

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Naturwissenschaftlich – Mathematischen
Gesamtfakultät
der
Ruprecht - Karls - Universität
Heidelberg

vorgelegt von
Dipl.-Phys. André Bongers
aus Wiesbaden

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2004

Ortsaufgelöste Messung der Gewebe- Sauerstoffversorgung mittels BOLD-sensitiver MR-Bildgebung

Gutachter: Prof. Dr. Josef Bille
Prof. Dr. Lothar R. Schad

Ortsaufgelöste Messung der Gewebe-Sauerstoffversorgung mittels BOLD-sensitiver MR-Bildgebung

Die Sauerstoffversorgung ist ein wichtiger Parameter zur Funktionalitätsbestimmung des Gewebes. Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei unterschiedliche Ansätze zur Darstellung der Gewebesauerstoffversorgung mit Hilfe der Magnetresonanztomographie verfolgt, die beide auf der Abhängigkeit der magnetischen Eigenschaften des Blutes von seiner Sauerstoffsättigung (BOLD-Effekt) beruhen.

Die erste Methode verwendet die Inhalation sauerstoffreicher Gase, um die Sauerstoffsättigung des Blutes periodisch zu modulieren und stellt die resultierende Signalantwort mittels T_2^* -gewichteter Aufnahmen dar. Dazu wurden Gradientenechosequenzen optimiert sowie Nachverarbeitungsmethoden zur Berechnung von Parameterkarten entwickelt. Zur Trennung der Flusseffekte vom BOLD-Signal wurden weiterhin optimierte ASL-Perfusionssequenzen implementiert und daraus eine Doppelechotechnik entwickelt, mit der eine simultane Perfusion/BOLD-Messung in einem Messvorgang möglich wird. Mit diesen Techniken wurde die Signalantwort von Sauerstoff (100%O₂) und Carbogen (95%O₂+5%CO₂) an Probanden untersucht. Im Hirnparenchym wurden dabei Verteilungen der (EPI)BOLD-Signalantworten und Perfusionsänderungen mit folgenden Mittelwerten(Standardabweichungen) gemessen: Sauerstoff: $\Delta S_{\text{bold}}=4.4(2.6\%)$ / $\Delta S_{\text{perf}}=-17.9\%(24.8\%)$, Carbogen: $\Delta S_{\text{bold}}=6.5\%(2.8\%)$ / $\Delta S_{\text{perf}}=+2.4\%(29.8\%)$. In ersten Patientenstudien wurde gezeigt, dass die Darstellung von Signalantworten auf Atemgasinhalation einen zusätzlichen diagnostischen Parameter für die onkologische Therapieplanung zur Verfügung stellen kann.

Die zweite Methode misst unter der Annahme eines Modells über die Gewebestruktur die mittlere Suszeptibilitätsdifferenz zwischen venösem Blut und Gewebe und ist damit in der Lage die Sauerstoffextraktion (OEF) des Gewebes quantitativ zu bestimmen. Dazu wurden Messsequenzen erstellt, die eine Serie von Gradientenechos um ein Spinecho aufnehmen und Nachverarbeitungsmethoden entwickelt, die daraus ortsaufgelöste Karten der reversiblen Relaxationsrate (R_2'), des Blutvolumenanteils (λ) und der Suszeptibilitätsdifferenz ($\Delta\chi$) berechnen. Weiterhin wurde ein Verfahren implementiert, das die Einflüsse makroskopischer Feldinhomogenitäten von der gesuchten Messgröße trennt. Die Methoden wurden in Messungen an einem im Rahmen der Arbeit entwickelten Messphantom auf ihre Stabilität, die statistischen Fehler und Abhängigkeiten vom Modell untersucht. Bei der Anwendung zur ortsaufgelösten Berechnung von OEF-Karten im Gehirn wurde eine Verteilung mit einem Mittelwert(Standardabweichung) OEF=43.2%(22.8%) gemessen.

Spatially resolved measurement of tissue oxygen supply by BOLD sensitive MR imaging

Oxygen supply is an important parameter for tissue viability. This work investigates two different approaches to map oxygen supply using magnetic resonance tomography. Both approaches utilize the dependency of the magnetic properties of blood on its oxygen saturation (BOLD-Effekt).

