammenschnüren).

<sup>2</sup> Gefäßweiternd, von lateinisch *vas* (Gefäß) und *dilatare* (dehnen, verbreiten).

also unter anderem das RBV, die Perfusion und die Oxygenierung, wobei diese drei Parameter verknüpft sind. Durch den Anstieg der Oxygenierung wird mehr Sauerstoff pro Blutvolumen angeboten, allerdings kann dieser Effekt durch die Verminderung des RBVs und der Perfusion geschwächt werden.

### 4.3 Der BOLD-Effekt

Dass eine Änderung der  $O_2$ -Konzentration im Blut zu Änderungen der lokalen Suszeptibilitäten im Blut führt und somit die magnetischen Eigenschaften verändert, ist seit Anfang des letzten Jahrhunderts bekannt [73]. Verantwortlich für diesen Effekt ist das unabgeschirmte Eisenion des desoxygenierten Hämoglobins in den Erythrozyten. Im oxygenierten Zustand weist das zentrale Eisenion eine komplett geschlossene, kugelsymmetrische Elektronenschale auf, sein Spinzustand ist somit  $S = 0$  und sein Verhalten diamagnetisch. In desoxygenierter Form dagegen ist diese Kugelsymmetrie gebrochen, der Spinzustand beträgt  $S = 2$ , es entsteht ein magnetisches Moment und das Deoxyhämoglobin wird paramagnetisch. Die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften führen zu Suszeptibilitätssprüngen zwischen Kapillaren und umliegendem Gewebe, die sich in einer Verkürzung der transversalen Relaxationszeit  $T_2^*$  niederschlagen. Somit kann über die magnetischen Eigenschaften des Hämoglobins eine Aussage über seine Oxygenierung getroffen werden [69, 93, 94]. Dieser Zusammenhang zwischen  $T_2^*$  und dem Oxygenierungsgrad des Blutes wird als *BOLD-Effekt*<sup>3</sup> bezeichnet. Unter Voraussetzung eines Gewebemodells mit zylindrischen, zufällig orientierten Kapillaren konnte durch Monte-Carlo-Simulationen die Abhängigkeit der reziproken transversalen Relaxation  $R_2^* = 1/T_2^*$  von der venösen Oxygenierungsänderung  $\Delta Y$  und der Änderung des regionalen Blutvolumens  $\Delta RBV$  bestimmt werden [70]:

$$\frac{\Delta R_2^*}{R_2^*} = -\frac{\Delta Y}{1 - Y} + \frac{\Delta RBV}{RBV} . \quad (4.1)$$

Der dritte Parameter, die Perfusion, spielt hierbei keine Rolle. Unter der Annahme, dass sich zwischen der Atmung von Normalluft und reinem Sauerstoff das regionale Blutvolumen RBV nur vernachlässigbar ändert, ist also davon auszugehen, dass sich durch die Erhöhung der arteriellen und venösen Blutoxygenie-

<sup>3</sup> Apronym für „Blood Oxygen Level Dependence“.

zung die reziproke transversale Relaxationszeit  $R_2^*$  erniedrigt und sich die  $T_2^*$ -Relaxationszeit somit erhöht.

Zu weiteren physiologischen Details des Herzens im Allgemeinen sei auf das Kap. 3.2 und für den Myokardinfarkt im Speziellen auf Kap. 2.3.4 verwiesen.

## 4.4 Maus als Tiermodell

Als Tiermodell wurden weibliche Mäuse vom Typ C57BL/6 (auch „C57 black 6“) mit einem Gewicht von 20–25 g verwendet, ein typisches Mausmodell für menschliche Pathologien. Es wurden zwei gesunde Mäuse und vier mit einem Myokardinfarkt untersucht. Die Infarkte wurden analog zu denen unter Kap. 3.2.1 für Ratten beschrieben gesetzt: Das Tier wird mit Isofluran anästhesiert und beatmet, dann wird ein Teil der linken Koronararterie, der *Ramus interventricularis anterior* (RIVA, oder engl.: left anterior descending, LAD), mit einer Fadenschlinge abgebunden. Die MR-Untersuchungen wurden ca. eine Woche nach Infarzierung durchgeführt. Während der Untersuchung wurden die Tiere mit 1,0–1,5 % Isofluran narkotisiert. Bei Mäusen führt das dazu, dass die Atmung der Tiere in die sog. Schnappatmung übergeht, was für die MR-Bildgebung den Vorteil bietet, lange Phasen zur Datenakquisition zur Verfügung zu haben, in denen es kaum eine Bewegung des Brustkorbs durch Atembewegung gibt.

Zur Bestimmung der Oxygenierung wurden die Tiere zunächst mit normaler Raumluft mit einem Sauerstoffgehalt von ca. 21 % beatmet (Fluss 0,5 l/min) und damit die Messungen durchgeführt. Anschließend wurde die Beatmung auf reinen Sauerstoff umgestellt, ca. 10 Minuten gewartet und die Messungen identisch wiederholt.

Zur Triggerung der Messungen auf den Herzzyklus konnte aufgrund von Interferenzen zwischen den EKG-Elektroden und den schnell schaltenden Bildgebungsgradienten kein EKG-Signal verwendet werden. Stattdessen wurde mit einem Druckballon auf dem Brustkorb dessen Bewegung abgenommen. Mit Hilfe zweier Filter konnte in Echtzeit aus dem Signal sowohl die Atemkurve (Lowpass-Filter) als auch ein Signal für den Herzschlag gewonnen werden (Highpass-Filter). Ein Atemzyklus dauert zwischen 300 und 800 ms, ein Herzschlag ca. 120 ms.

## 4.5 NMR-Tomograph

Die Messungen wurden am Hochfeldsystem Bruker Avance 750WB durchgeführt, wie auch das unter Kap. 3.3.1 beschriebene Spektrometer ein Scanner von Bruker BioSpin GmbH (Rheimstetten, Deutschland).

### 4.5.1 Bruker Avance 750WB

Das Bruker Avance 750WB ist ein vertikales wide-bore NMR-Mikroskopiesystem, welches mit 17,6 Tesla ein sehr hohes statisches Magnetfeld besitzt, was einer Protonenlarmorfrequenz von fast 750 MHz entspricht (siehe Gl. 2.11). Als Gradientensystem kam das Mikro-System mit einem Innendurchmesser von 40 mm und einer maximalen Gradientenstärke von 1000 mT/m zum Einsatz.

Der Vorteil des hohen Magnetfeldes liegt in dem hohen SNR auch bei hohen Auflösungen und einer guten Sensitivität für das Verhältnis von  $\Delta T_2^*/T_2^*$  bei gegebenem  $\Delta Y/Y$ . Herausfordernd ist allerdings das bei diesen Feldstärken extrem kurze  $T_2^*$  und die Schwierigkeit, den benötigten guten Shims zu erreichen.

### 4.5.2 Spule

Für die Messungen an Mäusen eignete sich am besten ein Quadraturbirdcage mit einem Innendurchmesser von 20 mm, was für kleine beatmete Mäuse noch tragbar ist. Der Vorteil ist ein hoher Füllfaktor und daraus resultierend ein gutes Signal-zu-Rausch-Verhältnis.

## 4.6 Sequenzen

Grundsätzlich ist für Messungen an Hochfeldsystemen ein guter Shim erforderlich. Bei Messungen *in vivo* muss daher ein Kompromiss gefunden werden zwischen der Notwendigkeit eines guten Shims und der dafür zur Verfügung stehenden Zeit, die dann für die eigentlichen Messungen nicht mehr zur Verfügung steht. Außerdem ist ein sauberer Shim nur bei einer statischen Probe möglich, bewegte Objekte wie der Brustkorb einer Maus lassen sich grundsätzlich nicht für jeden Bewegungszustand gleich gut shimmen.

Aus der Bewegung des Brustkorbs durch einerseits den Herzschlag und andererseits die Atmung entsteht auch die Notwendigkeit, die Oxygenierungsmessungen nur zu Zeitpunkten durchzuführen, bei denen keine Bewegung stattfindet. Denn Bewegung während der Messung kann zu Bildartefakten sowohl in Phasen- als auch in Read-Richtung führen. Durch die in Kap. 4.4 beschriebene Abnahme der Bewegung durch einen Druckballon und der anschließenden Filterung des Signals konnte die bei der Schnappatmung entstehende Ruhephase der Atmung gut für die Datenakquisition gefunden und genutzt werden. Dazu kam eine *ECG Trigger Unit HR* der Firma Rapid Biomedical (Würzburg, Deutschland) zum Einsatz, die die Filterung des Signals des Druckballons und dann auch die Triggierung des Scanners übernahm. Durch die Hochpassfilterung des Signals konnte auch die Herzbewegung ermittelt werden. Allerdings hat bei der hohen Schlagfrequenz des Mäuseherzens die Trägheit der pneumatischen Druckabnahme einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf das Signal, es ist von einem Delay zwischen der tatsächlichen und der angezeigten Bewegung auszugehen. Um dieses Delay zu messen, wurde vor der eigentlichen Oxygenierungsmessung eine Cine-Sequenz zur Bewegungsdarstellung des Herzens durchgeführt. Aus dieser Messung konnte dann die zeitliche Position der für die Datenakquisition günstigen Diastole relativ zum Triggersignal individuell ermittelt werden.

#### 4.6.1 Cine-Bildgebung

Zur Bestimmung des Delays zwischen Triggersignal und Beginn der Diastole wurde zunächst eine übliche Cine-Sequenz verwendet. Im Wesentlichen ist dies eine getriggerte FLASH-Sequenz, bei der über den Bewegungszyklus im Abstand von  $TR$  mehrere Frames aufgenommen werden. Die Parameter hier betragen  $TR = 10$  ms,  $TE = 3,8$  ms,  $FoV = 20 \times 20$  mm<sup>2</sup>, Auflösung  $133 \times 133$   $\mu$ m<sup>2</sup> bei einer Schichtdicke von 1 mm. Bei vierfacher Mittelung konnten in maximal 1,5 Minuten 12 Bilder pro Herzzyklus akquiriert werden.

#### 4.6.2 $T_2^*$ -Bildgebung

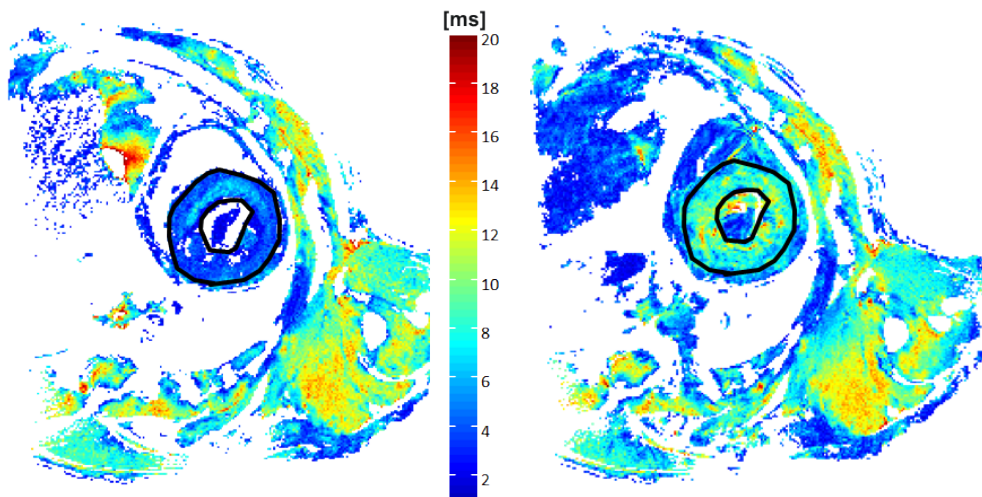
Für die Oxygenierungsmessung wurde eine Multigradientenechosequenz verwendet, wie sie schon in Kap. 3.4.3 beschrieben wurde, allerdings mit dem Unterschied, dass hier die Dephasierungsgradienten in Read-Richtung genau so wie



die Rephasierungsgradienten geschaltet wurden, beide sind zueinander symmetrisch. Die Messung wurde auf den Herzschlag getriggert, wobei der Startpunkt der Messung von dem durch die Cine-Messung bestimmten Delay gegeben war und eine Datenakquisition auch nur dann stattfand, wenn keine Bewegung durch Atmung vorlag. Es wurden 12 Echos akquiriert, das FoV betrug  $20 \times 20 \text{ mm}^2$  bei einer Schichtdicke von 0,5 mm. Die Echozeit lag bei 1,93 ms, die Interechozeit bei 5,61 ms. Es wurden verschiedene Matrixgrößen getestet, um eine Balance zwischen ausreichendem SNR auf der einen Seite und einer genügend hohen Auflösung auf der anderen Seite zu ermitteln. Als optimale Matrixgröße stellte sich  $128 \times 128$  heraus, was einer Auflösung innerhalb der Schicht von  $78 \times 78 \mu\text{m}^2$  entspricht. Für die Auswertung der Messung wurden die Daten, wie in Kap. 3.4.3 beschrieben, gefittet.

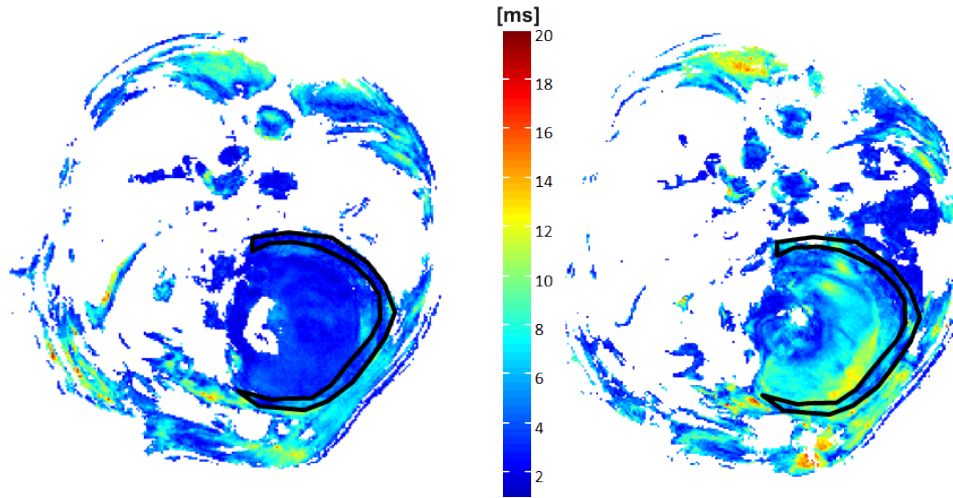
## 4.7 Ergebnisse

Es wurden zwei gesunde und vier infarzierte Mäuse in doppelt angulierter Kurzachse gemessen.



(a) Atmung von Normalluft. Im eingezeichneten RoI beträgt  $T_2^* = 3,9 \pm 1,5 \text{ ms}$ . (b) Atmung von reinem  $\text{O}_2$ . Im eingezeichneten RoI beträgt  $T_2^* = 7,9 \pm 2,3 \text{ ms}$ .

**Abbildung 4.1:**  $T_2^*$ -Karte des Herzens einer gesunden Maus *in vivo*, links bei Atmung von normaler Raumluft und rechts bei reiner Sauerstoffatmung.



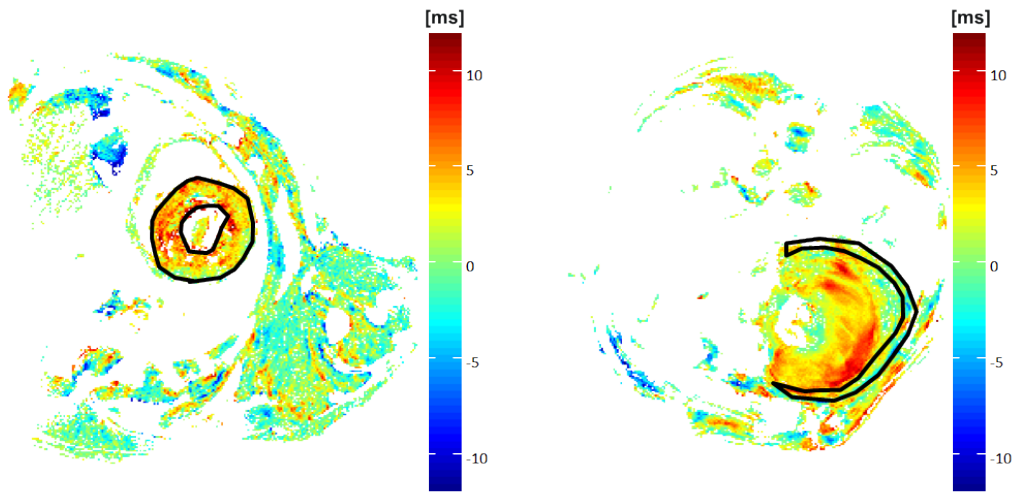
(a) Atmung von Normalluft. Im eingezeichneten RoI beträgt  $T_2^* = 3,8 \pm 1,4$  ms. (b) Atmung von reinem  $O_2$ . Im eingezeichneten RoI beträgt  $T_2^* = 4,8 \pm 1,5$  ms.

**Abbildung 4.2:**  $T_2^*$ -Karte des Herzens einer infarzierten Maus *in vivo*, links bei Atmung von normaler Raumluft und rechts bei reiner Sauerstoffatmung. Im Vergleich zu Abb. 4.1 ist deutlich die extrem ausgedünnte Myokardwand zu erkennen. Anders als in Abb. 4.1 ist hier aufgrund der eingeschränkten Pumpleistung des geschwächten Herzens auch das Blut im Ventrikel zu sehen.

In Abb. 4.1 sind die beiden  $T_2^*$ -Karten einer nicht-infarzierten Maus dargestellt, einmal bei der Atmung von Normalluft und einmal unter reiner Sauerstoffatmung. Entsprechend zeigt Abb. 4.2 die beiden  $T_2^*$ -Karten einer infarzierten Maus. Schließlich ist in Abb. 4.3 für diese beiden Herzen die Differenz der jeweiligen  $T_2^*$ -Karten (Normalluft und Sauerstoff) gezeichnet: Die  $T_2^*$ -Karte unter Normalatmung wird von der unter reiner Sauerstoffatmung abgezogen.

**Tabelle 4.1:** Zusammenstellung der Werte aus Abb. 4.1, 4.2 und 4.3 und der daraus berechneten relativen Änderung der Relaxationsraten gemäß Gl. 4.1.

	gesund	infarziert
$T_2^*$ in [ms] (Normalluft)	$3,9 \pm 1,5$	$3,8 \pm 1,4$
$T_2^*$ in [ms] (Sauerstoff)	$7,9 \pm 2,3$	$4,8 \pm 1,5$
$\Delta T_2^*$ in [ms]	$3,9 \pm 2,4$	$1,0 \pm 1,5$
	$\approx 100\%$	$\approx 26\%$
$\Delta R_2^*/R_2^*$	-0,51	-0,21



- (a) Gesundes Herz. Differenz der  $T_2^*$ -Karten aus Abb. 4.1. Im eingezeichneten RoI beträgt  $\Delta T_2^* = 3,9 \pm 2,4$  ms, das entspricht einer Zunahme um 100 %.
- (b) Infarziertes Herz. Differenz der  $T_2^*$ -Karten aus Abb. 4.2. Im eingezeichneten RoI beträgt  $\Delta T_2^* = 1,0 \pm 1,5$  ms, das entspricht einer Zunahme um 26 %.

**Abbildung 4.3:**  $T_2^*$ -Differenzbilder, also jeweils die  $T_2^*$ -Werte unter reiner Sauerstoffatmung minus diejenigen bei Atmung von Raumluft.

Alle gemessenen Werte sind noch einmal in Tabelle 4.1 zusammengestellt.



**Abbildung 4.4:** Ausschnittsvergrößerung aus Abb. 4.1(a). Auffällig sind die beiden hellen sichelförmigen Flächen oben und unten im Myokard.

Ein von der Oxygenierung unabhängiger Effekt im Myokard konnte beobachtet werden: In Abb. 4.4 ist ein Ausschnitt des Herzens aus Abb. 4.1(a) dargestellt. Darin fallen die beiden sichelförmigen Flächen im Myokard auf. Ursache dafür sind die in Kap. 2.3.2 dargelegte Faserstruktur und die analog darin verlaufenden

Kapillaren des Herzens. Ein ähnlicher Effekt wurde bereits 2006 bei Kaninchen und Ratten bei 1,5 Tesla gesehen, konnte dort aber nur mit Hilfe von Eisenoxid-Kontrastmitteln sichtbar gemacht werden [103]. Bei der hier verwendeten hohen Feldstärke von 17,6 Tesla ist dieser Effekt auch ohne Kontrastmittel beobachtbar.

## 4.8 Diskussion

Durch das aufwendige Setup der Messungen (Narkose der Tiere, wechselndes Atemgas, zweifache Triggerung, Delay-Bestimmung durch Cine-Bildgebung, manueller Shim etc.) war es möglich,  $T_2^*$  und somit die relative  $R_2^*$ -Änderung am Herzen von sowohl gesunden als auch infarzierten Mäusen *in vivo* am Hochfeld zu bestimmen. Wie zu erwarten, zeigt sich unter reiner Sauerstoffatmung ein Anstieg der  $T_2^*$ -Werte im Myokard. Das gilt sowohl für die gesunden als auch für die infarzierten Mäuse. Die Auflösung war auch bei extrem ausgedünnten Myokardwänden hoch genug, um sauber ein RoI für die Auswertung ziehen zu können. Allerdings fällt die relative  $R_2^*$ -Änderung  $\Delta R_2^*/R_2^*$  aus Gl. 4.1 bei einem infarzierten Herz mit  $-0,21$  deutlich geringer aus als die bei einem gesunden mit  $-0,51$ . Ohne ein Gewebemodell ist es allerdings schwierig, dieses Ergebnis zu interpretieren. Einen Teil des Effekts wird sicherlich die (vernachlässigte) Abnahme der RBVs unter reiner Sauerstoffatmung ausmachen; der Hauptbeitrag der  $R_2^*$ -Änderung liegt jedoch in der Änderung der arteriellen und venösen Oxygenierungsänderung, also im Anstieg der Oxygenierung. Der extreme Unterschied zwischen Remote-Gewebe und infarziertem Myokard bezüglich des Oxygenierungsanstieges ist auf die nach einer Woche noch nicht stark ausgeprägte Revaskularisierung des Narbengewebes, aber auch auf den starken  $T_2^*$ -Effekt bei dieser hohen Magnetfeldstärke zurückzuführen.

## 4.9 Zusammenfassung

Die Oxygenierung kann als komplexer Funktionsparameter unter anderem Auskunft über den Zustand der Revaskularisierung nach einem Myokardinfarkt geben. Hier wurden der Einfluss von reiner Sauerstoffatmung im Gegensatz zu normaler Raumluftatmung auf die Oxygenierung bei gesunden und infarzierten Mäusen untersucht. Die Messungen wurden bei 17,6 Tesla etabliert und durch-

geführt. Einerseits konnte eine ausreichend hohe Auflösung erzielt werden, um auch die nach Infarkt extrem ausgedünnten Myokardwände gut auflösen und untersuchen zu können, andererseits reichte das SNR trotzdem zum Fitten der  $T_2^*$ -Werte aus. Der Effekt auf das Oxygenierungslevel ist stark unterschiedlich zwischen normalen und infarzierten Herzen, woraus auf eine noch nicht weit fortgeschrittene Revaskularisierung der Narbe eine Woche nach Infarkt geschlossen werden kann.

Um den Einfluss des hohen Magnetfeldes auf die Messungen zu untersuchen, sollten die Messungen auf Ratten übertragen werden, die in einem 7,0 Tesla-Magneten untersucht werden können. Dazu wurde die  $T_2^*$ -Messsequenz bereits derart angepasst, dass sie der Tatsache Rechnung trägt, dass Ratten unter Isofluran-Narkose keine Schnappatmung zeigen. Die Ratten müssen daher beatmet werden, um die Atembewegung zu eliminieren. Die Sequenz steuert daher auch die Beatmungspumpe: Die Ratte wird für ca. 10–20 Sekunden beatmet, die Pumpe daraufhin angehalten und nach einigen Dummypulsen (zur Erreichung des Gleichgewichtszustands der Magnetisierung) ein Teil des  $k$ -Raums aufgenommen. Anschließend wird die Atempumpe wieder gestartet und das Prozedere so lange wiederholt, bis der komplette  $k$ -Raum abgetastet ist. Um Aussagen über die Oxygenierung treffen zu können, müssen auch hier Messungen mit Raumluft mit denen bei reinem Sauerstoff verglichen werden. Diese Messungen werden im Rahmen anderer Arbeiten weiter durchgeführt.

Für eine umfassende Charakterisierung verschiedener Therapieansätze im Heilungsprozess nach einem Infarkt wird es aber darüber hinaus ein probates Gewebemodell sowie die Kenntnis weiterer Parameter wie beispielsweise des RBVs oder der Perfusion brauchen.



## Kapitel 5

# Diffusionswichtung mittels Hole-Burning

Diffusion hat einen starken Einfluss auf das aufgenommene NMR-Signal, der sich manchmal ungewollt negativ auf die Bildqualität niederschlägt, oft aber auch durchaus von diagnostischem Nutzen ist. In Kap. 3 wurde bereits eine Anwendung der Diffusionstensorbildgebung vorgestellt. Dabei können Informationen nicht nur über die Diffusionseigenschaften von Gewebe gewonnen, sondern außerdem Rückschlüsse auf z.B. die Gewebestruktur gezogen werden. Dazu zählt beispielsweise der Verlauf von Muskelfasern oder der von Neuronen in der weißen Substanz des Gehirns. Darüber hinaus gibt es Techniken wie z.B. das „*q*-space-imaging“, welches exakte Informationen über die Beweglichkeit von z.B. Wassermolekülen innerhalb eines Voxels liefern kann [13, 14].

Die bisher gezeigten Diffusionstechniken basieren allesamt auf der PGSE-Methode<sup>1</sup>, siehe [90]: Wie in Kap. 3.4.4 bereits beschrieben wird eine gewöhnliche Spinechosequenz durch zwei Diffusionsgradienten erweitert, von denen sich einer vor und einer hinter dem 180°-Refokussierungspuls befindet, was zu einer Kodierung der Diffusion in den Phasen der transversalen Magnetisierung führt. Die Stärke der Diffusionswichtung in einem PGSE-Experiment wird durch den *b*-Wert charakterisiert, der lediglich von Sequenzparametern abhängig ist (Gl. 3.23). Im Falle einer PGSE-Sequenz mit rechteckigen, also nicht trapezoiden Gradienten wird Gl. 3.23 zu

$$b = \gamma^2 G_D^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3) , \quad (5.1)$$

<sup>1</sup> Akronym für „Pulsed-Gradient Spin-Echo“.

wobei  $G_D$  die Stärke des Diffusionsgradienten,  $\Delta$  die Diffusionszeit (also die Zeit zwischen den beiden Diffusionsgradienten) und  $\delta$  die Dauer der Diffusionsgradienten ist. Für eine starke Diffusionswichtung müssen erstens die Diffusionsgradienten stark und lang geschaltet werden, und zweitens muss der Abstand  $\Delta$  zwischen ihnen groß sein. Diese lange Diffusionszeit ist unverzichtbar, um eingeschränkte Diffusion in groben Strukturen detektieren zu können (siehe eingeschränkte Diffusion, Kap. 3.4.4). Sind zudem die zur Verfügung stehenden Diffusionsgradienten nicht besonders stark (z.B. bei klinischen Systemen), so ist eine lange Diffusionszeit  $\Delta$  der einzige Weg zu einem ausgeprägten Diffusionskontrast. Eine lange Diffusionszeit verlängert aber unausweichlich die Echozeit  $TE$ , und da die Signalamplitude zum Echozeitpunkt durch

$$M(TE) = M_0 \cdot e^{-TE/T_2} \cdot e^{-bD} \quad (5.2)$$

gegeben ist, geht eine starke Diffusionswichtung (hoher  $b$ -Wert) mit einer niedrigen Signalamplitude einher. Besonders brisant ist das bei Proben mit kurzen  $T_2$ -Relaxationszeiten. Die Aufnahme eines stimulierten Echos kann dieses Problem der  $T_2$ -Abhängigkeit zwar verringern, aber nicht eliminieren.

Im Jahr 1996 untersuchten Doran et al. die Auswirkungen von Diffusion und  $T_1$ -Relaxation auf eine rasch wiederholte BURST-Sequenz [23]. Die Sequenz, die hier vorgestellt wird, nutzt diesen Effekt, um eine neue Art der Diffusionswichtung vorzustellen, die ähnlich wie bekannte Tagging-Techniken so genannte DANTE-Pulszüge verwendet [63]. Sie hat nicht die üblichen Vorteile der BURST-Sequenz (wie sie in [35, 60] beschrieben wird), der fortgeschrittenen BURST-Techniken (wie z.B. [115]) oder der Diffusions-BURST-Sequenz (siehe z.B. [22, 111]), nämlich geringe Gradientenanforderungen, Schnelligkeit und die niedrige Lautstärke. Dafür hat sie andere wünschenswerte Eigenschaften. Die bemerkenswerteste davon ist, dass sie nicht wie die herkömmlichen Diffusionstechniken von der  $T_2$ -Relaxation limitiert ist. Erreicht wird das durch ein Vorexperiment, in welchem die Diffusionswichtung durch eine Serie von DANTE-Pulsen in die Longitudinalmagnetisierung präpariert wird; die Transversalmagnetisierung spielt dabei keine Rolle. Danach wird die Longitudinalmagnetisierung mit einem schnellen Standardbildgebungsexperiment wie z.B. FLASH [33] oder EPI [61] ausgelesen.



## 5.1 Methodik

Die grundlegende Idee hinter der hier vorgestellten Methode kommt aus den Bloch-Torrey-Gleichungen (Gl. 2.39) [96]. Ist das  $B_0$ -Feld in  $z$ -Richtung orientiert und der Diffusionskoeffizient  $D$  ortsunabhängig, so kann man die  $z$ -Komponente dieser Gleichung als

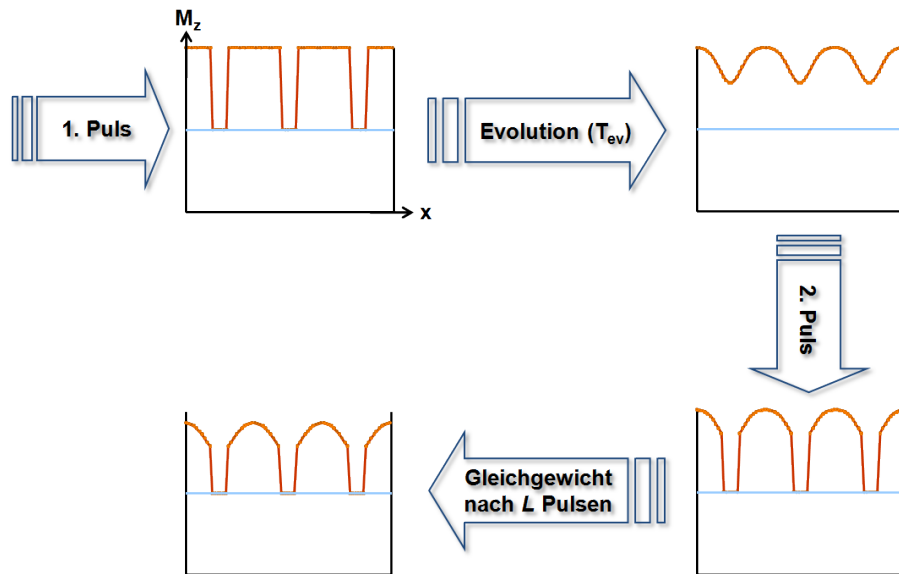
$$\frac{\partial}{\partial t} M_z(x,t) = D \frac{\partial^2}{\partial x^2} M_z(x,t) + \frac{M_0 - M_z(x,t)}{T_1} \quad (5.3)$$

schreiben. Damit wird die Evolution der Longitudinalmagnetisierung  $M_z(x,t)$  unter dem Einfluss von *Diffusion* und  $T_1$ -*Relaxation* beschrieben [23]. Die Lösung dieser Differentialgleichung ist durch

$$M_z(x,t) = M_0 \left[ 1 - e^{-\frac{t}{T_1}} \left( 1 - \frac{M_z(x,0)}{M_0} \right) \otimes \frac{1}{\sqrt{4\pi Dt}} \cdot e^{-\frac{x^2}{4Dt}} \right] \quad (5.4)$$

gegeben, wobei  $\otimes$  eine Faltung bezüglich der Variablen  $x$  symbolisiert (siehe auch Gl. 2.37) [23]. Das anfängliche Magnetisierungsprofil  $M_z(x,0)$  relaxiert mit  $T_1$  in Richtung  $M_0$ , und die Faltung mit dem Diffusionspropagator beschreibt die gleichzeitige Verschmierung dieses Profils über den Ort. Bei der hier gezeigten Diffusions-Hole-Burning-Methode wird die Longitudinalmagnetisierung selektiv in bestimmten Bereichen angeregt und entwickelt sich nach der Anregung unter dem Einfluss von Diffusion und  $T_1$ -Relaxation. Die Sättigung geschieht dabei – anders als bei der Hole-Burning-Diffusionssequenz in [86] – auf Subvoxel-Niveau. Am Ende sind mehrere Streifen in die Magnetisierung eines jeden Voxels „gebrannt“, die Magnetisierung ist dort gesättigt (siehe weiter hinten in Abb. 5.5). Die Pulssequenz besteht im Wesentlichen aus zwei Teilen (siehe Abb. 5.1 und Abb. 5.2):

1. *Brennen*: Die gesamte  $z$ -Magnetisierung eines Voxels nimmt durch das Sättigen von Spin-Ensembles mittels Pulsen innerhalb des Voxels ab. Dies geschieht streifenförmig.
2. *Evolution*: Das System entwickelt sich unter dem Einfluss von Diffusion und  $T_1$ -Relaxation. Die Diffusion „verwischt“ das Magnetisierungsprofil, was als Faltung mit einem normierten Gaußkern interpretiert werden kann (siehe Gl. 5.4); die Summe der Longitudinalmagnetisierung bleibt dabei erhalten.

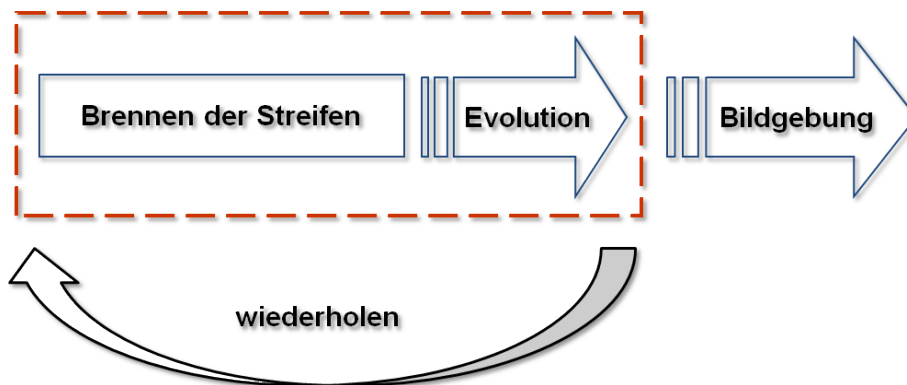


**Abbildung 5.1:** Schema des Brennens von Streifen in ein Voxel. Die longitudinale Magnetisierung (nach oben aufgetragen) evolviert unter dem Einfluss von Diffusion und  $T_1$ -Relaxation. Nach rechts ist der Ort aufgetragen. Nach  $L$  Wiederholungen von Puls und anschließender Evolution erreicht das System einen Gleichgewichtszustand, in dem die Magnetisierung nur noch eine Funktion von  $D$  und  $T_1$  ist:  $M_z = f(D, T_1)$ .

Die longitudinale  $T_1$ -Relaxation dagegen bringt  $z$ -Magnetisierung zurück. Die Evolutionszeit  $T_{ev}$  entspricht dabei der Diffusionszeit  $\Delta$  eines PGSE-Experiments.

Misst man nach diesem ersten Vorgang die Magnetisierung, so erhält man ein rein  $T_1$ -gewichtetes Bild. Es kann als örtlich selektiv angeregtes *Saturation-Recovery*-Experiment [100, 101, 102] interpretiert werden.

Wird die Prozedur von Brennen der Streifen (immer an denselben Stellen) und anschließender Evolution des Systems  $L$ -mal wiederholt (siehe Abb. 5.2), dann wird nach einigen Wiederholungen der Betrag an Magnetisierung, der durch das Sättigen verloren geht, gleich dem Betrag an Magnetisierung sein, der durch  $T_1$ -Relaxation zurückgewonnen wird. Dadurch stellt sich eine Gleichgewichtsmagnetisierung (*Steady-State*) ein, welche anschließend durch ein schnelles Bildgebungsexperiment ausgelesen werden kann. Diese Gleichgewichtsmagnetisierung wird als  $M_z^{ss}$  bezeichnet.



**Abbildung 5.2:** Grobes Sequenzschema: Zunächst werden die Streifen in die Magnetisierung gebrannt, das System evolviert unter dem Einfluss von  $D$  und  $T_1$ . Dieser Vorgang wird  $L$ -mal wiederholt und anschließend ein Bild akquiriert.

Zum besseren Verständnis des Einflusses von  $T_1$  und der Diffusion  $D$  betrachten wir die folgenden beiden Extremfälle:

1.  $T_1 \rightarrow \infty$ , d.h. keine  $T_1$ -Relaxation: Nach dem ersten Puls diffundieren gesättigte Spins während der Evolutionszeit  $T_{ev}$  aus den Bereichen, die durch diesen Puls gesättigt wurden, heraus und nicht-gesättigte Spins in diese Bereiche hinein. Relaxation und somit Rückgewinnung von Longitudinalmagnetisierung findet nicht statt. Beim nächsten Puls wird die neu in die Streifen diffundierte Magnetisierung gesättigt usw. Auf diese Art wird sukzessive Magnetisierung gesättigt, nach (unendlich) vielen Wiederholungen würde die Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_z^{ss} = 0$  erreicht werden.
2.  $D \rightarrow 0$ , d.h. keine Diffusion: Nach dem ersten Puls ist ein Streifenmuster in die Magnetisierung gebrannt (siehe Abb. 5.1). Liegt keine Diffusion vor, so relaxieren die gesättigten Bereiche lediglich, in diesen Bereichen wird Magnetisierung zurückgewonnen. Allerdings wird exakt diese Magnetisierung durch den nächsten Puls wieder gesättigt usw. Die Gleichgewichtsmagnetisierung wird also schon nach dem ersten Puls erreicht, sie hängt nur von  $T_1$  ab:  $M_z^{ss} = f(T_1)$ .

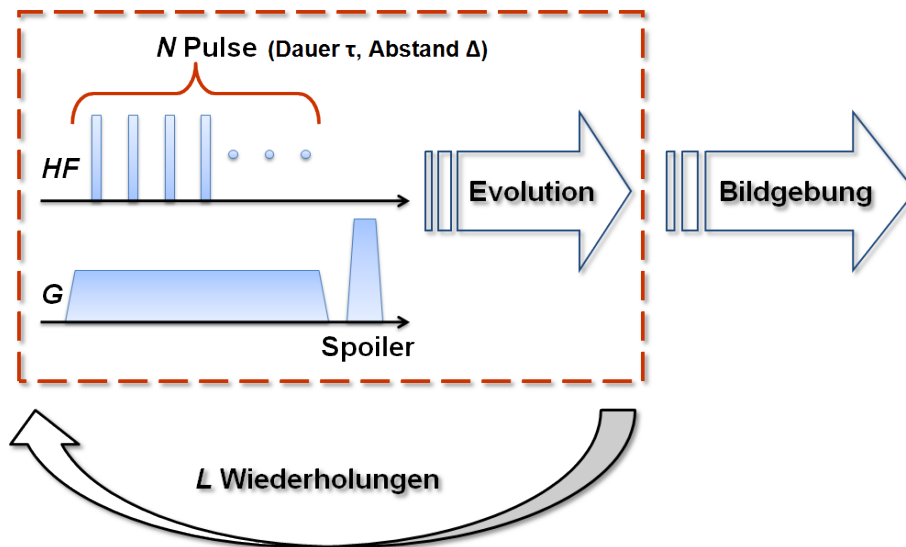
In Wirklichkeit liegen immer beide Mechanismen – Diffusion und  $T_1$ -Relaxation – gleichzeitig vor, und beide werden auch benötigt, um eine Gleichgewichtsma-

gnetisierung  $M_z^{ss} > 0$  zu erreichen, die auch von beiden Parametern abhängt:  $M_z^{ss} = f(D, T_1)$ . Die Magnetisierung soll dann ausgelesen werden, wenn sich das System nach  $L$  Durchgängen im Steady-State befindet. Dann hängt die Diffusionswichtung des Experiments anders als bei einem PGSE-Experiment nicht nur von den eingestellten Sequenzparametern ab (Diffusionszeit  $\Delta$ , Eigenschaften der Diffusionsgradienten  $\delta$ ,  $G_D$ , siehe Gl. 5.1), sondern auch von den Eigenschaften des Systems in dem betrachteten Voxel selbst ( $D$ ,  $T_1$ ). Das bedeutet aber auch, dass es unmöglich ist, *eine* Diffusionswichtung, die sich in *einem*  $b$ -Wert ausdrückt, für das gesamte aufgenommene Bild anzugeben und zu verwenden; der  $b$ -Wert variiert hier von Voxel zu Voxel. Beim PGSE-Experiment wird der  $b$ -Wert definiert über das Verhältnis des Signals, aufgenommen ohne Diffusionswichtung ( $M_z^{b=0}$ ), zu dem Signal, aufgenommen mit Diffusionswichtung ( $M_z^{b>0}$ ). Hier wird analog verfahren:

$$b = \frac{1}{D} \ln \left( \frac{M_z^{b=0}}{M_z^{b>0}} \right) \hat{=} \frac{1}{D} \ln \left( \frac{M_z^{L=0}}{M_z^{ss}(D, T_1)} \right) = b(D, T_1) . \quad (5.5)$$

Hier beschreibt  $M_z^{ss}(D, T_1)$  dann das diffusions- und  $T_1$ -gewichtete Steady-State-Signal und  $M_z^{L=0}$  das ungewichtete Ausgangssignal nach  $L = 0$  Wiederholungen. Die Details der Pulssequenz werden in Abb. 5.3 gezeigt:  $N$  kurze Pulse mit einer Pulsdauer  $\tau$  und einem zeitlichen Pulsabstand  $\Delta$  werden appliziert. Währenddessen liegt ein Gradient  $G$  an, dessen Orientierung diejenige Richtung definiert, in die das Experiment diffusionssensitiv sein soll. Durch diese Pulse wird die Longitudinalmagnetisierung teilweise in Transversalmagnetisierung transformiert. Die entstehende Transversalmagnetisierung wird nach jedem Pulszug mit Hilfe eines Spoilergradienten dephasiert.

Um die Pulsform näherungsweise in der Frequenzdomäne und über den Gradienten letztlich in der Ortsdomäne zu erhalten, muss die Pulsform der Zeitdomäne fouriertransformiert werden [63] (siehe Abb. 5.4): Die Pulssequenz besteht praktisch aus einer endlichen Abfolge von einzelnen, nicht infinitesimal kurzen Blockpulsen. Man kann sich diese Pulssequenz zerlegt vorstellen als einen unendlichen Dirac-Kamm mit Peak-Abstand  $\Delta$ , der mit einem Einzelpuls mit der Pulsdauer  $\tau$  gefaltet und letztlich mit einer Boxcar-Funktion der Länge  $N \cdot \Delta$  multipliziert wird. Um die Form der Streifen zu erhalten, betrachtet man sich das Frequenzspektrum dieser Pulsfolge in der Fourierdomäne: Man erhält eben-



**Abbildung 5.3:** Detaillierteres Sequenzschema:  $N$  Pulse werden unter einem Gradienten  $G$  eingestrahlt, die Transversalmagnetisierung wird gespoilt und das System evolviert unter dem Einfluss von  $T_1$  und Diffusion. Der Vorgang wird  $L$ -mal wiederholt, bevor die Longitudinalmagnetisierung mit einem Bildgebungsexperiment ausgelesen wird.

falls einen Dirac-Kamm, allerdings mit einem inversen Peakabstand von  $2\pi/\Delta$ , multipliziert mit einer sinc-Funktion, deren Breite zwischen den ersten beiden Nulldurchgängen  $4\pi/\tau$  beträgt. Das Ganze wird nun gefaltet mit ebenfalls einer sinc-Funktion der Breite von  $4\pi/N\Delta$  zwischen den ersten Nulldurchgängen.<sup>2</sup>

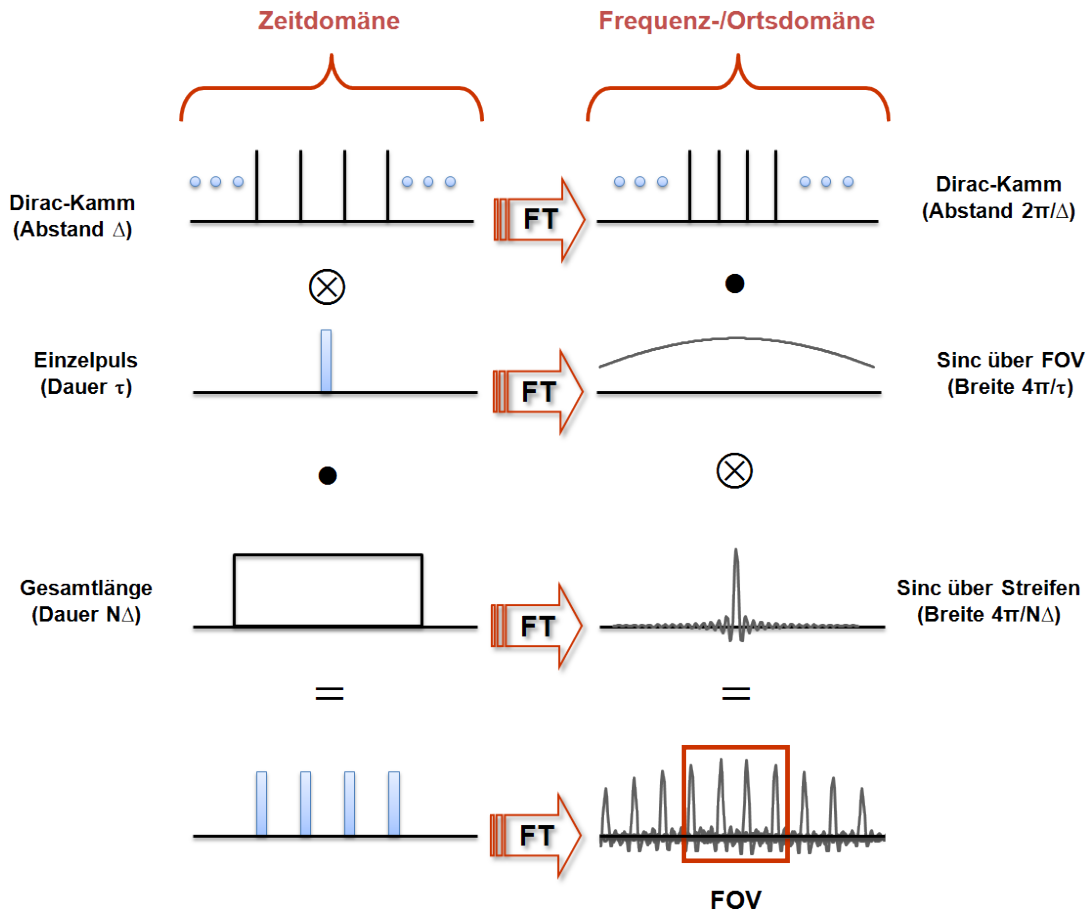
Die Streifen, welche durch diese Pulsfolge in die Longitudinalmagnetisierung gebrannt werden, werden durch folgende Parameter charakterisiert:

- $\Delta$ : Der zeitliche Abstand der Pulse  $\Delta$  bestimmt auch den Abstand der Streifen im Ortsraum  $S$ :

$$S = \frac{2\pi}{\gamma G \Delta} . \quad (5.6)$$

Für eine gegebene Auflösung des Bildgebungsexperiments  $\Delta x$  und einer durch das Gradientensystem limitierten Gradientenstärke  $G$  des Gradienten

<sup>2</sup> Bei dieser Betrachtung ist zu beachten, dass es hierbei *nicht* um die Echos geht, die nach einer Applikation von  $N$  RF-Pulsen in der Zeitdomäne generiert werden. Üblicherweise erzeugen  $N$  Pulse in Anwesenheit eines magnetischen Feldgradienten  $3^{N-1}$  Echos in der Zeitdomäne; im Falle von äquidistanten Pulsen ist die Anzahl der Echos auf  $N$  reduziert [35]. In unserem Fall werden *diese* Echos durch die Spoilergradienten vernichtet, lediglich das erzeugte Magnetisierungsprofil ist von Interesse.