The first method uses the inhalation of oxygen-rich gases to modulate blood oxygen saturation. To observe the resulting signal enhancement, T_2^* -weighted GRE-sequences were optimised and evaluation methods were developed. To separate flow effects from the BOLD-signal enhancement, optimised ASL-perfusion sequences were implemented and a double-echo technique was developed which allows the simultaneous measurement of BOLD and perfusion changes within one sequence run. Using these techniques the signal response for oxygen (100%O₂) and carbogen (95%O₂+5%CO₂) breathing was investigated in healthy volunteers. In the brain-parenchyma a distribution of (EPI)BOLD-signal and perfusion changes was found with the following mean(standard deviation) for oxygen: $\Delta S_{\text{bold}}=4.4(2.6\%)$ / $\Delta S_{\text{perf}}=-17.9\%(24.8\%)$ and Carbogen: $\Delta S_{\text{bold}}=6.5\%(2.8\%)$ / $\Delta S_{\text{perf}}=+2.4\%(29.8\%)$. In a patient study, it was shown that the measurement of signal enhancement from breathing gas inhalation can be a valuable diagnostic parameter for oncologic therapy planning.

The second method quantitatively measures the average susceptibility difference between venous blood and surrounding tissue by utilizing a tissue structure model. From this, the oxygen extraction fraction (OEF) of the tissue can be calculated. For this purpose, pulse-sequences were implemented which acquire a gradient echo train around a spin echo. Methods were developed to calculate spatially resolved maps of the reversible relaxation rate (R_2'), relative blood volume (λ) and susceptibility difference ($\Delta\chi$) from the data. To reduce systematic errors a technique was implemented which separates the influence of macroscopic field variations from the measured quantities. The methods were evaluated in a custom-built phantom with respect to their stability, statistical errors and model dependencies. With these techniques, a distribution of OEF-values was found with a mean(standard deviation) of OEF=43.2%(22.8%) in the brain.

Für meine Eltern und Martina.

"Die meisten Menschen wollen nicht eher schwimmen als bis sie es können."

Ist das nicht witzig?

Natürlich wollen sie nicht schwimmen!

Sie sind ja für den Boden geboren, nicht fürs Wasser.

Und natürlich wollen sie nicht denken;
sie sind ja fürs Leben geschaffen, nicht fürs Denken!

- Hermann Hesse, Der Steppenwolf

Inhaltsverzeichnis

KAPITEL 1	EINLEITUNG	5
KAPITEL 2	GRUNDLAGEN	9
2.1	Grundlagen der Kernspinresonanz	9
2.1.1	Kernspin im äußeren Magnetfeld	9
2.1.2	Makroskopische Magnetisierung	11
2.1.3	Resonanzabsorption von Radiowellen	11
2.1.4	Zeitliche Entwicklung der Magnetisierung : Bloch-Gleichungen	13
2.1.5	Freie Relaxation im homogenen Magnetfeld	14
	2.1.5.1 <i>Spin-Gitter-Relaxation</i>	15
	2.1.5.2 <i>Spin-Spin-Relaxation</i>	15
2.1.6	Das Messsignal im NMR-Experiment	16
2.1.7	Relaxation im inhomogenen Magnetfeld	17
	2.1.7.1 <i>Signalzerfall in magnetisch inhomogenen Medien</i>	17
	2.1.7.2 <i>Signalzerfall für spezielle B-Feld-Verteilungen</i>	18
	2.1.7.3 <i>T₂[*]- und T₂'-Relaxation</i>	20
2.1.8	Messung von T ₂ im Spinechoexperiment	21
2.1.9	Signalverlauf um ein Spinecho im inhomogenen Magnetfeld	21
2.2	MR-Tomographie	24
2.2.1	Räumliche Kodierung	24
	2.2.1.1 <i>Schichtselektion</i>	24
	2.2.1.2 <i>Phasenkodierung</i>	25
	2.2.1.3 <i>Frequenzkodierung</i>	25
2.2.2	Das Messsignal im Tomographie-Experiment	26
2.2.3	Bildgebungssequenzen	27
	2.2.3.1 <i>FLASH-Bildgebung</i>	28
	2.2.3.2 <i>Echo-Planar Bildgebung (EPI)</i>	29
2.3	Physiologische Grundlagen	31
2.3.1	Sauerstofftransporteigenschaften des Blutes	31
2.3.2	Messgrößen für den Sauerstoffverbrauch des Gewebes	33
2.3.3	Abhängigkeit der magnetischen Eigenschaften des Blutes vom Oxygenierungsstatus	35
2.3.4	Mikroskopische vaskuläre Anatomie des Gehirns	36