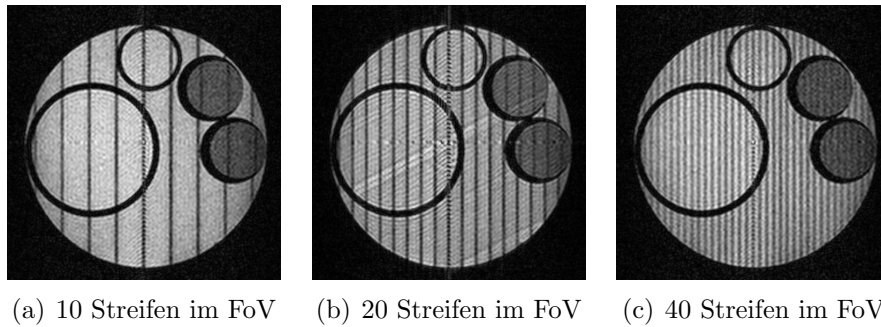


**Abbildung 5.4:** Pulsform in Zeit- und Frequenzdomäne: Der DANTE-Teil der Pulssequenz – also die  $N$  Pulse, die in Abb. 5.3 unter der geschweiften Klammer skizziert sind – kann als Dirac-Kamm gefaltet mit einem einzelnen Blockpuls und multipliziert mit einer Boxcar-Funktion beschrieben werden (Zeitdomäne, linker Teil der Abbildung). Um die Pulsform in der Frequenzdomäne zu erhalten, werden die Teile jeweils einzeln fouriertransformiert; eine Multiplikation wird dabei zu einer Faltung und eine Faltung zu einer Multiplikation. Im Ergebnis ergibt dies auch in der Frequenzdomäne einen Dirac-Kamm, multipliziert mit einer sinc-Funktion und gefaltet ebenfalls mit einer sinc-Funktion (rechter Teil der Abbildung). Ein Einzelpuls muss in der Zeitdomäne mindestens so kurz sein, dass die Amplitude der Streifen in der Frequenzdomäne über das gesamte FoV nahezu homogen ist.

unter den Pulsen definiert der Pulsabstand  $\Delta$  also die mögliche Anzahl der Streifen pro Pixel  $n$ :

$$n = \frac{\Delta x}{S} = \frac{\Delta x \gamma G \Delta}{2\pi} . \quad (5.7)$$

Um die in die Magnetisierung gebrannten Streifen im Bildgebungsexperiment nicht zu sehen, sollte in jedem Fall  $n \geq 1$  gelten; je größer  $n$  wird, desto homogener wird die Diffusionswichtung innerhalb eines Pixels (siehe Abb. 5.5).

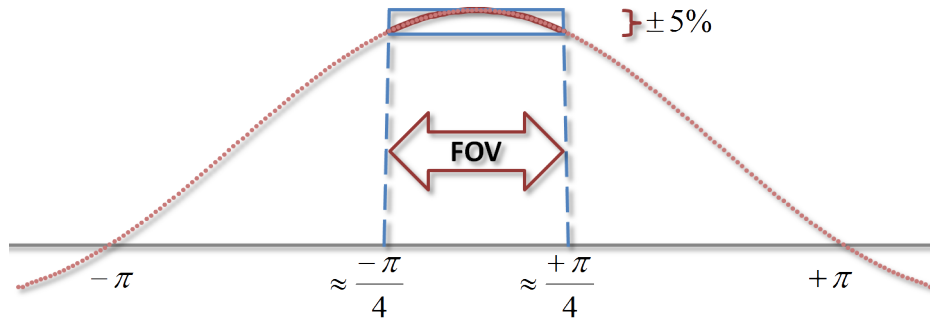


**Abbildung 5.5:** Bilder des in Kap. 5.3 beschriebenen Phantoms. Der Abstand der Streifen im Bildraum wurde durch Variation des zeitlichen Abstands der Pulse  $\Delta$  verändert. Zur Visualisierung der Streifen wurde ausnahmsweise  $0 < n < 1$  gewählt.

- $\tau$ : Die zeitliche Länge eines Einzelpulses  $\tau$  charakterisiert die Amplitude der Streifen über das Field of View. Bei den hier benötigten kurzen Pulslängen sind in der Regel technisch fast nur Rechteckpulse möglich, was im Ortsraum zu einer sinc-Funktion führt (siehe Abb. 5.4), welche die Amplitude der Streifen bestimmt. Um über das gesamte FoV eine nahezu homogene Streifenamplitude zu erhalten, muss das FoV im zentralen Bereich des Hauptmaximums der sinc-Funktion liegen; dazu muss die Einzelpulsdauer  $\tau$  möglichst klein gehalten werden. Um beispielsweise eine Variation der Pulsamplitude um nur  $\pm 5\%$  über das gesamte FoV zuzulassen, kann etwa  $1/4$  des Bereichs zwischen den ersten Nulldurchgängen der sinc-Funktion genutzt werden (siehe Abb. 5.6). Für das Field of View ergibt sich in diesem Fall näherungsweise

$$FoV \approx \frac{\pi}{\gamma G \tau} . \quad (5.8)$$

- $N$ : Die Anzahl der Einzelpulse pro Pulszug  $N$  bestimmt die Form und die



**Abbildung 5.6:** Modulation der Streifenamplitude mit einer sinc-Funktion. Soll über das gesamte FoV eine maximale Abweichung von beispielsweise  $\pm 5\%$  eingehalten werden, so muss  $\tau$  so kurz gewählt werden, dass das FoV in den Bereich von  $-\pi/4$  bis  $\pi/4$  der sinc-Funktion fällt.

Breite der einzelnen Streifen, wenn man davon ausgeht, dass der zeitliche Abstand der Pulse  $\Delta$  bereits, wie oben beschrieben, durch die Vorgabe der Anzahl der Streifen pro Pixel  $n$  festgelegt ist. Wenn die Amplitude der gegebenen Pulse nicht moduliert wird, so haben die Streifen näherungsweise ein sinc-Profil (siehe Abb. 5.4). Die Breite der Streifen  $\Delta s$  (gemessen zwischen den ersten Nulldurchgängen der sinc-Funktion) beträgt dabei

$$\Delta s = \frac{4\pi}{\gamma G N \Delta} . \quad (5.9)$$

Das Verhältnis zwischen der Streifenbreite  $\Delta s$  und dem Streifenabstand  $S$  – die relative Streifenbreite  $\sigma$  – ist somit nur abhängig von der Anzahl der Einzelpulse  $N$ :

$$\sigma := \frac{\Delta s}{S} = \frac{2}{N} . \quad (5.10)$$

Dieses Verhältnis ist ein Maß dafür, wie hoch der Anteil der durch die Pulse gesättigten Magnetisierung ist. Werden in einer gegebenen Zeit  $N\Delta$  viele Einzelpulse mit dafür kurzem Pulsabstand  $\Delta$  gegeben, so werden die Streifen breiter und der Anteil der gesättigten Magnetisierung im Pixel steigt. In der Praxis darf dieses Verhältnis nicht zu groß sein, da sonst das messbare Signal zu gering wird; es darf aber auch nicht zu klein sein, sonst wird der Einfluss der Pulse auf das gemessene Signal (also die Diffusionswichtung des Experiments) zu gering. Wo der optimale Wert für die Diffusionswichtung



liegt, wird neben anderen Fragestellungen mit Hilfe von Simulationen im folgenden Kapitel gezeigt werden.

## 5.2 Simulationen

Zur Optimierung der im vorangegangenen Kapitel beschriebenen Parameter kann das System simuliert werden. Um ein System effektiv zu simulieren, ist es immer von Vorteil, die Symmetrien des Systems in der Simulation auszunutzen. Im hier vorliegenden Fall kann das System auf ein eindimensionales System reduziert werden. Das Ziel ist es, einen einzelnen Pixel zu untersuchen, der mehrere Streifen enthält (siehe Abb. 5.1). Unter der Annahme, dass sich weder der Diffusionskoeffizient noch die  $T_1$ -Relaxationszeit innerhalb des betrachteten Pixels ändern, reicht es, innerhalb dieses Pixels einen einzigen Streifen mit periodischen Randbedingungen zu simulieren. Periodische Randbedingungen bedeutet in diesem Fall, dass ein Spin, der auf der einen Seite aus dem simulierten System heraus diffundiert, auf der anderen Seite wieder in das System hinein diffundiert. Des Weiteren muss nur die Longitudinalmagnetisierung simuliert werden. In Abb. 5.1, die den Simulationen entnommen ist, zeigt jeder Punkt den Wert der  $z$ -Magnetisierung eines Spins in Abhängigkeit von dessen Ort.

Zu Beginn der Simulation befindet sich das System im thermischen Gleichgewicht, der Anteil der Magnetisierung in  $z$ -Richtung ist maximal. Danach wird ein Pulszug appliziert, der einen Streifen brennt, d.h. die Magnetisierung wird gesättigt. Anschließend evolviert das System unter dem Einfluss der  $T_1$ -Relaxation, aber auch der Diffusion. Diese Prozedur wird, wie in Kap. 5.1 beschrieben, periodisch wiederholt, bis sich das System in einem dynamischen Gleichgewicht befindet. Die Simulation besteht daher aus zwei Teilen:

1. Brennen der Streifen: Dazu wird die Magnetisierung mit einer spezifischen Pulsfunktion multipliziert. Ein einfacher  $90^\circ$ -Puls z.B. beinhaltet einfach eine Multiplikation der Magnetisierung mit 1 in dem Bereich, in dem kein Puls appliziert wird und mit 0 im Bereich des Pulses. Analog können auch z.B.  $180^\circ$ -Pulse, Gaußpulse, trapezförmige Pulse oder die in Abb. 5.4 beschriebenen und in der Praxis eingesetzten sinc-artigen Pulsformen simuliert werden. Näherungsweise wird in der Simulation ein Puls in einem einzigen simulierten Zeitschritt  $\Delta t$  appliziert, währenddessen weder Relaxation

noch Diffusion stattfinden.

2. Evolution: Während der Evolutionszeit wird das Magnetisierungsprofil aufgrund von  $T_1$ - und Diffusionseffekten modifiziert. Diese Effekte werden mit einer diskreten Version von Gl. 5.3 in der Simulation berücksichtigt:

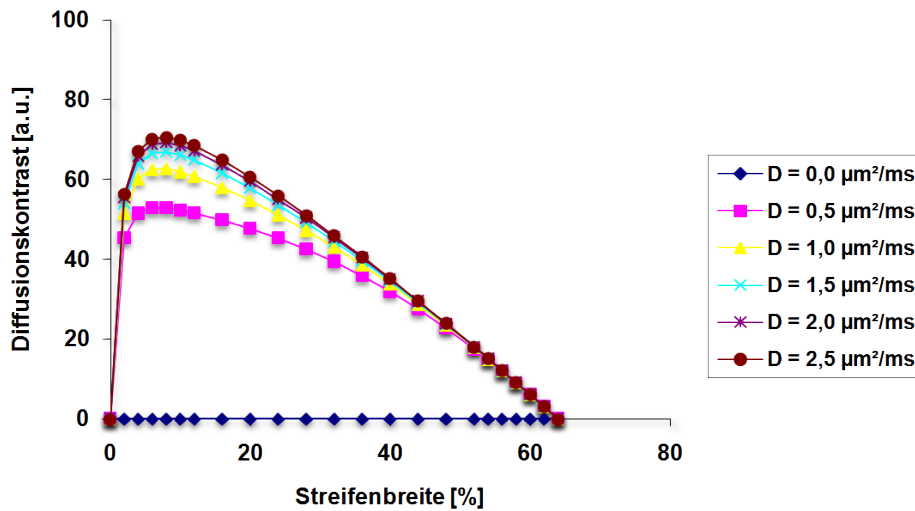
$$\frac{\Delta M_i}{\Delta t} = D \frac{M_{i+1} + M_{i-1} - 2M_i}{\Delta x^2} + \frac{M_0 - M_i}{T_1}. \quad (5.11)$$

In jedem Zeitschritt  $\Delta t$  wird die Magnetisierung  $M_i$  an jedem Punkt  $i$  aktualisiert:  $T_1$ -Relaxation sorgt dafür, dass Longitudinalmagnetisierung zurückgebracht wird, und Diffusion „verwischt“ die Magnetisierung zwischen dem aktuell betrachteten Punkt  $i$  und seinen Nachbarpunkten, die sich jeweils im Abstand  $\Delta x$  befinden.

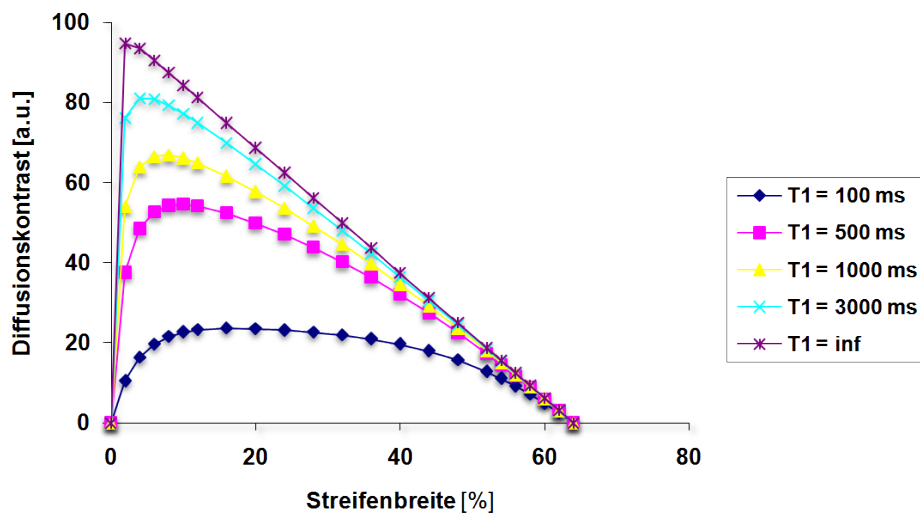
Die Summe aller Teilmagnetisierungen  $M_i$  in einem Pixel ergibt die insgesamt in diesem Pixel gemessene Magnetisierung  $M$ . Mit diesen Simulationen ist es nun zum einen möglich, optimale Parameter für das Experiment zu finden sowie zum anderen die experimentell erhaltenen Ergebnisse zu überprüfen.

Eine der Fragestellungen bei der Optimierung der Sequenzparameter war u.a. der Einfluss der Anzahl der Streifen pro Pixel  $n$  (siehe Gl. 5.7) auf die Diffusionswichtung. Schon ohne Simulation ist klar, dass es wünschenswert wäre, so viele Streifen wie möglich in einem Pixel unterzubringen, um einen möglichst gut gemittelten Einfluss von  $T_1$  und der Diffusionskonstanten innerhalb dieses Pixels zu erhalten. Dies wird jedoch durch zwei Faktoren limitiert: Erstens durch die durch die Hardware begrenzte Stärke des Diffusionsgradienten  $G$ , und zum Zweiten durch den zeitlichen Abstand der Einzelpulse  $\Delta$ , der für einen engen Streifenabstand groß werden müsste (siehe Gl. 5.7 und Abb. 5.4). Die Frage ist also nicht, wie viele Streifen pro Pixel wünschenswert sind, sondern wie viele bei gegebenen Randbedingungen maximal erreicht werden können.

Eine weitere zu optimierende Variable der Sequenz die optimale Streifenbreite  $\Delta s$  (siehe Gl. 5.9) bzw. die optimale relative Streifenbreite  $\sigma$  (siehe Gl. 5.10). Wie bereits diskutiert, darf die relative Streifenbreite  $\sigma$  weder zu klein (kein Einfluss des Hole-Burning-Pulszuges auf das Bild) noch zu groß sein (keine messbare Magnetisierung mehr aufgrund des wiederholten Brennens und des zwischenzeitlichen „Verschmierens“ durch Diffusion). Es muss also dazwischen eine optimale relative Streifenbreite  $\sigma_{\text{opt}}$  geben, der man sich mit Hilfe von Simulationen



(a) Diffusionskontrast in Abhängigkeit der relativen Streifenbreite  $\sigma$ , aufgetragen für verschiedene Werte von  $D$  und einen festen Wert von  $T_1 = 1000$  ms.

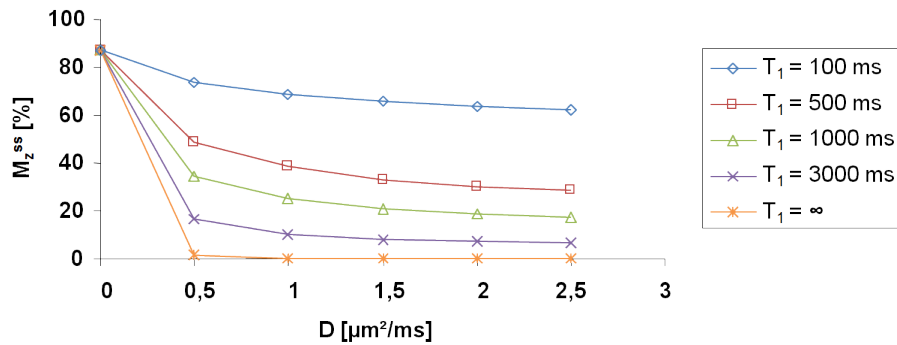


(b) Diffusionskontrast in Abhängigkeit der relativen Streifenbreite  $\sigma$  für verschiedene Werte von  $T_1$ , wobei  $D = 1,5 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  festgehalten wird.

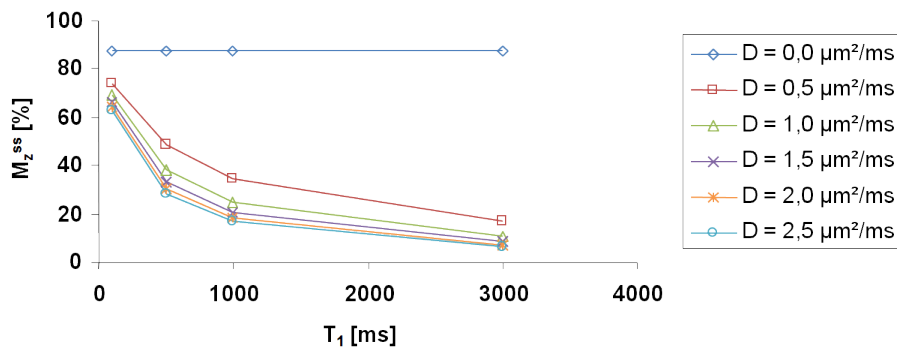
**Abbildung 5.7:** Diffusionskontrast  $M_z^{ss}(D = 0) - M_z^{ss}(D > 0)$  in Abhängigkeit der relativen Streifenbreite  $\sigma$ . In beiden Fällen liegt die optimale relative Streifenbreite (stärkster Diffusionskontrast) bei  $\sigma_{\text{opt}} \approx 5 - 15\%$ .

nähern kann. In Abb. 5.7 sind die Ergebnisse von Simulationen (mit rechteckigen Streifenprofilen) gezeigt, wobei in Abb. 5.7(a) die Diffusionskonstante  $D$  und in Abb. 5.7(b) die Relaxationszeit  $T_1$  variiert wird.

Für typische Werte von  $D$  und  $T_1$  liegt die optimale relative Streifenbreite



- (a) Verlauf der Gleichgewichtsmagnetisierung in Abhängigkeit von  $D$  bei konstantem  $T_1$ . Bei der verwendeten Streifenbreite von  $\sigma = 12,5\%$  beträgt die Gleichgewichtsmagnetisierung ohne Diffusion ( $D = 0 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ ) direkt nach dem Puls genau  $87,5\%$ .



- (b) Verlauf der Gleichgewichtsmagnetisierung in Abhängigkeit von  $T_1$  bei konstantem  $D$ . Wie oben beschrieben beträgt die Gleichgewichtsmagnetisierung für  $D = 0 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  direkt nach dem Puls mit der verwendeten Streifenbreite von  $\sigma = 12,5\%$  unabhängig von  $T_1$  immer  $87,5\%$ .

**Abbildung 5.8:** Simulierte Werte der Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_z^{ss}(D, T_1)$  unmittelbar nach dem letzten Puls. In diesen Simulationen wurden rechteckige Pulse mit einer relativen Streifenbreite von  $\sigma = 12,5\%$  und einem zeitlichen Pulsabstand von  $\Delta = 20 \text{ ms}$  appliziert.

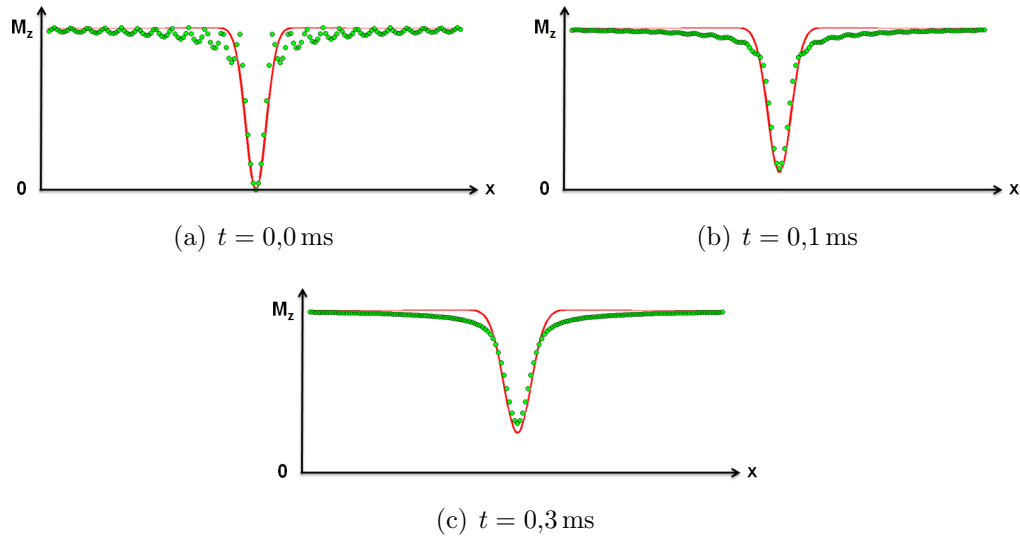
demnach bei  $\sigma_{\text{opt}} \approx 5 - 15\%$ . Diese Streifenbreite ergibt den besten Diffusionskontrast. Nach Gl. 5.10 resultiert daraus eine optimale Anzahl von Einzelpulsen von  $N_{\text{opt}} = 13 - 40$ . Der Diffusionskontrast ist definiert als die Differenz zwischen der Gleichgewichtsmagnetisierung ohne Diffusion  $M_z^{ss}(D = 0)$  und der Gleichgewichtsmagnetisierung unter dem Einfluss von Diffusion  $M_z^{ss}(D > 0)$ .

In Abb. 5.8 ist die Abhängigkeit der simulierten Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_z^{ss}(D, T_1)$  – also der endgültigen Magnetisierung, die im Steady State nach  $L$  Wiederholungen erreicht wird – in Abhängigkeit von der Diffusionskonstanten  $D$

und der  $T_1$ -Relaxationszeit für den Satz von Experimentparametern dargestellt, der auch bei den Experimenten in Kap. 5.3 verwendet wurde. Sowohl steigende Diffusion also auch steigende  $T_1$ -Relaxation verringert die Gleichgewichtsmagnetisierung. Außerdem ist zu sehen, dass bei einer relativen Streifenbreite von  $\sigma = 12,5\%$  ein guter Kompromiss zwischen Diffusionswichtung und verbleibender Gleichgewichtsmagnetisierung, also messbarem Signal, erzielt wird.

Die gezeigten Simulationen wurden mit verschiedenen Pulsprofilen durchgeführt, um den Einfluss des exakten Pulsprofils auf die Simulationsergebnisse zu untersuchen. Dabei zeigt sich, dass das exakte Profil der gebrannten Streifen nur eine untergeordnete Rolle spielt: Die simulierten Ergebnisse sind nahezu unabhängig vom verwendeten Pulsprofil. Die schmalen Seitenbänder eines sinc-förmigen Pulsprofils beispielsweise verschwinden aufgrund des „Verschmierens“ durch die Diffusion sehr schnell, haben also kaum Einfluss auf die Sequenz (siehe Abb. 5.9). Die Diffusion sorgt im Allgemeinen dafür, dass nahezu jedes Anregungsprofil schnell einem Gaußprofil ähnlich wird. Trotzdem wurde für die Simulationen, die zur Verifizierung der experimentellen Ergebnisse dienen, in der Regel ein sinc-förmiges Pulsprofil verwendet. Da der im Experiment tatsächlich erreichte Pulswinkel nicht bekannt ist, wurden die Simulationen mit verschiedenen Pulswinkeln durchgeführt und die Ergebnisse mit den experimentellen Daten verglichen. Die besten Übereinstimmung zeigte sich für einen maximalen Pulswinkel des sinc-Pulses in der Simulation von  $125^\circ$ .

Zusammenfassend konnten die Simulationen dazu genutzt werden, die optimale Streifenbreite  $\sigma_{\text{opt}}$  und damit die optimale Pulszuglänge  $N_{\text{opt}}$  für das experimentelle Setup zu bestimmen. Des Weiteren hat sich gezeigt, dass bei dieser optimalen Streifenbreite genug Magnetisierung im Gleichgewichtszustand für ein messbares Signal bleibt. Die Form der applizierten Pulse spielt nur eine untergeordnete Rolle, da die Diffusion verschiedene Pulsformen schnell einer Gaußform ähnlich werden lässt. Darüber hinaus wurden die Simulationen genutzt, um die folgenden experimentellen Ergebnisse zu validieren. Außerdem spielen die Simulationen eine entscheidende Rolle bei der Quantifizierung von  $D$  und  $T_1$ , wie weiter unten in Kap. 5.5 noch gezeigt werden wird.



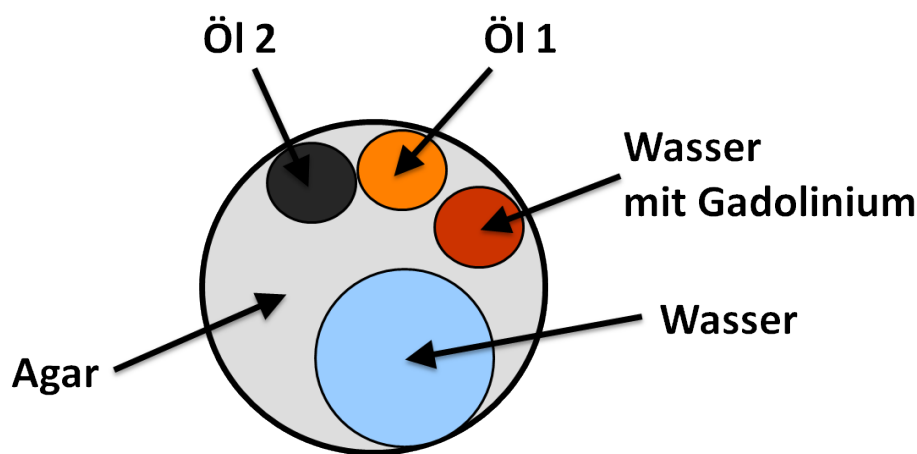
**Abbildung 5.9:** Vergleich eines sinc- (grüne Punkte) und eines gaußförmigen (rote Linie) Anregungsprofils zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Simuliert wurden die Profile bei  $D = 2,0 \mu\text{m}^2/\text{ms}$  und ohne den Einfluss von  $T_1$ . Die Seitenbänder des Gaußprofils sind bereits nach 0,1 ms nahezu verschwunden, es bleibt lediglich ein etwas breiterer Rand des Anregungsprofils.

### 5.3 Experimente

Die ersten Versuche mit der Hole-Burning-Sequenz wurden am Bruker AMX-500 bei 11,75 T durchgeführt (siehe Kap. 3.3.1), da dieser Scanner über ein starkes Gradientensystem mit einer maximalen Gradientenstärke von 660 mT/m verfügt. Für die Experimente wurden aufgrund der Hardware-Limitationen und der Simulationsergebnisse folgende Parameter verwendet: Pulsdauer  $\tau = 3 \mu\text{s}$ , Pulsabstand  $\Delta = 1 \text{ ms}$ , Anzahl der Pulse pro Pulszug  $N = 25$ , Evolutionszeit  $T_{\text{ev}} = 25 \text{ ms}$ , Gradientenstärke  $G = 450 \text{ mT/m}$ , Streifenabstand  $S = 52 \mu\text{m}$  (nach Gl. 5.10 folgt daraus eine Streifenbreite von  $\Delta s = 4,2 \mu\text{m}$ ), Pulszugwiederholungen  $L = 20$ . Für das Ausleseexperiment (siehe Abb. 5.2) wurde ein „centric reordered snapshot FLASH“ mit einer Echozeit von  $TE = 2,5 \text{ ms}$  und einer Repetitionszeit von  $TR = 4,3 \text{ ms}$  verwendet, also ein Snapshot FLASH-Experiment, bei dem der  $k$ -Raum nicht linear abgetastet wird, sondern die Daten im  $k$ -Raumzentrum zuerst akquiriert werden, um den Einfluss des Bildgebungsexperiments auf den Kontrast zu minimieren. Diese Sequenz hat eine Aufnahmezeit von 550 ms, was aufgrund der relativ langen  $T_1$ -Zeiten in dem Phantom (siehe Tabelle 5.1) unproblematisch

ist, da das Kontrastverhältnis eines Centric Reordered Snapshot FLASH von den ersten aufgenommenen  $k$ -Raumzeilen dominiert wird und diese noch kaum einer  $T_1$ -Wichtung unterliegen. Hätte man eine Probe mit sehr kurzem  $T_2$  und möglicherweise auch kurzem  $T_1$ , müsste ggf. eine schnellere Auslesesequenz verwendet werden (z.B. EPI<sup>3</sup>).

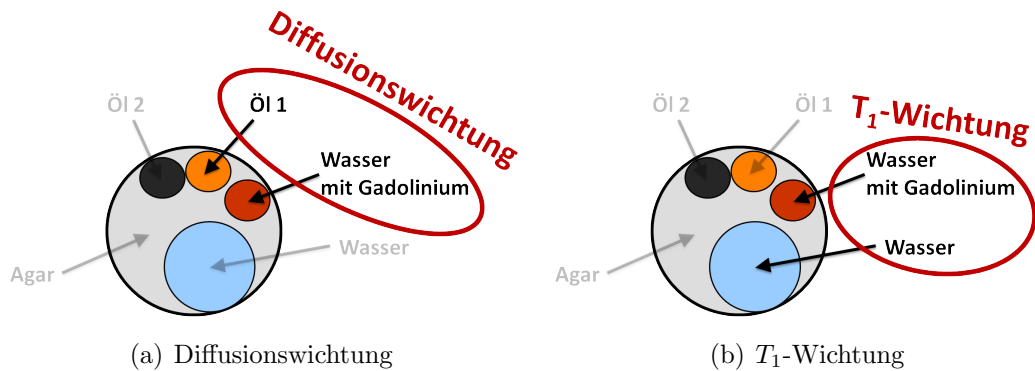
Bei einem FoV von  $20 \times 20 \text{ mm}^2$  und einer Matrixgröße von  $128 \times 128$  Pixeln wurde eine Auflösung von  $156 \times 156 \mu\text{m}^2$  in der Schichtebene erreicht.



**Abbildung 5.10:** Phantom zur getrennten Darstellung der Kontraste. Das Phantom besteht aus einem 20 mm-Röhrchen, in dem neben einem 10 mm-Röhrchen mit Wasser drei kleine Röhrchen untergebracht und mit Agar fixiert wurden. In den kleinen Röhrchen befinden sich zwei verschiedene viskose Öle und einmal Wasser, welches mit Gadolinium gedoped wurde.

Es wurde ein Phantom gebaut, welches es erlaubt, die Signalwichtung, die durch  $T_1$ -Relaxation erzeugt wird, separiert von derjenigen zu betrachten, die durch Diffusion verursacht wird. Das Phantom besteht aus unterschiedlichen Röhrchen (siehe Abb. 5.10): Eines enthält reines Wasser, eines mit Gadolinium angereichertes („gedoptes“) Wasser, zwei weitere verschiedene Öle. Fixiert werden diese durch ein Agar-Gel, welches gleichzeitig dafür sorgt, dass das Phantom durch die Angleichung der Suszeptibilitäten besser geschimmt werden kann. Die Konzentration des Gadoliniums wurde so gewählt, dass die  $T_1$ -Relaxation genau der des einen Öls entspricht, was dazu führt, dass zwei Röhrchen mit glei-

<sup>3</sup> Akronym für „Echo Planar Imaging“.



**Abbildung 5.11:** Getrennte Diffusions- und  $T_1$ -Wichtung. Das kleine Wasserröhrchen wurde so mit Gadolinium gedoped, dass es das gleiche  $T_1$  wie das erste Ölröhrchen hat. Dadurch können wir einmal zwei Röhrchen mit identischem  $T_1$ , aber unterschiedlicher Diffusion und einmal zwei Röhrchen mit identischer Diffusion, aber verschiedenem  $T_1$  betrachten.

chem  $T_1$  und unterschiedlicher Diffusion (Diffusionswichtung, unabhängig vom  $T_1$ -Effekt) und zwei Röhrchen mit gleicher Diffusion und unterschiedlichem  $T_1$  ( $T_1$ -Wichtung, unabhängig vom Diffusionseffekt) vorliegen (siehe Abb. 5.11).

**Tabelle 5.1:** Charakterisierung des in Abb. 5.10 gezeigten Phantoms. Bestimmt wurden die  $T_1$ - und  $T_2$ -Relaxation, die Diffusionskoeffizienten und die daraus berechneten  $b$ -Werte.

	Wasser	Wasser (Gd)	Öl 1	Öl 2
$T_1$ [ms]	$2668 \pm 70$	$359 \pm 14$	$295 \pm 25$	$327 \pm 25$
$T_2$ [ms]	$535 \pm 8$	$279 \pm 7$	$35 \pm 4$	$27 \pm 4$
$D$ [ $\mu\text{m}^2/\text{ms}$ ]	$1,89 \pm 0,02$	$1,95 \pm 0,05$	$0,01 \pm 0,02$	$0,02 \pm 0,02$
$b$ [s/ $\text{mm}^2$ ]	$1195 \pm 274$	$632 \pm 117$	$38825 \pm 21575$	$36092 \pm 21771$

Die Charakterisierung der einzelnen Röhrchen ist in Tabelle 5.1 gezeigt. Für die  $T_1$ -Messungen wurde eine Inversion-Recovery-Sequenz verwendet. Die Diffusionskoeffizienten wurden mit einem normalen PGSE-Experiment gemessen.  $T_2$  wurde mit einer PRESS-Sequenz<sup>4</sup> mit variabler Echozeit bestimmt. Dabei wird mittels dreier schichtselektiver Pulse ( $90^\circ$ ,  $180^\circ$ ,  $180^\circ$ ) ein Voxel angeregt und dessen Echo ausgelesen, welches im Gegensatz zu einem gewöhnlich ortskodierten Echo aufgrund der fehlenden Bildgebungsgradienten weniger diffusionsgewichtet

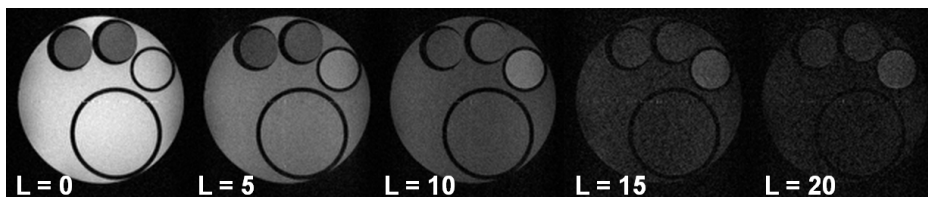
<sup>4</sup> Apronym für „Point RESolved Spectroscopy“.



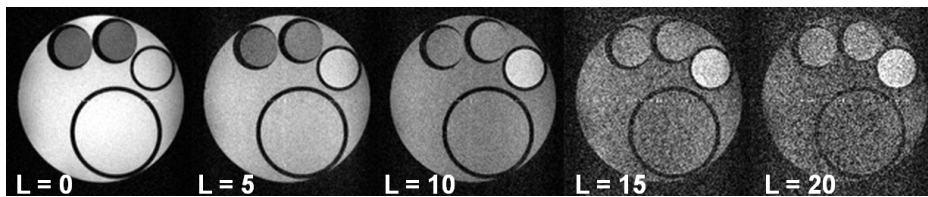
ist. Alle Experimente wurden bei einer konstanten Temperatur von  $18^\circ\text{C}$  durchgeführt.

## 5.4 Experimentelle Ergebnisse

Wiederholt man die Präparation der Magnetisierung immer wieder (Streifen brennen, Evolution, ...), so läuft das System in einen Gleichgewichtszustand, der sowohl diffusions- als auch  $T_1$ -gewichtet ist. In Abb. 5.12 werden Bilder des Phan-



(a) Bilder normiert auf ein konstantes Rauschlevel.



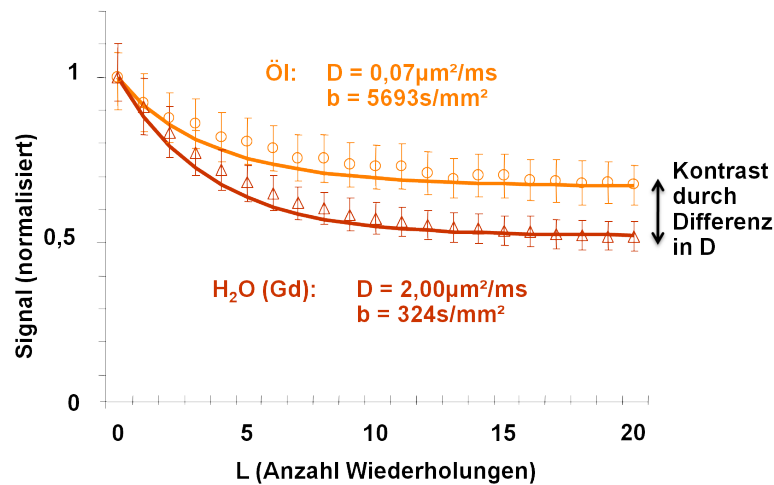
(b) Bilder normiert auf das Signal des mit Gadolinium gedopten Wassers (Röhrchen rechts oben).

**Abbildung 5.12:** Signalverhältnisse im Phantom mit steigender Anzahl von Wiederholungen  $L$  des Vorexperiments. Auffällig ist auch die Verschiebung der Ölsignale in Read-Richtung (in dieser Darstellung nach rechts) aufgrund des Chemical Shifts.

toms nach einer unterschiedlichen Anzahl von Wiederholungen  $L$  gezeigt. Dies repräsentiert den Signalverlauf zu verschiedenen Zeitpunkten hin zum Gleichgewichtszustand. In Abb. 5.12(a) sind die Bilder nicht normiert, die Diffusionswichtung mindert das gesamte Signal mit zunehmender Anzahl von Wiederholungen des Vorexperiments  $L$ . Das Rauschlevel bleibt in dieser Darstellung konstant. In Abb. 5.12(b) sind die gleichen Bilder dargestellt, diesmal jedoch normiert auf das Signal des Röhrchens mit gedoptem Wasser (Röhrchen rechts oben), so dass das Rauschlevel mit steigendem  $L$ , d.h. mit zunehmender Diffusionswichtung, in den Bildern zunimmt. Das Signal von reinem Wasser (großes Röhrchen) nimmt relativ zu dem des gedopten Wassers ab. Zurückzuführen ist das allein auf die längere

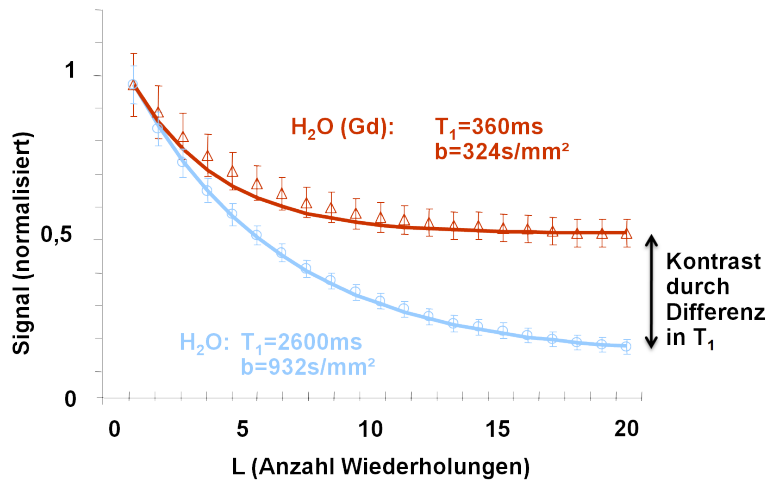
$T_1$ -Relaxationszeit, die ein niedrigeres Gleichgewichtssignal liefert, denn die Diffusionskoeffizienten sind in beiden Röhren identisch. Andererseits nimmt das Ölsignal (Röhren links oben) mit zunehmendem  $L$  relativ zum gedopten Wasser zu. Diese Zunahme wird allein durch den geringeren Diffusionskoeffizienten verursacht; beide Röhren haben identische  $T_1$ -Werte.

In Abb. 5.13 und Abb. 5.14 ist der experimentelle Verlauf der Signalamplitude in Abhängigkeit der Anzahl der Wiederholungen zusammen mit simulierten Werten aufgetragen. Dabei werden in Abb. 5.13 zwei Kompartimente des Phantoms gegenübergestellt (Öl und Wasser mit Gadolinium), die ähnliche  $T_1$ -Werte aufweisen; der Unterschied in der Gleichgewichtsmagnetisierung kommt nur aufgrund der unterschiedlichen Diffusionseigenschaften zustande. Dagegen zeigt Abb. 5.14 zwei Kompartimente mit identischen Diffusionskonstanten (Wasser mit und Wasser ohne Gadolinium), der Unterschied in der Gleichgewichtsmagnetisierung wird hier durch die unterschiedlichen  $T_1$ -Relaxationszeiten erzeugt.



**Abbildung 5.13:** Vergleich zweier Röhren mit identischen  $T_1$ -Werten, aber unterschiedlichen Diffusionskoeffizienten (Öl und Wasser mit Gadolinium). Dargestellt sind die Signalamplituden in Abhängigkeit der Anzahl der Wiederholungen, normiert auf das jeweilige Signal ohne Vorexperiment (d.h.  $L = 0$ , ohne Hole-Burning-Modul). Die Punkte repräsentieren experimentelle Daten (Mittelwerte von RoIs in den entsprechenden Röhren), die durchgezogene Linie stellt entsprechende Simulationsergebnisse dar.

Eine Karte der nach Gl. 5.5 berechneten  $b$ -Werte ist in Abb. 5.15 gezeigt.

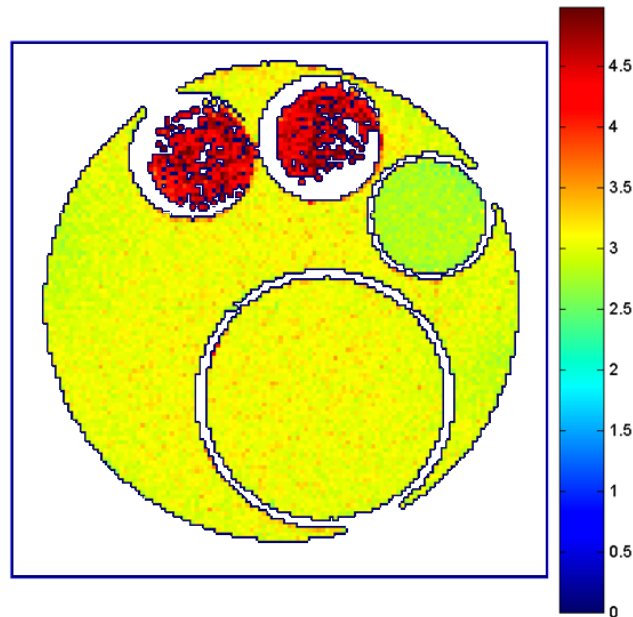


**Abbildung 5.14:** Vergleich zweier Röhren mit identischen Diffusionskoeffizienten, aber unterschiedlichen  $T_1$ -Werten (Wasser mit und ohne Gadolinium). Dargestellt sind die Signalamplituden in Abhängigkeit der Anzahl der Wiederholungen, normiert auf das jeweilige Signal ohne Vorexperiment (d.h.  $L = 0$ , ohne Hole-Burning-Modul). Die Punkte repräsentieren experimentelle Daten (Mittelwerte von RoIs in den entsprechenden Röhren), die durchgezogene Linie stellt entsprechende Simulationsergebnisse dar.

Sie zeigt die hohe Bandbreite von den mit der Hole-Burning-Sequenz erreichten  $b$ -Werten *innerhalb* eines Bildes: Mit den in diesem Experiment verwendeten Parametern erreicht reines Wasser einen  $b$ -Wert von ca.  $1200\text{ s/mm}^2$ , mit Gadolinium gedoptes Wasser ca.  $650\text{ s/mm}^2$  und Öl (aufgrund seines extrem niedrigen Diffusionskoeffizienten, ca. einen Faktor 1000 kleiner als der von Wasser und kaum noch messbar) einen  $b$ -Wert von ca.  $40.000\text{ s/mm}^2$  (siehe auch Tabelle 5.1). In den mit Öl gefüllten Röhren liegen die Fehler in den Diffusionskoeffizienten im gleichen Bereich wie in den anderen Kompartimenten; allerdings liegt der Diffusionskoeffizient selbst in der selben Größenordnung wie der Fehler, was zu den sehr hohen Fehlern in den aufgeführten  $b$ -Werten in Tabelle 5.1 führt.

## 5.5 Quantifizierung

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, um aus den gemessenen Signalverläufen mit der Hole-Burning-Sequenz die Parameter  $D$  und  $T_1$  zu quantifizieren. Der nächst-



**Abbildung 5.15:** Karte der Logarithmen der  $b$ -Werte im Phantom (die logarithmische Auftragung wurde aufgrund des großen Wertebereichs der  $b$ -Werte gewählt (Einheit  $\log_{10}(\text{s}/\text{mm}^2)$ ). Berechnet wurden sie mittels Gl. 5.5. Die Sequenz liefert einen  $b$ -Wert von ungefähr  $1.200 \text{ s}/\text{mm}^2$  ( $\log_{10}(b \text{ mm}^2/\text{s}) \approx 3,1$ ) für reines Wasser (großes Röhrchen),  $650 \text{ s}/\text{mm}^2$  ( $\log_{10}(b \text{ mm}^2/\text{s}) \approx 2,8$ ) für Wasser mit Gadolinium (rechts oben im Bild) und ungefähr  $40.000 \text{ s}/\text{mm}^2$  ( $\log_{10}(b \text{ mm}^2/\text{s}) \approx 4,5$ ) für Öl (die beiden linken kleinen Röhrchen).

liegende Ansatz wäre eine analytische Beschreibung der Entwicklung des Signals in den Gleichgewichtszustands  $M_z^{ss}(D, T_1)$ , der zum einen von den Eigenschaften der Probe abhängt, also von  $D$  und  $T_1$ , aber eben auch stark von den Sequenzparametern. Würde man diesen funktionalen Zusammenhang kennen, wäre es möglich, die Diffusionskoeffizienten und die  $T_1$ -Relaxationszeiten aus den Messdaten zu berechnen; dazu müsste die analytische Funktion unter Berücksichtigung der entsprechenden Sequenzparameter an gemessene Daten gefittet werden, die bei unterschiedlicher Anzahl von Wiederholungen  $L$  aufgenommen wurden. Um diese Funktion zu berechnen müsste man bei der Anfangsmagnetisierung  $M_0$  starten, einen Puls applizieren und das System sich anschließend entwickeln lassen (siehe Gl. 5.4). Diese Berechnung muss dann iterativ betrieben werden, d.h. im nächsten Schritt wird statt mit der Anfangsmagnetisierung  $M_0$  mit *der* Magne-

tisierung gestartet, die im Schritt vorher nach der Evolutionszeit vorhanden war. Die Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_z^{ss}(D, T_1)$  ist dann gegeben durch die Magnetisierung nach unendlich vielen Iterationen. Diese Berechnung von  $M_z^{ss}(D, T_1)$  durch eine unendliche Iteration von Gl. 5.4 konnte nicht gelöst werden.