KAPITEL 3	MATERIAL UND METHODEN	39
3.1	Relative Oxygenierungsbestimmung unter Atemgasinhalation	39
3.1.1	Lokalisation von BOLD-Signalantworten bei Atemgasinhalation	40
3.1.1.1	<i>Experimenteller Ablauf und untersuchte Atemgase</i>	40
3.1.1.2	<i>Verwendete Sequenzen</i>	41
3.1.1.3	<i>Berechnung von Parameterkarten der Signalantwort</i>	42
3.1.2	Ansätze zur Quantifizierung relativer Sauerstoffsättigung bei Atemgasinhalation	44
3.1.2.1	<i>Einfluss des Blutflusses auf das BOLD-Signal</i>	44
3.1.3	Perfusionsmessung mittels Arterial-Spin-Labeling	46
3.1.3.1	<i>Implementierung einer FAIR-Sequenz zur Perfusionsmessung</i>	47
3.1.3.2	<i>Implementierung einer kombinierten Perfusions/BOLD Doppelechosequenz</i>	50
3.2	Absolute Oxygenierungsbestimmung : Messung der Sauerstoffextraktion	52
3.2.1	Modelle der magnetischen Struktur des Gewebes	52
3.2.1.1	<i>Einzelgefäß in homogenem Gewebe</i>	53
3.2.1.2	<i>Statistisch verteilte Kapillaren in homogenem Gewebe</i>	54
3.2.2	Kombinierte Gradientenecho/Spinechosequenzen	57
3.2.2.1	<i>Technische Realisierung der entwickelten Sequenzen</i>	59
3.2.2.2	<i>Sequenzvarianten zur Messung am Gehirn</i>	62
3.2.3	Auswertetechniken zur Berechnung von Parameterkarten der Sauerstoffextraktion	64
3.2.3.1	<i>Bestimmung von reversibler Relaxationsrate und relativem Volumenanteil</i>	67
3.2.3.2	<i>Bestimmung von Suszeptibilitätsdifferenz und Sauerstoffextraktionfraktion</i>	70
3.2.3.3	<i>Korrektur makroskopischer Magnetfeldinhomogenitäten</i>	71
3.2.4	Ein Messphantom zur Untersuchung der Messtechniken	73
KAPITEL 4	ERGEBNISSE	77
4.1	Relative Messung unter Atemgasinhalation	77
4.1.1	Optimierung der Modellfunktion zur Berechnung von Signalanstiegskarten	77
4.1.2	Signalverhalten bei Sauerstoff und Carbogenatmung	80
4.1.3	Perfusionsänderungen bei Sauerstoff- und Carbogenatmung	83
4.1.4	Klinische Anwendung	85
4.1.4.1	<i>Evaluierung am Patienten</i>	85
4.1.4.2	<i>Korrelation mit FDG-PET und IMT-SPECT Daten</i>	87

4.2	Absolute Messung der Sauerstoffextraktion	89
4.2.1	Experimentelle Untersuchung der Messtechniken am Phantom	89
4.2.1.1	<i>Parameterkarten aus linearer Parameteranpassung</i>	89
4.2.1.2	<i>Korrektur makroskopischer Inhomogenitäten</i>	94
4.2.1.3	<i>Vergleich verschiedener Anpassungsstrategien</i>	98
4.2.1.4	<i>Abhängigkeit der Fitstabilität vom Anpassungsbereich</i>	101
4.2.1.5	<i>Abhängigkeit der Parameterfehler vom Signal/Rauschverhältnis</i>	102
4.2.1.6	<i>Abhängigkeit der Parameterfehler von der Spinechozeit</i>	105
4.2.1.7	<i>Messwerte für R_2', λ und $\Delta\chi$ im Messphantom</i>	108
4.2.2	Bestimmung der Sauerstoffextraktionsfraktion an Probanden	112
 <u>KAPITEL 5</u>		
	<u>DISKUSSION</u>	<u>119</u>
5.1	Relative Messung unter Atemgasinhalation	120
5.2	Absolute Messung der Sauerstoffextraktion	125
 <u>KAPITEL 6</u>		
	<u>ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK</u>	<u>133</u>
<u>ANHANG A</u>	<u>ECHOABSTAND BEI MONODIREKTIONALER AUSLESE</u>	<u>137</u>
<u>ANHANG B</u>	<u>TECHNISCHE DATEN DES TOMOGRAPHENSYSTEMS</u>	<u>139</u>
<u>ABKÜRZUNGEN</u>		<u>141</u>
<u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u>		<u>143</u>
<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>		<u>145</u>