Deshalb wurde ein anderer Ansatz zur Quantifizierung gewählt: Vor der Messung wird das System mit genau den Sequenzparametern so simuliert, wie sie später auch im Experiment verwendet werden, und zwar für ein breites Spektrum von Diffusionskoeffizienten und  $T_1$ -Relaxationszeiten. Die dadurch gewonnenen Signalverläufe von der Ausgangsmagnetisierung hin zur Gleichgewichtsmagnetisierung werden für diesen Satz von Parametern gespeichert. Da die Signalverläufe exponentiell hin zu einem konstanten Wert abfallen (siehe Abb. 5.13 und 5.14), können sie an folgende Gleichung angefitet werden:

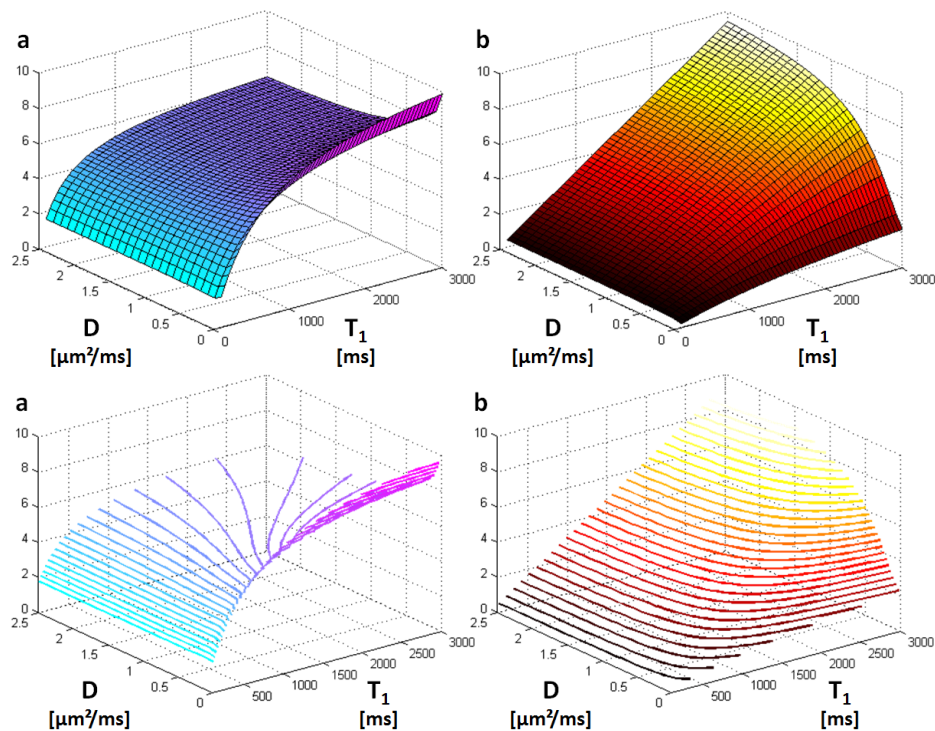
$$S(L) = c \cdot (a \cdot e^{-L/b} + 1) . \quad (5.12)$$

Bestimmt werden dabei nur die beiden Parameter  $a$  und  $b$ . Der Parameter  $c$  beschreibt die absolute Normierung der simulierten Signale und wird so gewählt, dass die Signalverläufe zum Wert 1 hin abfallen; er ist beliebig und spielt für das weitere Vorgehen keine Rolle.

Diese gewonnenen Daten bilden nun eine sog. *Lookup-Tabelle*: Zu jedem Paar von  $D$  und  $T_1$  existieren in einer Tabelle zwei simulierte Parameter  $a$  und  $b$ . Eine zu den Experimenten von Kap. 5.4 passende Lookup-Tabelle ist in Abb. 5.16 dargestellt. Jede Höhenlinie dieser Plots, dargestellt ebenfalls in Abb. 5.16, repräsentiert einen bestimmten Wert von  $a$  bzw. von  $b$ .

Bei einer Messung muss nun zunächst der Verlauf in den Gleichgewichtszustand (siehe z.B. Abb. 5.12 oder Abb. 5.13 und 5.14) mit mehreren Experimenten abgetastet und an Gl. 5.12 angefitet werden. Anschließend können dann die aus dem Experiment gewonnenen Parameterpaare  $a$  und  $b$  mit Hilfe der Lookup-Tabelle in Werte von  $D$  und  $T_1$  konvertiert werden. Dazu betrachtet man sich den Schnittpunkt der beiden auf die  $D$ - $T_1$ -Ebene projizierten Höhenlinien (siehe Abb. 5.17 rechts).

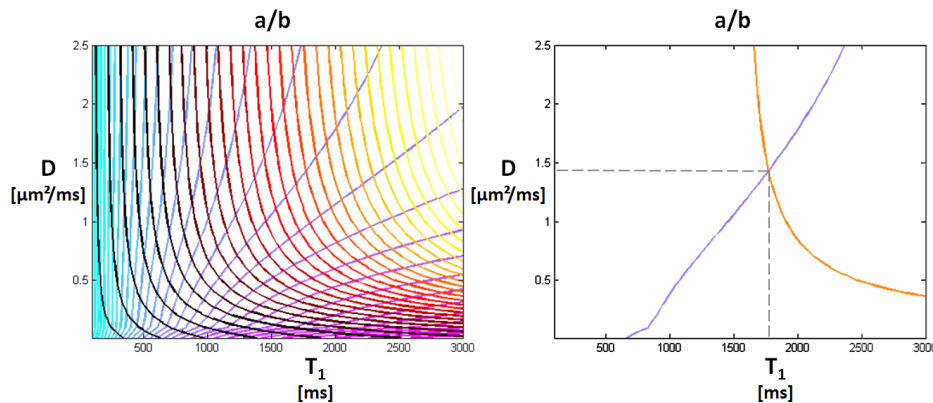
Dabei wird ein Problem deutlich (siehe Abb. 5.17 links): Im Bereich niedriger  $T_1$ -Werte laufen die Höhenlinien nahezu parallel, d.h. die Parameter  $a$  und  $b$  sind nicht spezifisch für verschiedene Werte von  $D$ , die Umkehrbarkeit der Lookup-Tabelle ist hier (bei verrauschten Daten und einem daraus resultierenden Fitfeh-



**Abbildung 5.16:** Werte der Lookup-Tabelle: Dargestellt sind die simulierten Parameter  $a$  und  $b$  in Abhängigkeit von möglichen Diffusionskoeffizienten  $D$  und möglichen  $T_1$ -Relaxationszeiten. Unten sind die Höhenlinien der Plots gezeigt, wobei jede Höhenlinie genau einem Wert von  $a$  bzw.  $b$  entspricht.

ler) nur eingeschränkt gegeben. Für größere Werte von  $T_1$  dagegen funktioniert der Schnitt der Höhenlinien und somit die Wertezuordnung eindeutiger.

Die mit Hilfe der Lookup-Tabelle quantifizierten Werte für normales und gedoptes Wasser und für Öl sind in Tabelle 5.2 aufgeführt. Bei Wasser (hohes  $T_1$ ) liegen die mit der Lookup-Tabelle quantifizierten Werte in guter Übereinstimmung mit denen der Referenzmessung. Bei den anderen beiden Proben (gedoptes Wasser und Öl) kommt das oben beschriebene Problem für kurze  $T_1$ -Relaxationszeiten zum tragen; die Quantifizierung kann hier verbessert werden, wenn Vorwissen in die Auswertung mit einbezogen wird. Ist  $T_1$  in der Probe bereits bekannt, so kann damit  $D$  genauer quantifiziert werden und umgekehrt. Die Quantifizierung von  $D$  im Öl bleibt dennoch schwierig; allerdings liegt hier auch der Wert der Referenzmessung bereits im Bereich deren Messgenauigkeit. Auch diese Ergebnisse sind in Tabelle 5.2 aufgeführt.



**Abbildung 5.17:** Projektion der Höhenlinien von  $a$  und  $b$  auf die  $D$ - $T_1$ -Ebene (links). Rechts der Schnittpunkt zweier Höhenlinien zur Bestimmung von  $D$  und  $T_1$  aus einem Paar  $a$  und  $b$ .

## 5.6 Diskussion

Der große Vorteil der rasch wiederholten räumlich selektiven Sättigung in Anwesenheit von Diffusion und  $T_1$ -Relaxation besteht darin, dass sie diffusionsgewichtete Bildgebung in Proben mit sehr kurzen  $T_2$ -Relaxationszeiten ohne den sonst üblichen Signalverlust durch die  $T_2$ -Relaxation erlaubt. In manchen Proben kann des Weiteren die stark unterschiedliche Diffusionswichtung (d.h. der stark unterschiedliche  $b$ -Wert) in verschiedenen Kompartimenten der Probe von Vorteil sein. Die Abhängigkeit des  $b$ -Wertes von dem Diffusionskoeffizienten und der  $T_1$ -Relaxationskonstanten selbst kann in manchen Fällen (z.B. bei niedrigen Diffusionskoeffizienten) zu sehr hohen  $b$ -Werten führen, und durch ein konstruktives Zusammenspiel der beiden Effekte (Diffusion und  $T_1$ -Relaxation) kann unter Umständen ein guter Kontrast zwischen verschiedenen Kompartimenten erzielt werden.

Allerdings ist die Kontrastmischung aus Diffusionskontrast und  $T_1$ -Kontrast problematisch für einen reinen visuellen Eindruck eines gemessenen Bildes. Für eine Trennung der beiden Effekte müssen aus den gemessenen Werten die Diffusionskonstante  $D$  und die  $T_1$ -Relaxationszeit quantitativ bestimmt werden. Dies ist insbesondere bei nicht zu kurzen  $T_1$ -Zeiten mit Hilfe einer mit den Experimentparametern simulierten Lookup-Tabelle möglich.

Ein Problem im Gegensatz zum gewöhnlichen PGSE-Experiment ist, dass

**Tabelle 5.2:** Ergebnisse der Quantifizierung mit Hilfe einer Lookup-Tabelle für die drei Kompartimente Wasser, Wasser gedoped und Öl des in Abb. 5.10 dargestellten Phantoms. Es ist zu sehen, dass nur bei Wasser mit hohem  $T_1$  die Ergebnisse der Lookup-Tabelle gut mit denen der Referenzmessung übereinstimmen. Unter Ausnutzung von Vorwissen ( $T_1$  oder  $D$ ) werden die quantifizierten Werte besser.

	Referenz		Lookup		Lookup	Lookup
	$D$	$T_1$	$D$	$T_1$	$T_1$ bekannt	$D$ bekannt
Wasser	1,89	2668	1,83	2805	1,73	2813
Wasser (Gd)	1,95	359	0,34	537	2,08	538
Öl 1	0,01	295	0,12	800	0,15	508

hier zwei konkurrierende Längenskalen existieren. Nur dann, wenn sich die Diffusionseigenschaften nicht auf einer kleineren Längenskala ändern als der Abstand der Streifen  $S$ , gibt die Methode innerhalb eines Pixels gut gemittelte Werte. Hätte man beispielsweise derart periodische Diffusionskoeffizienten, dass an den Rändern der gebrannten Streifen andere Diffusionskoeffizienten vorliegen als im Bereich der Streifen, so würden die gemessenen Signalintensitäten lediglich von den Diffusionskoeffizienten in den Streifenbereichen abhängen; das gemessene Signal wäre kein gemitteltes Signal über die Eigenschaften innerhalb des Pixels („Partialvolumeneffekt“), wie es beim PGSE-Experiment immer der Fall ist.

In den hier gezeigten Experimenten erzeugt der DANTE-Pulszug einen Satz von Streifen in der Richtung senkrecht zum langen Gradienten  $G$  aus Abb. 5.3. In einem homogenen Medium ändert die Diffusion entlang eines betrachteten Streifens das Magnetisierungsprofil nicht. Deshalb ist das Experiment nur sensitiv auf die Diffusion in Richtung des angelegten Gradienten  $G$ . Ist die Probe aber heterogen, dann kann die Diffusion entlang eines Teils eines Streifens das Magnetisierungsprofil in einem anderen Teil des Streifens modifizieren. In diesem Fall müsste die Differentialgleichung Gl. 5.3 zu einer mehrdimensionalen Gleichung erweitert werden. Um den Einfluss der Heterogenität auf die Diffusionswichtung abschätzen zu können, müssten allerdings die probeninternen Gradienten bekannt sein. Falls die Heterogenitäten statisch und stetig sind, muss näherungsweise nur die Diffusion senkrecht zu den gebrannten Streifen betrachtet werden und die



Streifen werden immer an den gleichen Stellen gebrannt. In diesem Fall liefert die Sequenz brauchbare Ergebnisse, allerdings ist die Diffusionswichtung dann nicht nur durch die Diffusion entlang einer einzigen Richtung bestimmt, sondern von der Diffusion in verschiedenen Richtungen.

Arbeitet man mit einer PGSE-Sequenz, so erzeugt eingeschränkte Diffusion einen scheinbaren Diffusionskoeffizienten („apparent diffusion coefficient“, ADC), der zu einer Signalabschwächung durch Diffusionswichtung im Bild führt, die kleiner ist als die, die man bei uneingeschränkter (also freier) Diffusion haben würde (siehe Kap. 3.4.4). Das Gleiche gilt auch hier: Hat man Diffusionsbarrieren in der Probe, so wird der effektive Diffusionskoeffizient kleiner sein als der wahre und somit auch die Diffusionswichtung entsprechend kleiner ausfallen.

## 5.7 Zusammenfassung

Die in dieser Arbeit vorgestellte Hole-Burning-Diffusionssequenz bietet einen neuartigen Zugang zu diffusionsgewichteten Bildern, indem sie lediglich Longitudinalmagnetisierung diffusionswichtet. Weil die Transversalmagnetisierung bei dieser Art der Präparation der Magnetisierung keine Rolle spielt, wird eine diffusionsgewichtete Bildgebung auch in Proben mit extrem kurzen  $T_2$ -Relaxationszeiten ermöglicht, wie sie mit Standardtechniken nicht möglich ist. Die Diffusionswichtung wird dadurch erzeugt, dass durch das rasche Wiederholen eines selektiven Pulszugs eine Gleichgewichtslongitudinalmagnetisierung erreicht wird, die von der Diffusionskonstanten  $D$  und der  $T_1$ -Relaxationszeit abhängt.

Mit Hilfe von Simulationen können abhängig von den experimentellen Parametern Lookup-Tabellen generiert werden, mit denen in bestimmten Bereichen (insbesondere bei nicht zu kurzen  $T_1$ -Relaxationszeiten) sowohl die Diffusionskonstante  $D$  als auch die  $T_1$ -Relaxationszeit quantifiziert werden können.



# Kapitel 6

## Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die morphologische und funktionelle Charakterisierung von Myokardinfarkten mittels MRT vorangetrieben werden. Darüber hinaus wurde eine neuartige diffusionsgewichtete MR-Bildgebungsmethode entwickelt.

### **Diffusionstensorbildung im Vergleich zu anderen Parametermethoden für die Infarktcharakterisierung**

Ziel dieses Teils der Arbeit war die Klärung der Frage, welches Potential verschiedene MR-Parametersequenzen bei der Charakterisierung eines myokardialen Infarkts sowohl im akuten als auch im chronischen Fall haben. Dazu wurde eine Studie mit akut und chronisch infarzierten Rattenherzen durchgeführt. Untersucht wurden die Parameter  $T_1$ ,  $T_2$  und  $T_2^*$  sowie die aus der Diffusionstensorbildung berechneten Parameter  $ADC$ ,  $FA$ ,  $c_s$ ,  $c_p$  und  $c_l$ .

Es zeigte sich, dass es kein Analogon zum bei einer cerebralen Ischämie bekannten Mismatch-Konzept gibt. Weder im akuten noch im chronischen war Fall eine ausgewiesene Differenz im diagnostizierten Infarktareal zwischen verschiedenen Sequenzen feststellbar. Im akuten Fall war eine umfassende Infarktcharakterisierung aufgrund des engen Zeitrahmens nicht möglich, es konnten in der Zeit, in der das Herz in einem physiologischen Zustand bleibt, nur  $T_1$ -Karten und Diffusionstensorbilder aufgenommen werden. Bei den chronisch infarzierten Her-

zen ergab sich aufgrund der ausreichend zur Verfügung stehenden Messzeit, in der alle gewünschten Parameter gemessen werden konnten, ein differenzierteres Bild. Trotzdem konnten hier die beiden ausgezeichneten Bereiche Remote-Gewebe und Border Zone mit keinem Parameter signifikant voneinander getrennt werden. Eine Darstellung der Narbe an sich wurde jedoch mit jedem der untersuchten Parameter erreicht, wobei quantitativ nur im ADC ein Kontrast auch zwischen dem zentralen Kollagenteil der Narbe und dem Remote-Gewebe festzustellen ist. Trotzdem ist gerade in den  $T_2^*$ -Karten eine klare Differenzierung der drei Bereiche Remote, Narbe und Kollagennarbe zu sehen, was an der hohen Auflösung dieser Sequenz und der damit verbundenen Möglichkeit liegt, die morphologische Struktur des Gewebes abzubilden. Die Kollagenfasern sind in den  $T_2^*$ -Karten deutlich von der äußeren Narbe und auch vom Remote-Gewebe unterscheidbar. Einen deutlichen Mehrwert liefert die Diffusionstensorsequenz, auch wenn ihre Auflösung im Vergleich zur  $T_2^*$ -Sequenz niedriger ist: Die Berechnung der Anisotropiekoeffizienten gibt zusätzlich Aufschluss über die Struktur des Gewebes, und die mittels der Eigenwerte und -vektoren berechneten Faserdarstellung eröffnet die Möglichkeit zu einer umfassenden Visualisierung der Faserstruktur des Myokards und der inneren Struktur der Narbe. Informationen zum Zeitverlauf der chronischen Infarkte (Woche 2, 8 und 12) können nur aus der  $T_1$ - und der ADC-Karte gewonnen werden. Die Interpretation der Abnahme von  $T_1$  von Woche 2 hin zu Woche 8 bleibt allerdings aufgrund der widersprüchlichen Beschreibung in der Literatur schwierig. Dagegen lässt sich die kontinuierliche Abnahme des ADC in der gesamten Narbe über die Zeit mit einer Zunahme der Kompaktheit des Narbengewebes erklären.

Alles in allem eignen sich zur detaillierten Charakterisierung der Infarktnarbe am besten eine  $T_2^*$ - oder eine Diffusionstensorsequenz. Die  $T_2^*$ -Sequenz liefert optisch das aufschlussreichere Bild, die aufwendigere Diffusionstensorsequenz dagegen bietet aufgrund der vielfachen Darstellungsmöglichkeiten im Postprocessing ein Mehr an Information und zeigt dazu eine Veränderung der Narbe im Zeitverlauf.

## Oxygenierungsmessung am Mäuseherz *in vivo*

Die Charakterisierung einer Infarktnarbe kann auch über die Darstellung morphologischer Strukturen hinaus erfolgen. Die Oxygenierung ist ein komplexer Parameter, der funktionelle Auskunft über die Vaskularisierung und Viabilität des Gewebes geben kann. Zugang zu diesem Parameter erhält man über  $T_2^*$ -Messungen, da der Parameter  $T_2^*$  sensitiv auf chemisch gebundenen Sauerstoff reagiert. Hier wurden der Einfluss von reiner Sauerstoffatmung im Gegensatz zu normaler Raumluftatmung auf die Oxygenierung bei gesunden und infarzierten Mäusen untersucht. Die Messungen wurden trotz der Schwierigkeiten, die durch die Bewegung durch Atmung und Herzschlag entstehen, *in vivo* bei 17,6 Tesla implementiert und durchgeführt. Die Auflösung war ausreichend, um auch nach Infarkt extrem ausgedünnte Myokardwände gut auflösen und charakterisieren zu können. Der Effekt auf das Oxygenierungslevel ist stark unterschiedlich zwischen normalen und infarzierten Herzen, woraus auf eine noch nicht weit fortgeschrittene Revaskularisierung der Narbe eine Woche nach Infarzierung geschlossen werden kann.

Die Methode wurde darüber hinaus an einem 7,0 Tesla-Magneten zur Verwendung an Ratten implementiert und auf das im Gegensatz zur Maus veränderte Atmungsverhalten der Ratte angepasst. Zum einen kann dadurch der Einfluss des hohen Magnetfeldes auf die Oxygenierungsmessung untersucht werden, zum anderen ist das Herz als zu untersuchendes Objekt bei der Ratte größer.

Für eine umfassende Charakterisierung verschiedener Therapieansätze im Heilungsprozess nach einem Infarkt ist allerdings ein probates Gewebemodell sowie die Kenntnis weiterer Parameter wie beispielsweise des RBVs oder der Perfusion erforderlich. Diese Fragen werden derzeit im Rahmen anderer Arbeiten untersucht.

## Diffusionswichtung mittels Hole-Burning

Die in dieser Arbeit zur Charakterisierung des Herzens verwendete Diffusionsmethode kann im Grenzfall von kurzen  $T_2$ -Relaxationszeiten an ihre Grenzen stoßen: Bei den verwendeten starken Magnetfeldern klingt das messbare Signal aufgrund der Relaxationszeit  $T_2$  oft sehr schnell ab. Daher wurde eine Methode entwickelt, die einen völlig neuen Ansatz zur diffusionsgewichteten Bildgebung verfolgt,

bei dem die Informationen über die Diffusion unabhängig von der limitierenden  $T_2$ -Zeit gewonnen werden können. Die sog. Hole-Burning-Diffusionssequenz verwendet in einem Vorexperiment lediglich die Longitudinalmagnetisierung zur Diffusionswichtung. Das Signal wird dann mit einer schnellen Auslesesequenz akquiriert. Bei der Präparation werden zunächst auf Subvoxel-Niveau Streifen in die Magnetisierung „gebrannt“, d.h. die Magnetisierung wird dort gesättigt. Bis zur nächsten Sättigung ist das Verhalten der Magnetisierung abhängig von der  $T_1$ -Relaxation in diesem Bereich und vom Diffusionsverhalten. Durch rasches Wiederholen des selektiven Pulszugs wird schließlich eine Gleichgewichtsmagnetisierung erreicht, die von der Diffusionskonstanten  $D$  und der  $T_1$ -Relaxationszeit abhängt. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Abhängigkeiten verschiedener Sequenzparameter untersucht und diese mittels Simulationen optimiert. Außerdem wurde die Sequenz an einem Scanner implementiert und erste Experimente damit durchgeführt. Mit Hilfe von Simulationen konnten dazu Lookup-Tabellen generiert werden, mit denen in bestimmten Bereichen (insbesondere bei nicht zu kurzen  $T_1$ -Relaxationszeiten) sowohl die Diffusionskonstante  $D$  als auch die  $T_1$ -Relaxationszeit quantifiziert werden konnte.

# Kapitel 7

## Summary

The purpose of this work was the morphological and functional characterization of myocardial infarctions using MR imaging. In addition, a novel diffusion-weighted MR imaging method was developed.

### **Diffusion tensor imaging for the characterization of myocardial infarction in comparison to other methods**

The aim of this part of this work was to evaluate the potential of different MR sequences for the characterization of myocardial infarction in both the acute and chronic case. Therefore a study of acute as well as chronic infarcted rat hearts was performed, and the parameters  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_2^*$  and the parameters  $ADC$ ,  $FA$ ,  $c_s$ ,  $c_p$  and  $c_l$  calculated from the diffusion tensor images were investigated.

It turned out that there is no equivalent to the „mismatch“ of a cerebral ischemia. Neither in the acute nor in the chronic case, a notably difference inside the affected area was detectable between different sequences. In acute cases a comprehensive characterization of infarction was not possible due to the limited time frame. Only  $T_1$ -maps and diffusion tensor images could be acquired during the physiological state of the isolated heart. In the case of a chronic infarction we could obtain differentiated results by acquiring all designated parameters in the available measurement time. However, also in this case the two distinguished areas of remote tissue and border zone could be significantly separated in any of the

studied parameters. But a representation of the scar itself could be achieved with each of the parameters, whereas only the  $ADC$  values showed a contrast between the central scar tissue with collagen and the remote tissue. Nevertheless, especially in the  $T_2^*$  maps a clear differentiation of the three areas – remote tissue, scar tissue and central collagen scar – was detectable due to the high resolution of this sequence and the possibility to map the morphological structure of the tissue. The collagen fibers are clearly distinguishable from the external scar, and also from remote tissues in the  $T_2^*$  maps. The diffusion tensor sequence provides additional information, even when their resolution is lower compared to the  $T_2^*$  sequence. The calculation of the anisotropy coefficients gives extra information about the structure of the tissue, and the fiber representation of the computed eigenvalues and eigenvectors provides the possibility for a comprehensive visualization of the fibrous structure of the myocardium and the inner structure of the scar one week after infarction. Informations about the time course of chronic infarctions (week 2, 8 and 12) were only obtained in the  $T_1$  and  $ADC$  maps. However, the interpretation of the decrease of  $T_1$  from week 2 through to week 8 remains difficult and is also inconsistent in literature. In contrast, the continuous decrease in  $ADC$  in the scar over time results from an increase of the compactness of the scar tissue.

All in all, for detailed characterization of the infarct scar a  $T_2^*$  or a diffusion tensor sequence are most suitable. The  $T_2^*$  sequence provides a more informative visual image, whereas the more time-consuming diffusion tensor sequence provides a surplus of information due to the multiple display options in post-processing and shows the remodelling of the scar tissue over time.

## Oxygen level measurements in mouse hearts *in vivo*

The characterization of an infarct scar can also go beyond the representation of morphological structure. The oxygenation is a complex parameter that can provide functional information of the vascularization and viability of the tissue. Access to this parameter is obtained by  $T_2^*$ -measurements, as the parameter  $T_2^*$  is sensitive to chemically bound oxygen. The influence of pure oxygen breathing in contrast to normal room air breathing on the oxygenation level in healthy



and infarcted mice have been explored. Despite the difficulties caused by the movement due to respiration and heartbeat the measurements were implemented and carried out at 17.6 Tesla *in vivo*. The resolution was sufficient to resolve and investigate extremely thinned heart walls after infarction. The effect on the oxygenation level varies considerably between normal and infarcted hearts; that may be caused by a not yet advanced revascularization of the scar.

In addition, the method was implemented to a 7.0 Tesla magnet for use in rats and adapted to the respiration of rats, which is different to the respiration of mice. The first reason was that the influence of the higher magnetic field on the measurement of the oxygenation level could be examined. Second, the heart as the examined object is larger in rats.

For a comprehensive characterization of different therapies in the healing process after a heart attack, however, a proper tissue model and the knowledge of other parameters such as the RBV or perfusion is necessary. These issues are being examined in further studies.

## Diffusion weighting using hole burning

The MR diffusion method used in this work for the characterization of myocardial infarctions could be limited by extremely short  $T_2$  relaxation times. With the strong magnetic fields used here the measurable signal decays very fast due to the relaxation time  $T_2$ . Therefore, a method for a completely new approach to diffusion-weighted imaging was developed, where the diffusion weighting can be obtained without being limited by the time constant  $T_2$ . The so-called hole-burning diffusion sequence uses only the longitudinal magnetization for the diffusion weighting in a preliminary experiment. The signal is then acquired with a fast read-out sequence. During the preparation stripes will be „burned“ in the magnetization on a subvoxel level, i.e. the magnetization is saturated there. Until the next saturation pulse the behavior of the magnetization depends first on the  $T_1$  relaxation time in this area and second on the diffusion. By rapidly repeating the selective pulse train a steady state magnetization dependent on the diffusion constant  $D$  and the  $T_1$  relaxation time is reached. In this work the dependencies between different sequence parameters were investigated and optimized using simulations. In addition, the sequence was implemented on a MR scanner and

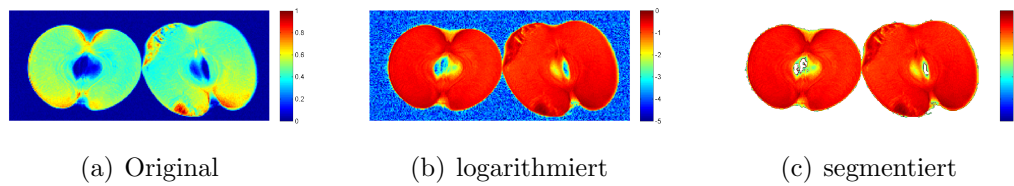
first experiments were carried out. With simulated lookup-tables we were able to quantify both the diffusion coefficient  $D$  and the  $T_1$  relaxation time in the case of not too short relaxation times  $T_1$ .

## Anhang A

# Automatische Rausch-Segmentierung mittels Phasenstatistik

Nicht nur bei der Darstellung von NMR-Bildern ist es aus ästhetischen Gründen empfehlenswert, die Bereiche eines Bildes auszusparen, die überhaupt kein Signal, sondern nur Rauschen enthalten. Essentiell ist dieses Vorgehen, wenn z.B. beim Fitten von Parameterkarten (also z.B.  $T_1$ -Maps) vor der Durchführung der Fitroutinen die Rauschbereiche segmentiert werden sollen, um dort keine Zeit in zeitintensive nicht-konvergierende Fits investieren zu müssen. Da sich Rauschpunkte nicht an Fitfunktionen anpassen lassen, sind die Fitroutinen dort extrem langsam, weil sie nicht konvergieren und somit die maximal eingestellte Iterationszahl in der Regel voll ausgeschöpft wird. Außerdem wäre die Darstellung von an solchen Stellen erzeugten „Fitwerten“ nicht sinnvoll, weil die Werte quasi-zufällig ausfallen und auch extreme Bereiche einnehmen, was wiederum eine manuelle Skalierung der richtigen Fitwerte in der Darstellung unumgänglich macht.

In Abb. A.1 ist dargestellt, wie ein solches Bild aussehen kann, bei dem die Rauschbereiche entfernt wurden. In diesem Kapitel sollen verschiedene Möglichkeiten aufgezeigt werden, wie dies erreicht werden kann. In jedem Fall besteht das Ziel darin, einen Signalwert zu finden, der die Grenze zwischen reinem Rauschen und Signal definiert, die so genannte *Rauschschwelle R*.

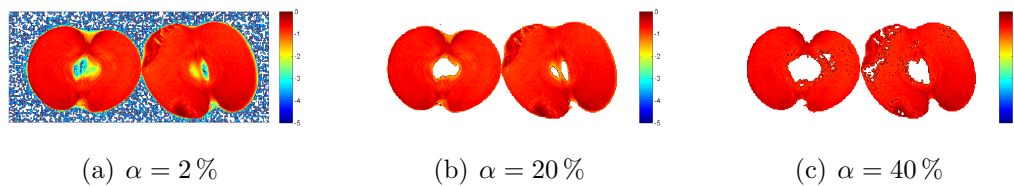


**Abbildung A.1:** Darstellung zweier Äpfel. Links ist das originale NMR-Bild gezeigt, in der Mitte das gleiche Bild, nur logarithmiert, um das Rauschen besser sichtbar zu machen. Das rechte Bild stellt die Zielvorgabe dar, die Rauschbereiche sind segmentiert und entfernt.

## A.1 Feste Rauschschwelle

Die einfachste Möglichkeit zur Festlegung der Rauschschwelle ist, sie als festen Anteil des Maximalsignals  $S_{\max}$  zu definieren:

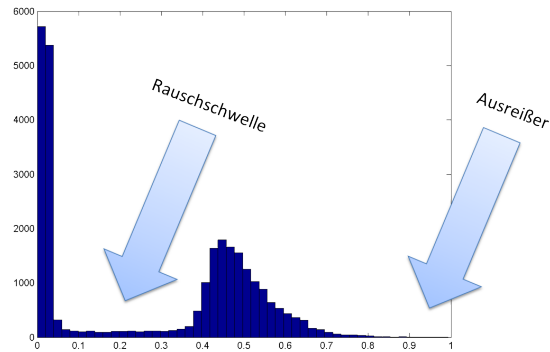
$$R = \alpha \cdot S_{\max} \quad \text{mit} \quad \alpha \in \{0,1\} . \quad (\text{A.1})$$



**Abbildung A.2:** Gleicher Datensatz wie in Abb. A.1, wobei die Rauschschwelle  $R$  manuell auf 2 %, 20 % und 40 % des Maximalsignals  $S_{\max}$  gesetzt wurde.

In Abb. A.2 sind für den oben bereits gezeigten Datensatz drei verschiedene Rauschschwellen gezeigt, wobei offensichtlich ist, dass diese in Abb. A.2(a) zu niedrig und in Abb. A.2(c) zu hoch gewählt wurde.

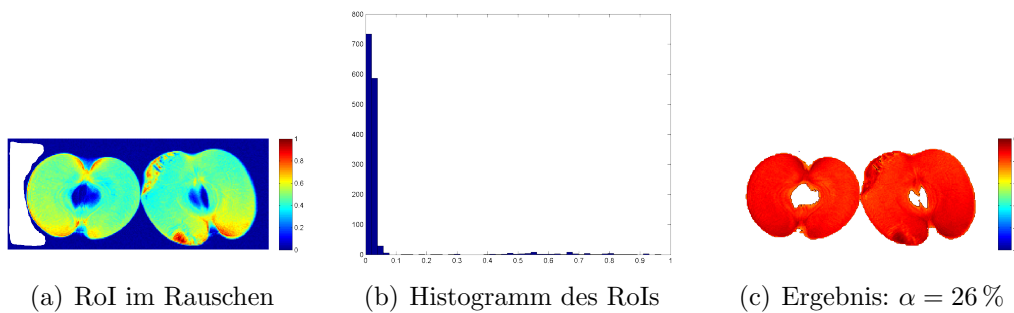
Betrachtet man sich das Histogramm der Signalamplituden des Bildes (siehe Abb. A.3) so werden zwei Probleme deutlich: Zum einen definieren Ausreißer im Signal das Maximum  $S_{\max}$ , von dem dann die Rauschschwelle  $R$  abhängt. Und zum anderen ist die Position beider Peaks und somit auch die der Rauschschwelle stark vom SNR abhängig. Algorithmen, die versuchen, die beiden Peaks zu identifizieren und automatisch zu trennen, können an der Tatsache scheitern, dass in Bildern, die große Bereiche mit wenig Signal enthalten, die Peaks von Rauschen und Signal verschwimmen.



**Abbildung A.3:** Histogramm der Bilddaten. Der linke Peak kommt durch die reinen Rauschpixel zustande, der rechte stellt die Bildpunkte dar. Der linke Pfeil zeigt die Lage der gesuchten Rauschschwelle, der rechte Ausreißer im Bildsignal.

## A.2 Manuelle Rauschschwelle

Um die Rauschschwelle  $R$  zuverlässig zu finden, kann manuell in einem Rauschbereich ein RoI gezogen werden (siehe Abb. A.4(a)). Die ausgewählten Punkte entsprechen näherungsweise einer Gaußverteilung, von der Mittelwert  $\mu(RoI)$  und Standardabweichung  $\sigma(RoI)$  bestimmt werden können (Abb. A.4(b)).



**Abbildung A.4:** Im Rauschen wird ein RoI gezogen, die Punkte des RoIs statistisch ausgewertet und damit die Rauschschwelle bestimmt.

Die Rauschschwelle  $R$  lässt sich dann bestimmen, indem man den Mittelwert der Verteilung  $\mu(RoI)$  plus z.B. 1,5 mal deren Standardabweichung  $\sigma(RoI)$  nimmt:

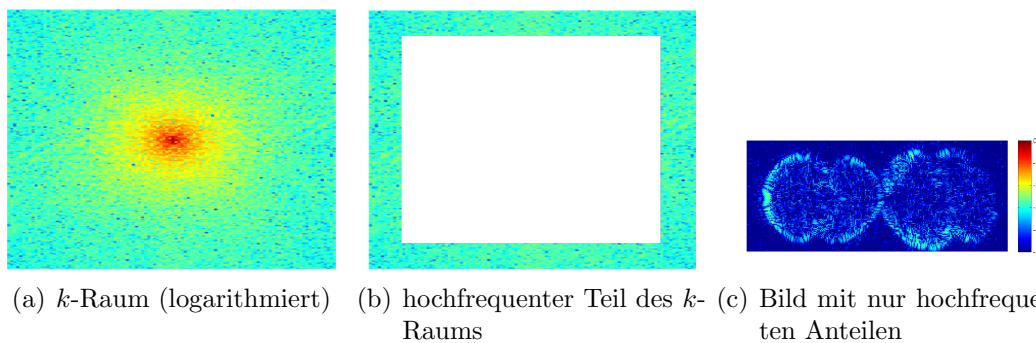
$$R = \mu(RoI) + 1,5 \cdot \sigma(RoI) . \quad (A.2)$$

Damit lässt sich eine gute Rauschsegmentierung erreichen; einziger Nachteil ist

der manuelle Schritt des RoI-Ziehens, was z.B. beim Fitten von vielen Parameterkarten umständlich sein kann.

### A.3 Automatische Rauschschwelle über $k$ -Raum

Bei diesem Ansatz geht man davon aus, dass Rauschen hochfrequent und somit im  $k$ -Raum eher in den Außenbereichen angesiedelt ist.



**Abbildung A.5:** Entfernt man den inneren Teil des  $k$ -Raums und transformiert die Daten in den Bildraum, so erhält man ein Bild, welches nur hochfrequente Anteile und idealerweise nur Rauschen enthält.

In Abb. A.5 ist dargestellt, wie das Zentrum des  $k$ -Raums entfernt und dieser beschnittene  $k$ -Raum anschließend zurück in den Bildraum transformiert wird. Dieses Bild enthält dann näherungsweise nur Rauschen und kann somit entsprechend Gl. A.2 analysiert werden, wobei statt des manuell gezogenen RoIs in diesem Fall das komplette Bild mit den hochfrequenten Anteilen genommen wird.

Diese Methode hat bei allen in dieser Arbeit gezeigten Daten funktioniert, die mit Bruker-Scannern aufgenommen wurden. Beim Test mit anderen MR-Daten (wie bspw. den hier gezeigten) lieferte sie allerdings oft deutlich zu niedrige Rauschschwellen.

### A.4 Automatische Rauschschwelle über Rauschphase

Der in diesem Abschnitt vorgestellte und in dieser Arbeit entwickelte Algorithmus geht davon aus, dass das Rauschen eines NMR-Bildes üblicherweise normalver-

teilt ist. Genauer gesagt bedeutet das, dass Realteil und Imaginärteil der Daten unabhängig voneinander gauß- bzw. normalverteilt sind und die Phase der Daten somit gleichverteilt zwischen  $-\pi$  und  $+\pi$  ist. Es gibt viele Faktoren, die die Phase innerhalb eines NMR-Bildes beeinflussen: Shim, externe und interne Magnetfeldinhomogenitäten, Temperaturgradienten, unterschiedliche Relaxationszeiten etc. In einem Großteil des untersuchten Gewebes wird allerdings die Phasendifferenz zweier benachbarter Pixel aufgrund von ähnlichen Eigenschaften klein ausfallen gegenüber der statistisch verteilten Phasendifferenz zweier benachbarter Punkte im Rauschen. Diesem Gedanken folgend, definieren wir als Grundlage für die Rauschsegmentierung die *Differenzphasensumme*  $\Delta\Phi_i$ :

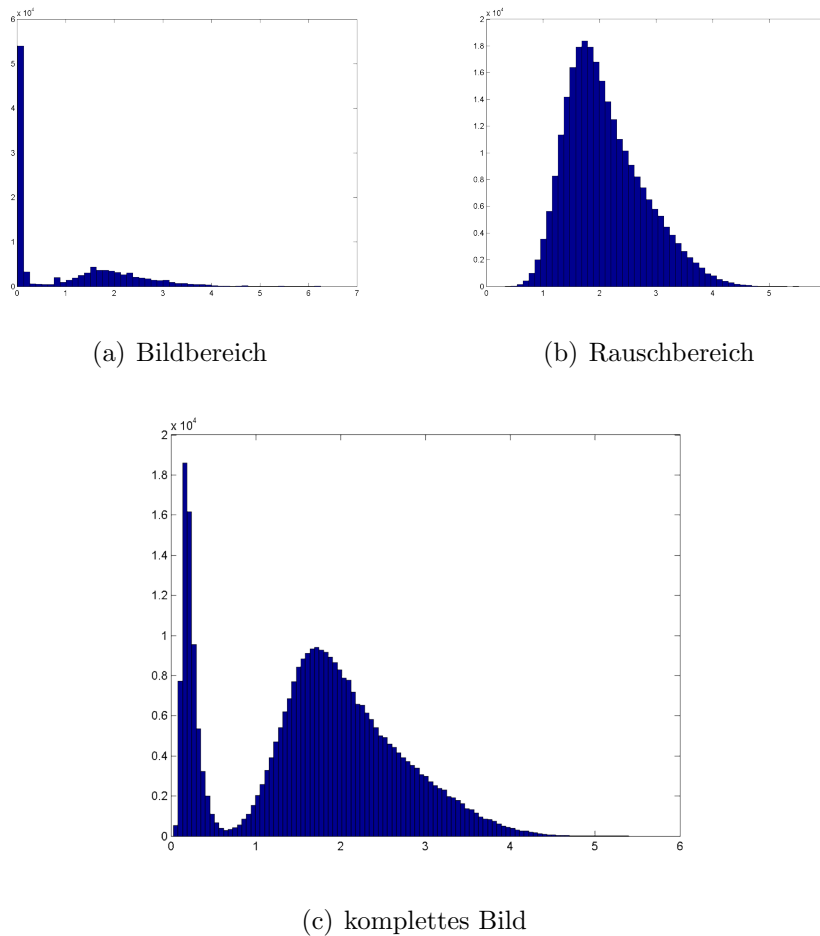
$$\Delta\Phi_i = \frac{1}{8} \sum_{j=1}^8 |\Phi_i - \Phi_j| . \quad (\text{A.3})$$

Sie beschreibt die Summe über die Beträge der Differenzen der Phase des Pixels  $i$  zu seinen acht Nachbarpixeln  $j$ . Für Bildpunkte am Rand der Datenmatrix werden der Einfachheit halber periodische Randbedingungen angesetzt. Diese Differenzphasensumme könnte auch anders definiert werden, der rechteckige, sich über acht Pixel erstreckende Kern könnte beispielsweise gaußförmig und weiter reichend sein. Allerdings reicht der simple Ansatz aus Gl. A.3 aus. Die Differenzphasensumme ist für Pixel innerhalb des betrachteten Objekts klein, im reinen Rauschen dagegen groß. In Abb. A.6 sind die Verteilungen der Differenzphasensummen eines simulierten Datensatzes mit geringem SNR gezeigt.

Die SNR-Abhängigkeit der Verteilung ist in Abb. A.7 dargestellt. Daraus ist ersichtlich, dass die Position des Rausch-Peaks (rechter Peak) unabhängig vom SNR ist und somit auch die Grenze des Histogramms der reinen Rauschdaten nach unten zu kleineren Differenzphasensummen  $\Delta\Phi$  hin (Abb. A.6(b)) immer konstant bei

$$\Delta\Phi_{\text{Limit, Rauschen}}^- \approx 0,5 \quad (\text{A.4})$$

angesetzt werden kann, da die Phasenstatistik im Rauschen unabhängig von Bildeigenschaften wie SNR etc. ist. Sie ist also eine universelle Größe. Dagegen verschiebt sich die Grenze der Differenzphasensumme des Bildbereiches abhängig



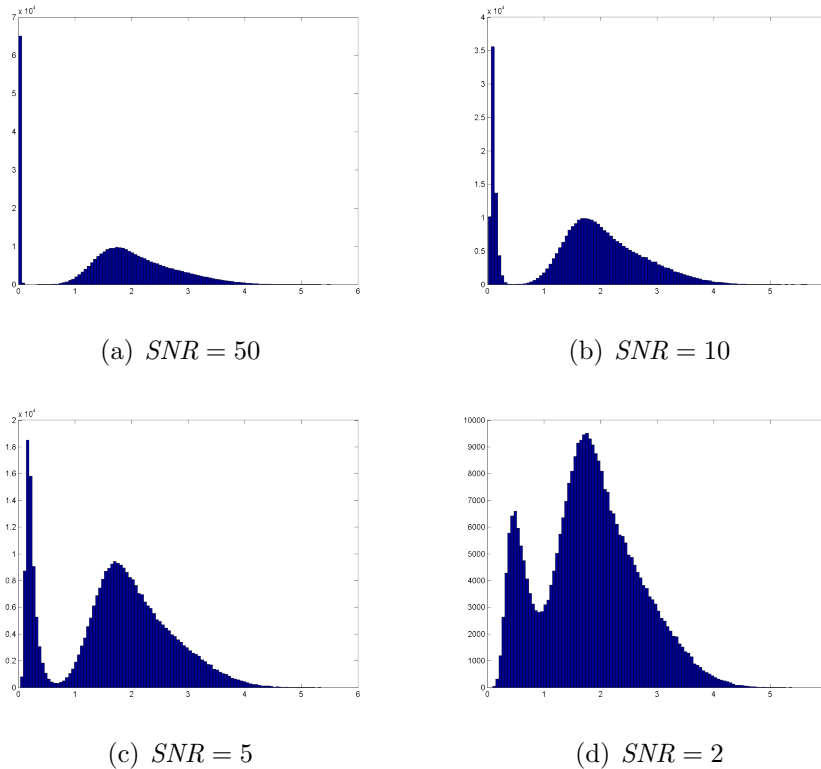
**Abbildung A.6:** Verteilungen der Differenzphasensummen einer Simulation, in der ein Bildbereich und ein Rauschbereich vorhanden sind. Das Rauschen hat eine Standardabweichung von 1, der Bildbereich eine Signalstärke von 5 (d.h.  $\text{SNR} \approx 5$ ). Oben sind die Verteilungen der Differenzphasensummen des Bild- und des Rauschbereichs getrennt dargestellt, unten beide zusammen in *einem* Histogramm. Der Bildbereich zeigt auch Werte im Wertebereich des Rauschbereichs, die von den Grenzflächen stammen.

vom SNR (siehe Abb. A.7):

$$\Delta\Phi_{\text{Limit, Bild}}^+ \propto \frac{1}{\text{SNR}}. \quad (\text{A.5})$$

Aus Abb. A.7 ist außerdem ersichtlich, dass die Grenze der beiden Bereiche auch bei sehr niedrigem SNR noch klar verläuft. Als Kriterium, welche Pixel zum





**Abbildung A.7:** Simulationen der Phasendifferenzsumme analog zu denen in Abb. A.6, wobei hier der Bildbereich mit verschiedenen Intensitäten, d.h. verschiedenen SNR-Werten simuliert wurde.

Rauschen und welche zum Bildobjekt gerechnet werden, dient also nach Gl. A.4

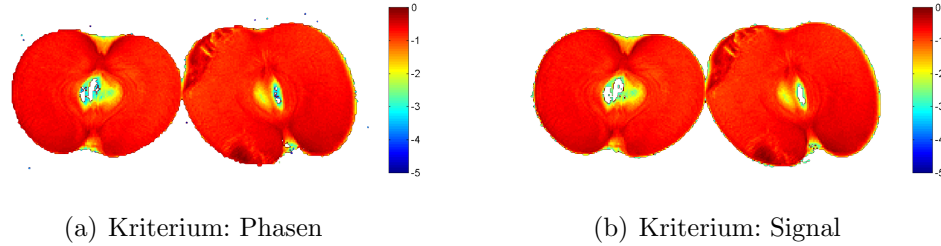
$$\Delta\Phi_{\text{Limit}} \approx 0,5 . \quad (\text{A.6})$$

Würde man allein mit der Phasensumme die Rauschbereiche segmentieren, so würde man allerdings ein unsauberes Bild erhalten. Grund dafür können statistische Ausreißer der Differenzphasensumme sein, die einzelne Punkte im Rauschen zum Bild hinzurechnen, oder Grenzflächen zwischen Objekt- und Rauschbereich. Oder im Bild befinden sich Strukturen, die aufgrund von Fluss, Kontrastmittel etc. zwar genug Signal, aber trotzdem eine hohe Differenzphasensumme aufweisen. Deshalb wird die Segmentierung nicht direkt verwendet, sondern sie dient nur als automatisiertes RoI für Gl. A.2. D.h. in einem ersten Schritt werden aus den Phasen der Daten die Differenzphasensummen berechnet und anhand des Kriteriums Gl. A.6 grob entschieden, welche Pixel zum Rauschen gerechnet werden.

Diese bilden dann das RoI, welches für Gl. A.2 benötigt wird, um die Rauschschwelle  $R$  zu berechnen, anhand derer dann endgültig das Rauschen segmentiert wird:

$$R = \mu(\Delta\Phi > \Delta\Phi_{\text{Limit}}) + 1,5 \cdot \sigma(\Delta\Phi > \Delta\Phi_{\text{Limit}}) . \quad (\text{A.7})$$

Die Ergebnisse beider Schritte sind in Abb. A.8 dargestellt. In manchen Fällen



**Abbildung A.8:** Das Endergebnis der Segmentierung mit Hilfe der Statistik der Signalphase. Links ist nur das Kriterium angewendet, dass die Differenzphasensumme den Wert  $\Delta\Phi_{\text{Limit}} = 0,5$  überschreiten muss (Gl. A.6). Es sind noch statistisch falsche Punkte und unsaubere Randbereiche zu erkennen. Im rechten Bild dagegen gilt das daraus resultierende Kriterium aus Gl. A.7, diese Segmentierung ist sauber.

kann es jedoch vorkommen, dass einzelne Punkte, die fälschlicherweise dem Rauschen zugerechnet werden, eigentlich jedoch Signal enthalten, die Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung in Gl. A.7 deutlich verfälschen. In solchen Fällen empfiehlt es sich, als Grenze z.B. den zweifachen Wert des Medians des Betrags des Signals im Rauschbereich zu verwenden:

$$R = 2 \cdot |S(\Delta\Phi > \tilde{\Delta\Phi}_{\text{Limit}})| . \quad (\text{A.8})$$

Dadurch bekommen die Ausreißer in der Berechnung des Mittelwertes kein Gewicht mehr, und die Standardabweichung der Verteilung wird nicht mehr gebraucht. Dieses Vorgehen ist nur aufgrund der besonderen Eigenschaften des Rice-verteilten Rauschens im Betragsbild möglich und liefert zuverlässige Ergebnisse.