Kapitel 1 Einleitung

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich in den letzten Jahren sowohl in der Forschung als auch in der klinischen Diagnostik als wichtige Bildgebungsmodalität etabliert. Insbesondere bei der morphologischen Darstellung von Weichgewebe bietet sie oft deutliche Vorteile gegenüber anderen radiologischen Verfahren wie z.B. der Röntgentomographie, da der Bildkontrast in der MRT von verschiedenen Größen (z.B. Protonendichte, Relaxationszeiten T_1 und T_2) abhängt, die sich im Gewebe stark unterscheiden. Durch die entsprechende Wahl der Pulssequenzen kann man erreichen, dass sich ein optimaler Kontrast für die jeweilige anatomische Fragestellung ergibt.

In jüngster Zeit werden zunehmend Verfahren entwickelt, die auch eine Darstellung physiologischer und funktioneller Prozesse im Gewebe erlauben. Solchen Messtechniken liegt die Einsicht zugrunde, dass viele der im NMR-Experiment beobachtbaren Parameter direkt von wichtigen physiologischen Messgrößen beeinflusst werden oder durch messtechnische Maßnahmen von solchen Größen abhängig gemacht werden können.

Die physiologische Bildgebung stellt mittlerweile eine Anzahl von Methoden zur Verfügung die in der Lage sind verschiedene physiologische Vorgänge darzustellen. Prominente Beispiele hierfür sind etwa die (kontrastmittelfreie) Bestimmung der Gewebedurchblutung (Perfusion) durch die Messung der effektiven T_1 -Zeit im Gewebe [Det92] oder die Darstellung lokaler Hirnaktivitäten in der neurofunktionellen Bildgebung durch Messung transversaler Relaxationszeiten [Oga90].

Letztere im neurofunktionellen Bereich eingesetzten Messtechniken nutzen das Blut selbst als Kontrastmittel, dessen magnetische Eigenschaften auf den unterschiedlichen Suszeptibilitäten von sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Blut beruhen. Dieser als „*Blood-Oxygenation-Level-Dependent*“- (BOLD)-Kontrast bekannte Zusammenhang, wird bisher vornehmlich zur Darstellung der Hirnaktivität nach Stimulationsreizen eingesetzt. Prinzipiell beinhaltet dieser Effekt aber auch wichtige Informationen über Oxygenierungszustand des mit Blut versorgten Gewebes und es wird daher angestrebt, ihn auch zur Darstellung der Gewebesauerstoffversorgung nutzbar zu machen.

Die Messung der Gewebesauerstoffversorgung ist generell von großem Interesse in der Diagnostik, da die vitalen Zellfunktionen essentiell von der Gewebesauerstoffversorgung abhängen. Durch eine Messung des Sauerstoffverbrauchs lässt sich direkt auf den Stoffwechsel des Zellverbandes und damit auf die Vitalität des untersuchten Gewebes schließen [The95]. Speziell in der Onkologie ist die Messung der Sauerstoffversorgung von besonderer Bedeutung, da klinische Daten zeigen, dass der Oxygenierungsstatus eines Tumors sein aggressives Verhalten und die Neigung zur Metastasierung wesentlich beeinflussen kann [Bro98]. Zahlreichen Studien zufolge sind auch die Erfolgsaussichten einer strahlen- oder chemotherapeutischen Behandlung stark vom Sauerstoffpartialdruck im Tumorgewebe abhängig [Mol98].

Die diagnostischen Möglichkeiten zur orts aufgelösten Bestimmung des lokalen Oxygenierungsstatus von Geweben beschränken sich derzeit noch auf wenige, nur sehr begrenzt einsetzbare Modalitäten, die teilweise stark invasiv sind (Sauerstoffelektroden, Optische/Nahinfrarot-Spektroskopie [Mal97]) oder die Gabe toxischer Kontrastmittel erfordern (^{19}F NMR, freie Radikale in der Overhauser-NMR-Bildgebung [Gol00]). Solche Verfahren sind daher nur im tierexperimentellen Einsatz. Diagnostisch einsetzbare Verfahren existieren praktisch nicht. Nuklearmedizinische Methoden (PET) haben das Problem einer geringen Halbwertszeit des Tracers ^{15}O .

Im Rahmen dieser Arbeit wurden daher Methoden entwickelt und untersucht, die eine Darstellung der Gewebesauerstoffversorgung mit Hilfe der Magnetresonanztomographie erlauben.

Um Messdaten zur Sauerstoffanlieferung und zum Sauerstoffverbrauch im Gewebe zu gewinnen, wurden zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt, die beide auf dem BOLD-Mechanismus beruhen.

Die erste Methode verwendet die Inhalation sauerstoffreicher Gase, um die Sauerstoffsättigung des Blutes periodisch zu modulieren. Zur orts aufgelösten Darstellung der Gewebereaktion auf diese Modulation wurden Sequenzen optimiert und Auswertetechniken entwickelt. Dadurch wird es möglich, die Anlieferung von Sauerstoff in das Gewebe zu beobachten. Da der BOLD-Mechanismus aber neben der Sauerstoffsättigung auch von der Durchblutung im Gewebe (Perfusion) abhängt, ist es nötig diesen Effekt von den Sauerstoffeffekten zu trennen. Zu diesem Zweck wurden Perfusionsequenzen auf dem Tomographensystem implementiert und optimiert. Diese Techniken beruhen auf dem sogenannten Arterial-Spin-Labeling (FAIR)-Prinzip [Kim97] und sind in der Lage, die Gewebedurchblutung nichtinvasiv zu messen. Diese Sequenztechnik wurde durch Einfügen einer zusätzlichen Aufnahme zu einer Doppelschichttechnik erweitert, so dass damit die simultane Messung der Gewebedurchblutung und des BOLD-Kontrastes in einem Messvorgang möglich wird.

Die zweite in dieser Arbeit untersuchte Methode geht einen Schritt weiter und misst unter der Annahme eines Modells über die Gewebestruktur die Sauerstoffsättigung im Blut in absoluten Einheiten. Dadurch wird es möglich, die Sauerstoffextraktion des Gewebes quantitativ orts aufgelöst darzustellen und somit direkte Aussagen zum Sauerstoffverbrauch des Gewebes zu machen.

Zur Bestimmung dieser Messgröße wurden Messtechniken entwickelt, die eine Serie von Gradientenechos um ein Spinecho aufnehmen. Mit diesen Sequenzen und einem Gewebemodell

[Yab94] kann die Suszeptibilitätsdifferenz zwischen venösen Blutgefäßen und Gewebe gemessen und daraus auf die Sauerstoffextraktion aus dem Blut geschlossen werden.

Am Beginn der Darstellung steht eine kurze Einführung in die Methoden der Magnetresonanztomographie. Da dies die Grundlage für die vorgestellten Methoden bildet, wird dabei insbesondere auf den Signalzerfall in Proben mit inhomogener magnetischer Struktur eingegangen. Der für die Quantifizierung wichtige Zusammenhang zwischen Sauerstoffsättigung und Suszeptibilität des Blutes wird im nachfolgenden physiologischen Teil erläutert.

Kapitel 3 stellt die entwickelten und untersuchten Methoden zur Darstellung der Sauerstoffversorgung vor. Dabei wird im ersten Teil auf die Techniken zur Messung der Signalantwort bei der Inhalation sauerstoffreicher Gase eingegangen. Nach der Beschreibung der Mess- und Auswertetechniken zur Erstellung von Parameterkarten der Signalantwort werden die entwickelten Sequenzen zur Messung der Perfusion vorgestellt.