Voraussetzung für die Anwendung der Differenzphasensumme als Kriterium für die automatische Rauschsegmentierung ist, dass komplexe Daten vom Scanner vorliegen und nicht bereits prozessierte Daten, die keinen Imaginärteil und somit keine Phase mehr aufweisen. Im Falle von Spulenarrays, bei denen jede

einzelne Spule in der Regel einen sehr eingeschränkten Sensitivitätsbereich hat, müssen die Differenzphasensummen  $\Delta\Phi$  für jede Spule separat berechnet werden. Pixel zählen nur dann zum Rauschbereich, wenn sie in jeder einzelnen Spule zum Rauschbereich gezählt werden. Oder umgekehrt formuliert, ein Pixel gehört bereits dann zum Bild, wenn er in den Daten mindestens einer Spule zum Bildbereich gezählt wird. Außerdem ist es möglich, dass „phase wraps“ in den Daten auftreten, die Phase also entlang einer Linie umschlägt, da der Phasenbereich sich nur von  $-\pi$  bis  $+\pi$  erstreckt. In solchen Fällen werden diese kritischen Linien im zweiten Schritt, dessen Kriterium dann nur noch die Signalstärke ist, entfernt. Um sicher zu gehen, kann aber auch das komplexe Anfangssignal mit einer konstanten Phase multipliziert werden, welche die „phase wraps“ verschiebt. Anschließend werden der Originaldatensatz und der verschobene Datensatz wie zwei verschiedene Spulen eines Spulenarray behandelt (s.o.). Werden diese Punkte beachtet, funktioniert die automatische Segmentierung der Rauschbereiche über die Phasenstatistik einfach und robust.



## Anhang B

### Ergänzende Bilder zu Kap. 3.5.2

In Kap. 3.5.2 wurden aus Gründen der Übersichtlichkeit nur beispielhaft die Ergebnisse von jeweils einem Herzen 2, 8 und 12 Wochen nach Infarkt dargestellt (Abb. 3.16, 3.17 und 3.18). An dieser Stelle sollen ergänzend noch jeweils ein weiteres Herz 2, 8 und 12 Wochen nach Infarkt gezeigt werden (Abb. B.1, B.2 und B.3).

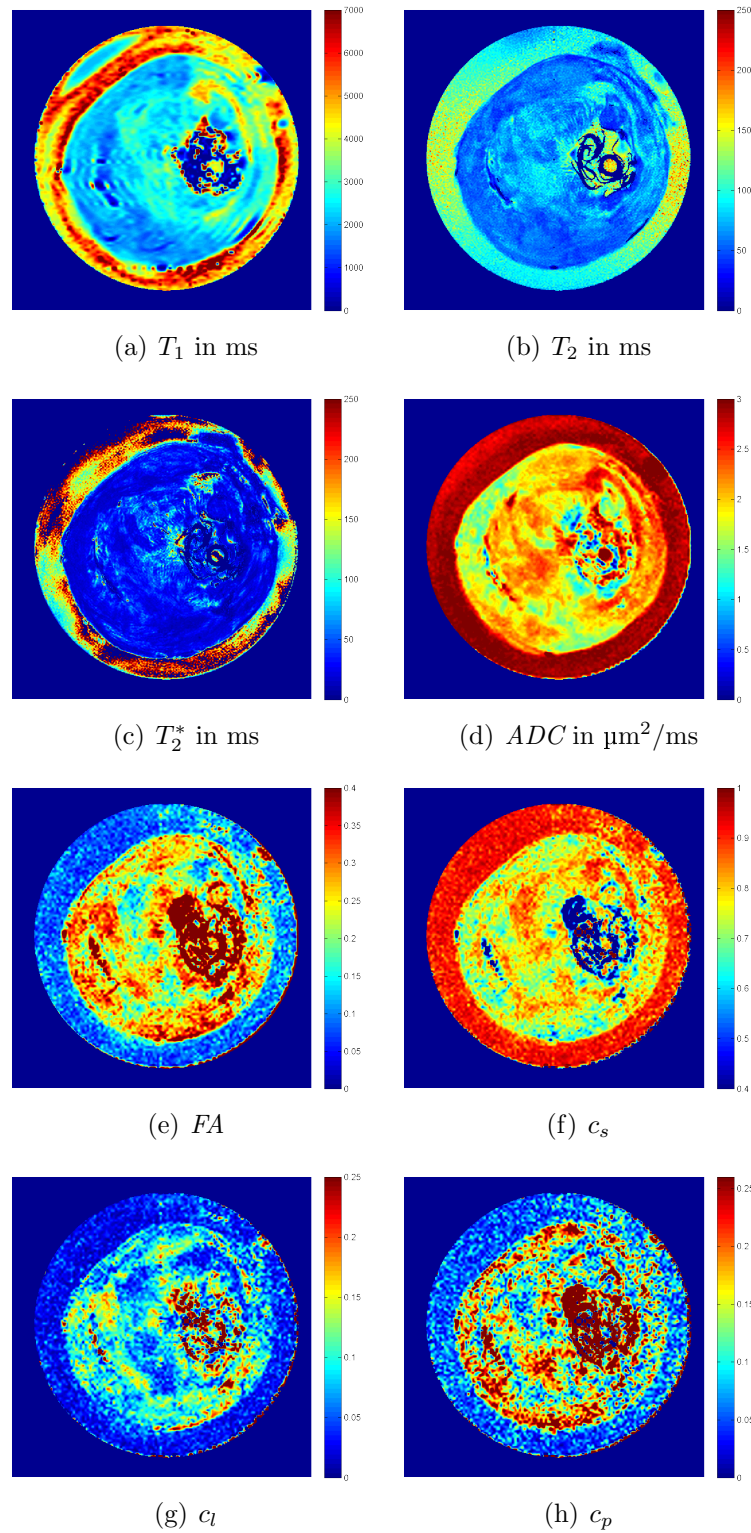


Abbildung B.1: Chronischer Infarkt in Woche 2 (beispielhaft).

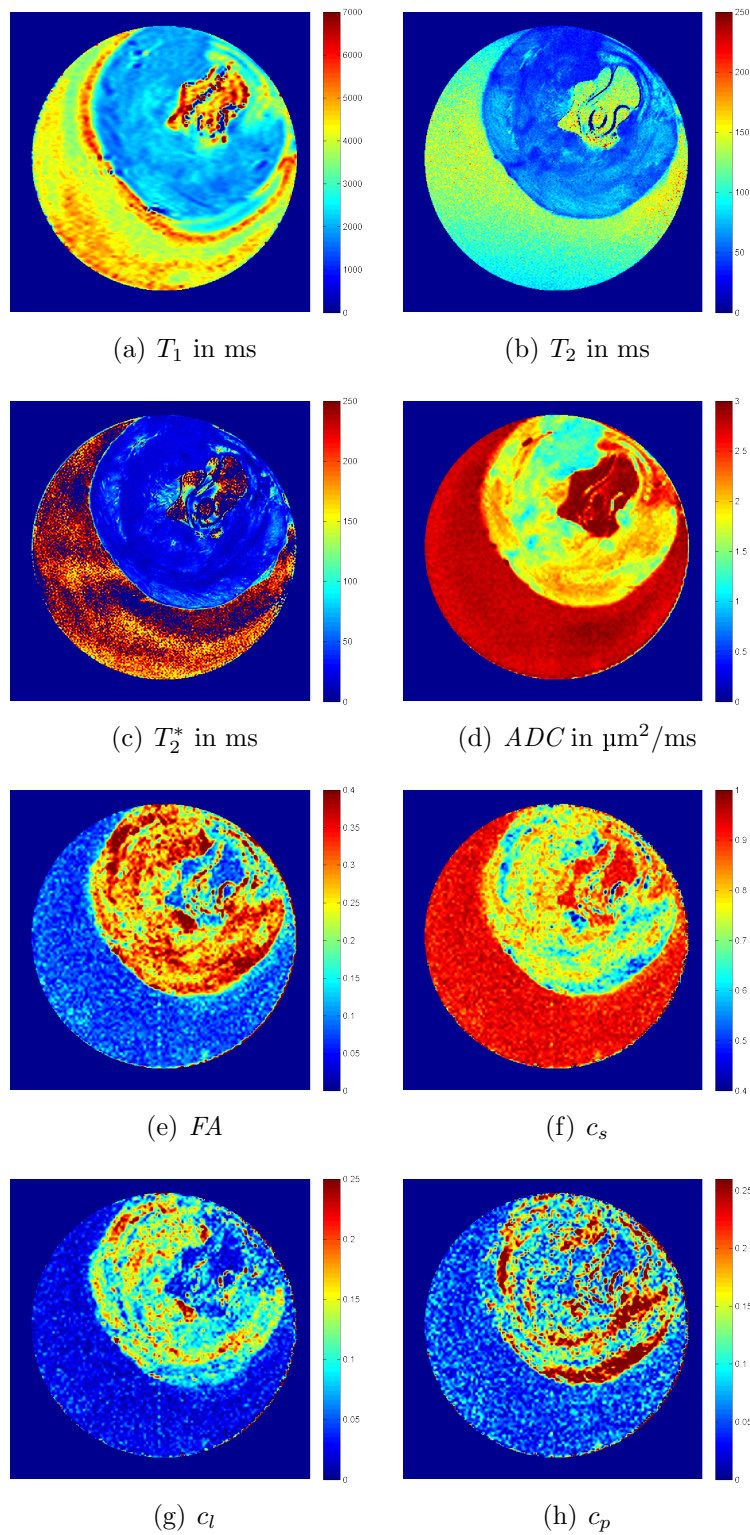


Abbildung B.2: Chronischer Infarkt in Woche 8 (beispielhaft).

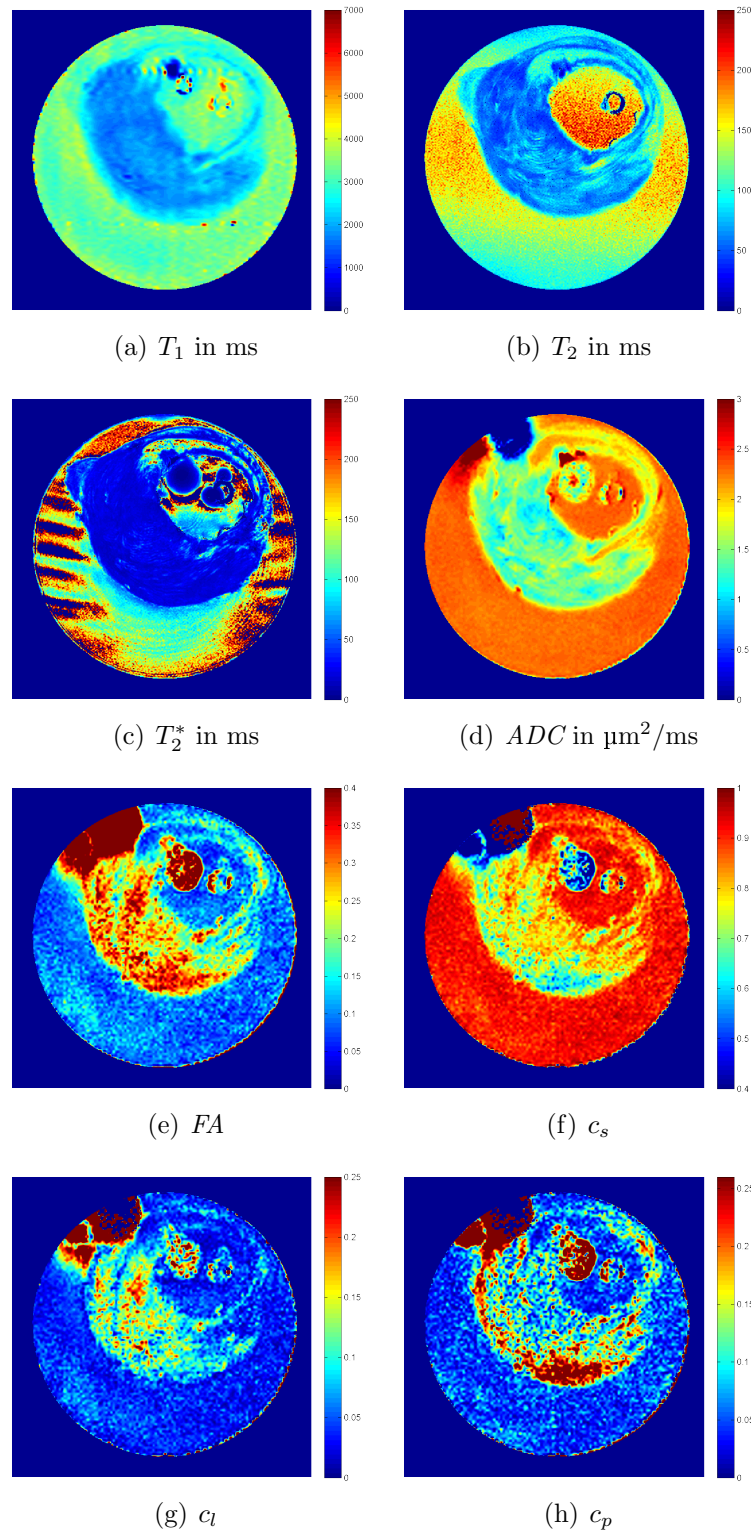


Abbildung B.3: Chronischer Infarkt in Woche 12 (beispielhaft).



## Literaturverzeichnis

- [1] ANVERSA P., BEGHI C., KIKKAWA Y., OLIVETTI G.: Myocardial infarction in rats. Infarct size, myocyte hypertrophy, and capillary growth. In: *Circulation Research* 58 (1986), Nr. 1, S. 26–37
- [2] BASSER P. J.: Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. In: *NMR in Biomedicine* 8 (1995), S. 333–344
- [3] BASSER P. J., MATTIELLO J., LEBIHAN D.: Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. In: *Journal of Magnetic Resonance, Series B* 103 (1994), Nr. 3, S. 247–254
- [4] BASSER P. J., MATTIELLO J., LEBIHAN D.: MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. In: *Biophysical Journal* 66 (1994), Nr. 1, S. 259–267
- [5] BAUER W. R., HILLER K.-H., GALUPPO P., NEUBAUER S., KÖPKE J., HAASE A., WALLER C., ERTL G.: Fast High-Resolution Magnetic Resonance Imaging Demonstrates Fractality of Myocardial Perfusion in Microscopic Dimensions. In: *Circulation Research* 88 (2001), Nr. 3, S. 340–346
- [6] BEEN M., SMITH M. A., RIDGWAY J. P., DOUGLAS R. H., DE BONO D. P., BEST J. J., MUIR A. L.: Serial changes in the  $T_1$  magnetic relaxation parameter after myocardial infarction in man. In: *British Heart Journal* 59 (1988), S. 1–8
- [7] BLOCH F.: Nuclear Induction. In: *Physical Review* 70 (1946), Nr. 7–8, S. 460–474
- [8] BLOCH F., HANSEN W. W., PACKARD M.: Nuclear Induction. In: *Physical Review* 69 (1946), Nr. 3–4, S. 127
- [9] BLOCH F., HANSEN W. W., PACKARD M.: The Nuclear Induction Experiment. In: *Physical Review* 70 (1946), Nr. 7–8, S. 474–485
- [10] BOTTOMLEY P. A., HARDY C. J., ARGERSINGER R. E., ALLEN-MOORE G.: A review of  $^1\text{H}$  nuclear magnetic resonance relaxation in pathology: Are  $T_1$  and  $T_2$  diagnostic? In: *Medical Physics* 14 (1987), Nr. 1, S. 1–37

- [11] BOUCHARD A., REEVES R. C., CRANNEY G., BISHOP S. P., POHOST G. M.: Assessment of myocardial infarct size by means of  $T_2$ -weighted  $^1\text{H}$  nuclear magnetic resonance imaging. In: *American Heart Journal* 117 (1989), Nr. 2, S. 281–289
- [12] BUCHTHAL S. D., STRITER-KNOWLEN I. M., POHOST G. M., HOLLANDER J. A.: Comparison of infarct size using  $T_2$  weighted turbo spin-echo MRI to pathology in a canine model of ischemic heart disease. In: *Proceedings 8th Annual ISMRM*, 2000
- [13] CALLAGHAN P. T., ECCLES C. D., XIA Y.: NMR microscopy of dynamic displacement —  $k$ -space and  $q$ -space imaging. In: *Journal of Physics E: Scientific Instruments* 21 (1988), S. 820–822
- [14] CALLAGHAN P. T., MACGOWAN D., PACKER K. J.: High-resolution  $q$ -space imaging in porous structures. In: *Journal of Magnetic Resonance* 90 (1990), S. 177–182
- [15] CANBY R. C., REEVES R. C., EVANOCHKO W. T., ELGAVISH G. A., POHOST G. M.: Proton nuclear magnetic resonance relaxation times in severe myocardial ischemia. In: *American College of Cardiology* 10 (1987), S. 412–420
- [16] CHEN J., SONG S. K., LIU W., MCLEAN M., ALLEN J. S., TAN J., WICKLINE S. A., YU X.: Remodeling of cardiac fiber structure after infarction in rats quantified with diffusion tensor MRI. In: *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology* 285 (2003), Nr. 3, S. 946–954
- [17] CHENG Y. C. N., HAACKE E. M., VU Y. J.: An Exact Form for the Magnetic Field Density of States for a Dipole. In: *Magnetic Resonance Imaging* 19 (2001), Nr. 7, S. 1017–1023
- [18] CRANK J.: *The Mathematics of Diffusion*. 2. Auflage. Oxford, England : Oxford Press, 1975
- [19] DE ROOS A., MATHEIJSSSEN N. A., DOORNBOS J., VAN DIJKMAN P. R., VAN RUGGE P. R., VAN DER WALL E. E.: Myocardial infarct sizing and assessment of reperfusion by magnetic resonance imaging: A review. In: *International Journal of Cardiac Imaging* 7 (1991), S. 133–138
- [20] DEICHMANN R.: Fast High-Resolution  $T_1$  Mapping of the Human Brain. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 54 (2005), S. 20–27
- [21] DEICHMANN R., HAASE A.: Quantification of  $T_1$  Values by SNAPSHOT-FLASH NMR Imaging. In: *Journal of Magnetic Resonance* 96 (1992), S. 608–612

- [22] DORAN S. J., DÉCORPS M.: A Robust, Single-shot method for measuring diffusion coefficients using the „Burst“ sequence. In: *Journal of Magnetic Resonance, Series A* 117 (1995), S. 563–565
- [23] DORAN S. J., JAKOB P. M., DÉCORPS M.: Rapid repetition of the „Burst“ sequence: The role of diffusion and consequences for imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 35 (1996), S. 547–553
- [24] EINSTEIN A.: Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. In: *Annalen der Physik* 17 (1905), S. 549–560
- [25] FICK A.: Über Diffusion. In: *Poggendorff's Annalen der Physik* 94 (1855), S. 59–86
- [26] FIEBACH J. B., SCHELLINGER P. D.: Moderne Kernspintechiken beim Schlaganfall. In: *Nervenarzt* 73 (2002), S. 104–107
- [27] FIENO D. S., KIM R. J., CHEN E.-L., LOMASNEY J. W., KLOCKE F. J., JUDD R. M.: Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging of Myocardium at Risk. Distinction Between Reversible and Irreversible Injury Throughout Infarct Healing. In: *Journal of the American College of Cardiology* 36 (2000), Nr. 6, S. 1985–1991
- [28] GARRIDO L., WEDEEN V., KWONG K., SPENCER U., KANTOR H.: Anisotropy of water diffusion in the myocardium of the rat. In: *Circulation Research* 74 (1994), S. 789–793
- [29] GRAHAM T.: A short Account of Experimental Researches on the Diffusion of Gases through each other, and their Separation by mechanical means. In: *Quarterly Journal of Science, Literature and Art* 27 (1829), S. 74–83
- [30] GRAHAM T.: The Bakerian Lecture — On the Diffusion of Liquids. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 140 (1850), S. 1–46
- [31] HAACKE E. M., BROWN R. W., VENKATESAN R., THOMPSON M. R.: *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. Oxford, England : Wiley-Liss, 1999
- [32] HAASE A.: SNAPSHOT FLASH MRI. Applications to  $T_1$ ,  $T_2$ , and chemical-shift imaging. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 13 (1990), Nr. 1, S. 77–89
- [33] HAASE A., MATTHAEI D., FRAHM J., HÄMIKE W., MERBOLD K. D.: FLASH imaging: Rapid NMR imaging using low flip angle pulses. In: *Journal of Magnetic Resonance* 67 (1986), S. 258–266

- [34] HAHN E. L.: Spin echoes. In: *Physical Review* 80 (1950), S. 580–594
- [35] HENNIG J., HODAPP M.: Burst imaging. In: *MAGMA* 1 (1993), S. 39–48
- [36] HERFKENS R., DAVIS P. L., CROOKS L. E., KAUFMAN L., PRICE D., MILLER T., MARGULIS A. R., WATTS J., HOENNINGER J., ARAKAWA M., MCREE R.: Nuclear Magnetic Resonance Imaging of the Abnormal Live Rat and Correlation with Tissue Characteristics. In: *Radiology* 141 (1981), S. 211–218
- [37] HIGGINS C. B., HERFKENS R., LIPTON M. J., SIEVERS R., SHELDON P., KAUFMAN L., CROOKS L. E.: Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: Alterations in magnetic relaxation times. In: *American Journal of Cardiology* 52 (1983), S. 184–188
- [38] HOLMES A., SCOLLAN D., WINSLOW R.: Direct histological validation of diffusion tensor MRI in formaldehyde-fixed myocardium. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 44 (2000), Nr. 1, S. 157–161
- [39] HORT W., DA CANALIS S., JUST H.: Untersuchung bei chronischem experimentellen Herzinfarkt der Ratte. In: *Archiv für Kreislaufforschung* 44 (1964), S. 288–299
- [40] HSU E. W., MORI S.: Analytical expressions for the NMR apparent diffusion coefficients in an anisotropic system and a simplified method for determining fiber orientation. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (1995), Nr. 2, S. 194–200
- [41] HSU E. W., MUZIKANT A. L., MATULEVICIUS S. A., PENLAND R. C., HENRIQUEZ C. S.: Magnetic resonance myocardial fiber-orientation mapping with direct histological correlation. In: *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology* 274 (1998), S. 1627–1634
- [42] HSU E., BUCKLEY D., BUI J., BLACKBAND S., FORDER J.: Two-component diffusion tensor MRI of isolated perfused hearts. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 45 (2001), Nr. 6, S. 1039–1045
- [43] INGLIS B. A., YANG L., WIRTH E. D., PLANT D., MARECI T. H.: Diffusion anisotropy in excised normal rat spinal cord measured by NMR microscopy. In: *Magnetic Resonance Imaging* 15 (1997), Nr. 4, S. 441–450
- [44] JAKOB P. M.: NMR-Diffusionsexperimente. In: *Doktorandentraining* Deutsche Sektion der ISMRM, 2001
- [45] JANSEN O., SCHELLINGER P. D., FIEBACH J. B., SARTOR K., HACKE W.: Magnetresonanztomographie beim akuten Schlaganfall. In: *Deutsches Ärzteblatt* 20 (1999), S. 1361–1370

- [46] KALKMAN E. A., BILGIN Y. M., VAN HAREN P., VAN SUYLEN R. J., SAXENA P. R., SCHOEMAKER R. G.: Determinants of coronary reserve in rats subjected to coronary artery ligation or aortic banding. In: *Cardiovascular Research* 32 (1996), Nr. 6, S. 1088–1095
- [47] KARAM R., HEALY B. P., WICKER P.: Coronary reserve is depressed in postmyocardial infarction reactive cardiac hypertrophy. In: *Circulation* 81 (1990), Nr. 1, S. 238–246
- [48] KENNAN R. P., ZHONG J., GORE J. C.: Intravascular susceptibility contrast mechanisms in tissues. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 31 (2005), Nr. 1, S. 9–21
- [49] KÖHLER S.: *Entwicklung hochaufgelöster NMR-Methoden zur morphologischen Charakterisierung des Herzmuskels.*, Physikalisches Institut der Universität Würzburg, Diss., 2003
- [50] KÖHLER S., HILLER K.-H., WALLER C., BAUER W. R., HAASE A., JAKOB P. M.: Investigation of the microstructure of the isolated rat heart: A comparison between  $T_2^*$ - and diffusion-weighted MRI. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 50 (2003), Nr. 6, S. 1144–1150
- [51] KÖHLER S., HILLER K.-H., WALLER C., JAKOB P. M., BAUER W. R., HAASE A.: Visualization of myocardial microstructure using high-resolution  $T_2^*$  imaging at high magnetic field. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 49 (2003), Nr. 2, S. 371–375
- [52] KIM J., FIENO D. S., PARRISH T. B., HARRIS K., CHEN E.-L., SIMONETTI O., BUNDY J., FINN J. P., KLOCKE F. J., JUDD R. M.: Relationship of MRI Delayed Contrast Enhancement to Irreversible Injury, Infarct Age, and Contractile Function. In: *Circulation* 100 (1999), S. 1992–2002
- [53] KINDLMANN G., WEINSTEIN D., HART D.: Strategies for Direct Volume Rendering of Diffusion Tensor Fields. In: *IEEE Transactions on Visualization and Computer Graphics* 6 (2000), Nr. 2, S. 124–138
- [54] KREBS H. A., HENSELEIT K.: Untersuchung über die Harnstoffbildung im Tierkörper. In: *Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie* 210 (1932), S. 33–66
- [55] LANGENDORFF O.: Untersuchungen am überlebenden Säugetierherzen. In: *Archiv für die gesammte Physiologie des Menschen und der Thiere* 61 (1895), S. 291–332
- [56] LAUTERBUR P. C.: Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. In: *Nature* 242 (1973), S. 190–191

- [57] LÜDEKE K. M., RÖSCHMANN P., TISCHLER R.: Susceptibility artifacts in NMR imaging. In: *Magnetic Resonance Imaging* 3 (1985), S. 329–343
- [58] LEBIHAN D., BRETON E., LALLEMAND D., GRENIER P., CABANIS E., LAVAL-JEANTET M.: MR imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. In: *Radiology* 161 (1986), Nr. 2, S. 401–407
- [59] LEGRICE I. J., SMAILL B. H., CHAI L. Z., EDGAR S. G., GAVIN J. B., HUNTER P. J.: Lamina structure of the heart: Ventricular myocyte arrangement and connective tissue architecture in the dog. In: *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 269 (1995), S. 571–582
- [60] LOWE I. J., WYSONG R. E.: DANTE ultrafast imaging sequence (DUFIS). In: *Journal of Magnetic Resonance, Series B* 101 (1993), S. 106–109
- [61] MANSFIELD P.: Multiplanar Image Formation using NMR Spin Echoes. In: *Journal of Physics C: Solid State Physics* 10 (1977), S. 55–58
- [62] MANSFIELD P., GRANNELL P. K.: NMR 'Diffraction' in Solids? In: *Journal of Physics C* 6 (1973), S. 422–426
- [63] MORRIS G. A., FREEMAN R.: Selective excitation in Fourier transform nuclear magnetic resonance. In: *Journal of Magnetic Resonance* 29 (1978), S. 433–462
- [64] NAHRENDORF M., HU K., FRACCAROLLO D., HILLER K.-H., HAASE A., BAUER W. R., ERTL G.: Time course of right ventricular remodeling in rats with experimental myocardial infarction. In: *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 284 (2003), Nr. 1, S. 241–248
- [65] NAHRENDORF M., WIESMANN F., HILLER K.-H., HU K., WALLER C., RUFF J., LANZ T. E., NEUBAUER S., HAASE A., ERTL G., BAUER W. R.: Serial Cine-Magnetic Resonance Imaging of Left Ventricular Remodeling After Myocardial Infarction in Rats. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 14 (2001), Nr. 5, S. 547–555
- [66] NELISSEN-VRANCKEN H. J. M. G., DEBETS J. J. M., SNOECKX L. H. E. H., DAEMEN M. J. A. P., SMITS J. F. M.: Time-Related Normalization of Maximal Coronary Flow in Isolated Perfused Hearts of Rats With Myocardial Infarction. In: *Circulation* 93 (1996), Nr. 2, S. 349–355
- [67] NEUMANN-HAEFELIN T., WITTSACK H.-J., WENSERSKI F., SIEBLER M., SEITZ R. J., MÖDDER U., FREUND H.-J.: Diffusion and perfusion-weighted MRI: The DWI/PWI-mismatch region in acute stroke. In: *Stroke* 30 (1999), Nr. 8, S. 1591–1597

- [68] OGAWA S., LEE T. M., BARRERE B.: The sensitivity of magnetic resonance image signals of a rat brain to changes in the cerebral venous blood oxygenation. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 29 (1993), S. 205–210
- [69] OGAWA S., LEE T. M., KAY A. R., TANK D. W.: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 87 (1990), Nr. 24, S. 9868–9872
- [70] OGAWA S., MENON R. S., TANK D. W., KIM S.-G., MERKLE H., ELLERMANN J. M., UGURBIL K.: Functional brain mapping by blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging. In: *Biophysical Journal* 64 (1993), S. 803–812
- [71] ONSAGER L.: Reciprocal Relations in Irreversible Processes. I. In: *Physical Review* 37 (1931), S. 405–426
- [72] ONSAGER L.: Reciprocal Relations in Irreversible Processes. II. In: *Physical Review* 38 (1931), S. 2265–2279
- [73] PAULING L.: Magnetic properties and structure of oxyhemoglobin. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 74 (1936), Nr. 7, S. 2612–2613
- [74] PFEFFER M. A., PFEFFER J. M., FISHBEIN M. C., FLETCHER P. J., SPADARO J., KLONER R. A., BRAUNWALD E.: Myocardial infarct size and ventricular function in rats. In: *Circulation Research* 44 (1979), Nr. 4, S. 503–512
- [75] PIERPAOLI C., BASSER P. J.: Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 36 (1996), S. 893–906
- [76] PISLARU S. V., NI Y., PISLARU C., BOSMANS H., MIAO Y., BOGAERT J., DYMARKOWSKI S., SEMMLER W., MARCHAL G., VAN DE WERF F. J.: Noninvasive Measurements of Infarct Size After Thrombolysis With a Necrosis-Avid MRI Contrast Agent. In: *Circulation* 99 (1999), Nr. 5, S. 690–696
- [77] PURCELL E. M., TORREY H. C., POUND R. V.: Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in a Solid. In: *Physical Review* 69 (1946), Nr. 1–2, S. 37–38
- [78] RABI I. I., MILLMAN S., KUSCH P., ZACHARIAS J. R.: The Molecular Beam Resonance Method for Measuring Nuclear Magnetic Moments. The Magnetic Moments of  ${}^3\text{Li}^6$ ,  ${}^3\text{Li}^7$  and  ${}^9\text{F}^{19}$ . In: *Physical Review* 55 (1939), Nr. 6, S. 526–535

- [79] RABI I. I., ZACHARIAS J. R., MILLMAN S., KUSCH P.: A New Method of Measuring Nuclear Magnetic Moment. In: *Physical Review* 53 (1938), Nr. 4, S. 318
- [80] RAPF K.: *Perfusionsuntersuchungen des Herzens nach Myokardinfarkt mittels Magnetresonanztomographie*, Institut für Röntgendiagnostik der Universität Würzburg, Diss., 2007
- [81] RATNER A. V., OKADA R., NEWELL J., POHOST G. M.: The relationship between proton NMR relaxation parameters and myocardial perfusion with acute coronary artery occlusion and reperfusion. In: *Circulation* 71 (1985), Nr. 4, S. 823–828
- [82] REESE T. G., WEISSKOFF R. M., SMITH R. N., ROSEN B. R., DINSMORE R. E., WEDEEN V. J.: Imaging myocardial fiber architecture in vivo with magnetic resonance. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 34 (1995), Nr. 6, S. 786–791
- [83] RÖTHER J., JONETZ-MENTZEL L., FIALA A., REICHENBACH J. R., HERZAU M., KAISER W. A., WEILLER C.: Hemodynamic assessment of acute stroke using dynamic single-slice computed tomographic perfusion imaging. In: *Archives of Neurology* 57 (2000), S. 1161–1166
- [84] SCHEFFLER K. A.: A pictorial description of steady-states in rapid magnetco resonance imaging. In: *Concepts in Magnetic Resonance* 11 (1999), Nr. 5, S. 291–304
- [85] SCOLLAN D., HOLMES A., WINSLOW R., J F.: Histological validation of myocardial microstructure obtained from diffusion tensor magnetic resonance imaging. In: *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* 275 (1998), S. 2308–2318
- [86] SIGMUND E. E., HALPERIN W. P.: Hole-burning diffusion measurements in high magnetic field gradients. In: *Journal of Magnetic Resonance* 163 (2003), S. 99–104
- [87] SMOLLIICH A., MICHEL G.: *Mikroskopische Anatomie der Haustiere*. 2. überarb. Auflage. Jena/Stuttgart : Enke, 1992
- [88] SOBOL W. T., GAUNTT D. M.: On the stationary states in gradient echo imaging. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 6 (1996), Nr. 2, S. 633–639
- [89] STEJSKAL E. O.: Use of Spin Echoes in a Pulsed Magnetic-Field Gradient to Study Anisotropic, Restricted Diffusion and Flow. In: *Journal of Chemical Physics* 43 (1965), S. 3597–3603



- [90] STEJSKAL E. O., TANNER J. E.: Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. In: *Journal of Chemical Physics* 42 (1965), S. 288–292
- [91] SUKSTANSKII A. L., YABLONSKIY D. A.: Theory of FID NMR signal dephasing induced by mesoscopic magnetic field inhomogeneities in biological systems. In: *Journal of Magnetic Resonance* 151 (2001), S. 107–117
- [92] THEWS G., MUTSCHLER E., VAUPEL P.: *Anatomie, Physiologie, Pathophysiologie des Menschen*. 2. überarb. Auflage. Stuttgart : Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1982
- [93] THULBORN K. R., WATERTON J. C., MATTHEWS P. M., RADDA G. K.: Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 714 (1982), Nr. 2, S. 265–270
- [94] THULBORN K. R., WATERTON J. C., RADDA G. K.: Proton imaging for in vivo blood flow and oxygenation consumption measurements. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 45 (1981), S. 188–191
- [95] TILAK G. S., HSU L. Y., HOYT R. F., ARAI A. E., ALETRAS A. H.: In vivo  $T_2$ -weighted magnetic resonance imaging can accurately determine the ischemic area at risk for 2-day-old nonreperfused myocardial infarction. In: *Investigative Radiology* 43 (2008), Nr. 1, S. 7–15
- [96] TORREY H. C.: Bloch Equations with Diffusion Terms. In: *Physical Review* 104 (1956), Nr. 3, S. 563–565
- [97] TROPP J., DERBY K.: The loss of signal to noise due to imperfect isolation between the channels of a quadrature nuclear magnetic resonance probe. In: *Review of Scientific Instruments* 62 (1991), S. 2646–2653
- [98] TWIEG D. B.: The  $k$ -trajectory formulation of the NMR imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods. In: *Medical Physics* 10 (1983), Nr. 5, S. 610–621
- [99] ULUĞ A. M., VAN ZIJL P. C.: Orientation-independent diffusion imaging without tensor diagonalization: Anisotropy definitions based on physical attributes of the diffusion ellipsoid. In: *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 9 (1999), Nr. 6, S. 804–813
- [100] VAN GEET A. L.: Signal distortion in the saturation recovery method for the measurement of nuclear spin lattice relaxation times. In: *Analytical Chemistry* 40 (1968), Nr. 2, S. 304–309

- [101] VAN GEET A. L., HUME D. N.: Measurement of Proton Relaxation Times with a High Resolution Nuclear Magnetic Resonance Spectrometer. Direct Method. In: *Analytical Chemistry* 37 (1965), S. 983–988
- [102] VAN GEET A. L., WECHSLER L. D.: Electronic measurement of the time constant of exponential recovery in nuclear magnetic resonance. In: *Analytical Chemistry* 4 (1969), Nr. 1, S. 220–222
- [103] VIGNAUD A., RODRIGUEZ I., ENNIS D. B., DESILVA R., KELLMAN P., TAYLOR J., BENNETT E., WEN H.: Detection of Myocardial Capillary Orientation With Intravascular Iron-Oxide Nanoparticles in Spin-Echo MRI. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 55 (2006), S. 725–730
- [104] VON SMOLUCHOWSKI M.: The kinetic theory of Brownian molecular motion and suspensions. In: *Annalen der Physik* 21 (1906), S. 756–780
- [105] WALLER C., HILLER K.-H., KAHLER E., HU K., NAHRENDORF M., VOLL S., HAASE A. H., ERTL G., BAUER W. R.: Serial Magnetic Resonance Imaging of Microvascular Remodeling in the Infarcted Rat Heart. In: *Circulation* 103 (2001), Nr. 11, S. 1564–1569
- [106] WALLER C., HILLER K.-H., VOLL S., HAASE A., ERTL G., BAUER W. R.: Myocardial perfusion imaging using a non-contrast agent MR imaging technique. In: *Cardiovascular Imaging* 17 (2001), Nr. 2, S. 123–132
- [107] WANG B., ANSARI R., SUN Y., POSTLETHWAITE A. E., WEBER K. T., KIANI M. F.: The scar neovasculature after myocardial infarction in rats. In: *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology* 289 (2005), Nr. 1, S. 108–113
- [108] WARACH S., CHIEN D., LI W., RONTAL M., EDELMANN R.: Fast magnetic resonance diffusion-weighted imaging of acute human stroke. In: *Neurology* 42 (1992), Nr. 9, S. 1717–1723
- [109] WEISSER A.: *Hochfrequenzresonatoren und  $T_1$ -Bildgebung in der NMR.*, Physikalisches Institut der Universität Würzburg, Diss., 2001
- [110] WESTIN C.-F., PELED S., GUBJARTSSON H., KIKINIS R., JOLESZ F. A.: Geometrical diffusion measures for MRI from tensor basis analysis. In: *Proceedings 5th Annual ISMRM*, 1997
- [111] WHEELER-KINGSHOTT C. A., THOMAS D. L., LYTHGOE M. F., D. G., WILLIAMS S. R., DORAN S. J.: Burst excitation for quantitative diffusion imaging with multiple  $b$ -values. In: *Magnetic Resonance in Medicine* 44 (2000), S. 737–745

- 
- [112] WIKIPEDIA: *Herz* — *Wikipedia, Die freie Enzyklopädie*. <http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Herz&oldid=91663315>, 2010. — [Online; Stand 2. August 2011]
- [113] WILLIAMS E. S., KAPLAN J. L., THATCHER F., ZIMMERMAN G., KNOEBEL S. B.: Prolongation of proton spin-lattice relaxation times in regionally ischaemic tissue from dog hearts. In: *Journal of Nuclear Medicine* 21 (1980), S. 449–453
- [114] YOUNG A. A., LEGRICE I. J., YOUNG M. A., SMAILL B. H.: Extended confocal microscopy of myocardial laminae and collagen network. In: *Journal of Microscopy* 192 (1998), Nr. 2, S. 139–150
- [115] ZHA L., LOWE I. J.: Optimized ultra-fast imaging sequence (OUFIS). In: *Magnetic Resonance in Medicine* 33 (1995), S. 377–395
- [116] ZUR Y., WOOD M. L., NEURINGER L. J.: Spoiling of transverse magnetization in steady-state sequences. In: *Journal of Magnetic Resonance in Medicine* 21 (1991), Nr. 2, S. 251–263



# Eigene Publikationen

## Veröffentlichungen

- **Weber D. L.**, Jakob P. M.: Diffusion-weighted imaging with a rapid repeated hole-burning sequence. In: *Journal of Magnetic Resonance* 182 (2006) S. 152–159
- **Weber D. L.**, Nordbeck P., Hiller K.-H., Waller C., Jakob P. M.: Visualization and characterization of chronic myocardial ischemia injury and microstructural remodeling in rats using non-enhanced MRI at 11.7 T. (*eingereicht*)
- Raya J. G., Arnoldi A. L., **Weber D. L.**, Filidoro L., Dietrich O., Adam-Neumayer S., Mützel E., Melkus G., Putz R., Reiser M. F., Jakob P. M., Glaser C.: Ultra-high field diffusion tensor imaging of articular cartilage correlated with histology and scanning electron microscopy. In: *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine (MAGMA)* (2011, *akzeptiert*)

## Konferenzbeiträge

- **Weber D. L.**, Köhler S., Hiller K.-H., Haase A., Jakob P. M.: Untersuchung der Myokardstruktur mittels MR-Diffusionstensor- und  $T_2^*$ -Bildgebung. Jahrestagung der DGMP, Heidelberg 2003
- **Weber D. L.**, Köhler S., Hiller K.-H., Waller C., Jakob P. M.: Charakterisierung von Infarktgewebe mittels Diffusionstensorbildgebung im Vergleich mit anderen bildgebenden Verfahren. 7. Jahrestagung der Deutschen Sektion der ISMRM, Mainz 2004

- **Weber D. L.**, Köhler S., Hiller K.-H., Waller C., Jakob P. M.: Characterization of myocardial scar tissue using  $T_1$ ,  $T_2$  and  $T_2^*$  imaging in comparison with diffusion tensor imaging results. ESMRMB 21st Annual Scientific Meeting, Copenhagen 2004
- **Weber D. L.**, Jakob P. M.: Diffusion weighted imaging with a hole-burning sequence. ISMRM 13th Scientific Meeting and Exhibition, Miami Beach 2005
- **Weber D. L.**, Waller C., Jakob P. M.: Oxygenation of mouse hearts *in vivo* at 17.6 Tesla. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, Berlin 2007
- **Weber D. L.**, Filidoro L., Dietrich O., Weber J., Reiser M. F., Jakob P. M., Glaser C.: Investigation of SNR for DTI with human articular cartilage at 17.6 Tesla. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, Berlin 2007
- Filidoro L., **Weber, D. L.**, Arnoldi A. P., Weber J., Raya J. G., Jakob P. M., Reiser M. F., Putz R., Mützel E., Glaser C.: Collagenous fibre architecture of articular cartilage: Comparison between high field DTI and scanning electron microscopy. 20th European Congress of Radiology (ECR), Wien 2008
- Filidoro L., Raya J. G., Dietrich O., Mützel E., **Weber D. L.**, Putz R., Jakob P. M., Reiser M. F.: Collagenous fibre architecture of articular cartilage: Comparison between high field DTI and scanning electron microscopy. 15th Annual ESSR/BSSR Meeting, Galway 2008
- Glaser C., Filidoro L., **Weber D. L.**, Weber J., Raya J. G., Mützel E., Jakob P. M., Putz R., Reiser M. F.: Collagenous fiber architecture of articular cartilage: Direct comparison between high field DTI and scanning electron microscopy. ISS, München 2008
- Raya J. G., Melkus G., Dietrich O., **Weber D. L.**, Filidoro L., Reiser M. F., Jakob P. M., Glaser C.: Multiparametric characterization of healthy and diseased articular cartilage at 17.6 T: Early results. ISMRM 16th Scientific Meeting and Exhibition, Toronto 2008

- **Weber D. L.**, Klum S., Jakob P. M., Haddad D.: Entwicklung einer MR-kompatiblen Knie-Bewegungsapparatur. BMT 2010, Jahrestagung der DGBMT, Rostock 2010
- **Weber D. L.**, Klum S., Raghuraman S. R., Schrauth J. H., Jakob P. M., Haddad D.: Fast Dynamic Multislice MRI of the Human Knee Using a Motion Device. ISMRM 19th Scientific Meeting and Exhibition, Montreal 2011
- Raghuraman S. R., Schrauth J. H., **Weber D. L.**, Resmer F., Jakob P. M., Lanz T., Haddad D.: Dynamic Imaging of a Minipig's Knee Using a Multichannel Array and a Movement Device. ISMRM 19th Scientific Meeting and Exhibition, Montreal 2011
- Raya J. G., Melkus G., Dietrich O., **Weber D. L.**, Adam-Neumair S., Reiser M. F., Jakob P. M., Glaser C.: Multiparametric Assessment of Healthy and OA Articular Cartilage Under Loading at 17.6 T. ISMRM 19th Scientific Meeting and Exhibition, Montreal 2011





# Danksagung

Ohne die Mithilfe vieler Menschen wäre diese Arbeit niemals möglich gewesen. Daher möchte ich mich ausdrücklich bedanken bei:

- **Prof. Dr. Peter Jakob:** Er ermöglichte mir die Arbeit am Lehrstuhl für Experimentelle Physik der Universität Würzburg, vertraute mir interessante Projekte an und stand bei deren Bearbeitung stets ideenreich zu Seite.
- **Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Physikalisches Institut der Universität Würzburg, Medizinischen Klinik und Poliklinik I des Universitätsklinikums Würzburg, Institut für Klinische Radiologie der Ludwig Maximilian Universität München (LMU):** Diesen Organisationen verdanke ich nicht nur meine Finanzierung, sondern auch die Horizonterweiterung durch die Mitarbeit in interdisziplinären Gruppen. Für die DFG betrifft das insbesondere die Sonderforschungsbereiche SFB 355 („Pathophysiologie der Herzinsuffizienz“) und SFB 688 („Mechanismen und Bildgebung von Zell-Zell-Wechselwirkungen im kardiovaskulären System“).
- **Sascha Köhler, Sabine Voll, Karl-Heinz Hiller, Christiane Waller und Peter Nordbeck:** Sie waren die wichtigsten Personen in allen Herzangelegenheiten.
- **Christian Glaser, Lucianna Filidoro, Andreas Arnoldi, José Raya und Daniel Weber:** Danke für die gute und inspirierende Zusammenarbeit in Sachen Knieknorpel. Und für die langen und trotzdem oft unterhaltsamen Nächte am 750er...
- **Reza Kharrazian, Eberhard Pracht, Thomas Weber, Thomas Schulze-Till und Joachim Schrauth:** Stellvertretend für alle anderen Zimmer-

kollegen gilt diesen Fünfen mein besonderer Dank für die immer gute Zeit zusammen, für alle wissenschaftlichen und nicht-wissenschaftlichen Diskussionen und alles, was wir sonst zusammen erlebt haben.

- **Volker Behr und die Systemadministratoren:** Danke für euer Engagement für die ausgezeichnete Infrastruktur bei EP5! Ohne euch wäre nicht nur ich ziemlich aufgeschmissen gewesen. Und danke für alles, was ich in eurem Kreis lernen, einbringen und umsetzen durfte.
- **Peter Nordbeck, Christian Ziener, Karl-Heinz Hiller, Daniel Haddad, Joachim Schrauth und Alexander Kupsch:** Ohne eure Korrekturarbeiten wäre diese Arbeit noch fehlerhafter und unlesbarer geblieben.
- **EP5:** Ein so angenehmes und anregendes Arbeitsklima wie an diesem Lehrstuhl ist nicht selbstverständlich!

Diese Liste ist sicher nicht vollständig und ließe sich lange fortführen, viele weitere Menschen haben direkt oder indirekt, bewusst oder unbewusst zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Mein letzter und tiefster Dank gilt meiner Familie, insbesondere meiner Frau **Sabine**, die mir mit sehr viel Geduld und persönlichem Einsatz den Rücken frei gehalten hat! Und natürlich meinen beiden Jungs **Aaron** und **Noah**, die mein Leben über die Strecken dieser Arbeit, die sie miterlebt haben, unglaublich bereichert haben!

# Lebenslauf

## Daniel Ludwig Weber

geboren am 5. April 1977 in Rothenburg ob der Tauber

### Schulbildung

- 1983 – 1987            Grundschule Hermann-Delp-Schule in Bad Windsheim
- 1987 – 1996            Gymnasium Christian-von-Bomhard-Schule in Uffenheim  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Sozialdienst

- 1996 – 1997            Zivildienst in der Stiftsklinik Augustinum in Bad Windsheim

### Universität

- 10/1997 – 09/2001    Studium der Physik an der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
- 10/2001 – 11/2002    Diplomarbeit am Lehrstuhl für Theoretische Physik III:  
„Neuronale Netze und Kryptographie“  
Abschluss: Diplom-Physiker
- 04/2003 – 09/2007    Promotion am Lehrstuhl für Experimentelle Physik V:  
„Morphologische und funktionelle MRT-Infarktcharakterisierung  
und Entwicklung einer diffusionsgewichteten MRT-Methode“

### Beruflicher Werdegang

- 10/2007 – 08/2008    Elternzeit
- 09/2008 –            Beschäftigung am Forschungszentrum  
Magnet-Resonanz-Bayern e.V. in Würzburg



# Eidesstattliche Erklärung

Gemäß §5 Absatz 1 Satz 4 und Absatz 2 Satz 2 der Promotionsordnung der Fakultät für Physik und Astronomie der Julius-Maximilians-Universität Würzburg erkläre ich, Daniel Ludwig Weber, geboren am 5. April 1977 in Rothenburg ob der Tauber, an Eides statt, diese Dissertation selbständig angefertigt und keine anderen Hilfsmittel als die in der Arbeit genannten verwendet zu haben. Alle wörtlich oder sinngemäß übernommenen Ausführungen sind als solche gekennzeichnet. Die Dissertation wurde bisher weder teilweise noch vollständig an einer anderen Hochschule mit dem Ziel des Erwerbs eines akademischen Grades vorgelegt.

Im Februar 2003 wurde mir von der Universität Würzburg der akademische Grad „Diplom-Physiker Univ.“ verliehen. Weitere akademische Grade habe ich weder erworben, noch versucht zu erwerben.

Würzburg, den 4. August 2011

---

Daniel Weber