Im zweiten Teil von Kapitel 3 wird auf die Methoden zur absoluten Bestimmung der Sauerstoffextraktion eingegangen. Dazu wird zunächst ein Modell beschrieben, das unter Annahme einer Gewebestruktur eine Vorhersage über den erwarteten Signalzerfall macht. Danach werden die entwickelten Pulssequenzen zur Abtastung einer Serie von Gradientenechos um ein Spinecho und Analysetechniken für die daraus erhaltenen Daten vorgestellt. Am Ende des Abschnittes wird ein Messphantom beschrieben, das zum Test der Messtechniken entwickelt wurde.

In Kapitel 4 werden die vorher beschriebenen Methoden im Experiment untersucht und am Probanden angewendet. Dabei wird zunächst eine Probandenstudie zur Messung der Signalantwort auf Atemgasinhalation vorgestellt, die der Optimierung der Messtechnik dient. Danach werden erste Ergebnisse am Patienten beschrieben, die mit den optimierten Sequenzen erhalten wurden.

Im zweiten Teil des Kapitels werden die Methoden zur absoluten Bestimmung der Sauerstoffextraktion zunächst am Phantom untersucht und dann bei *in-vivo* Messungen am Gehirn angewendet. Die *in-vivo* bestimmten Werte für die Sauerstoffextraktionsfraktion und ihre Verteilung im Gehirn werden am Ende des Kapitels dargestellt.

Die Arbeit schließt mit einer Diskussion der Ergebnisse und mit einer Zusammenfassung, die auch einen Ausblick auf zukünftige Entwicklungen bietet.

Kapitel 2 Grundlagen

2.1 Grundlagen der Kernspinresonanz

In den folgenden Abschnitten sollen kurz die zum Verständnis der NMR-Bildgebung notwendigen physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz (*nuclear magnetic resonance*, NMR) zusammengefasst werden. Die Darstellung beschränkt sich dabei auf die Phänomene, die für die vorliegende Arbeit von Bedeutung sind. Eine ausführliche Behandlung der Theorie findet sich in den Standardwerken [Abr61] und [Sli89].

2.1.1 Kernspin im äußeren Magnetfeld

Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Nukleonen besitzen neben ihrem Bahndrehimpuls ein mit dem Eigendrehimpuls verbundenes magnetisches Moment, das proportional zu seinem Kernspin \vec{J} ist:

$$\vec{\mu} = \gamma \cdot \vec{J} \quad (2.1)$$

Dabei ist γ das sogenannte gyromagnetische Verhältnis, das charakteristisch für das jeweilige Nuklid ist. Wasserstoffkern hat von allen stabilen Kernen das größte gyromagnetische Verhältnis von $\gamma = 2,68 \times 10^8$ rad/T/s. Quantenmechanisch kann der Drehimpuls als Operator J durch die Kommutatoren

$$[J_i, J_j] = \varepsilon_{ijk} \hbar \cdot J_k \quad \Rightarrow [J_i, J^2] = 0 \quad (2.2)$$

definiert werden. Wird eine Quantisierungsachse festgelegt (hier o.B.d.A. die z-Achse), so hat der Drehimpulsoperator folgende die Eigenwertgleichungen:

$$\begin{aligned}\hat{J}_z|J, m\rangle &= m \cdot \hbar |J, m\rangle \\ \hat{J}^2|J, m\rangle &= J(J+1) \cdot \hbar^2 |J, m\rangle\end{aligned}\quad (2.3)$$

Der Eigenwert m nimmt dabei $2J+1$ diskrete Werte zwischen $-J$ und J an. Im feldfreien Raum sind diese Eigenzustände entartet, sie spalten jedoch energetisch auf, wenn der Kern in Wechselwirkung mit einem äußeren Magnetfeld tritt (Zeemann-Effekt).

Der Hamiltonoperator für die Wechselwirkung eines magnetischen Momentes mit einem homogenen zeitunabhängigen Magnetfeld kann geschrieben werden als:

$$\hat{H} = -\hat{\mu} \cdot \vec{B} = -\gamma \cdot \hat{J} \cdot \vec{B} \quad (2.4)$$

Da in diesem Fall Hamiltonoperator und Drehimpuls simultane Eigenvektoren besitzen, kann mit Hilfe der Eigenzustände des Drehimpulsoperators folgende Eigenwertgleichung für die Energieniveaus aufgestellt werden :

$$\hat{H}|J, m\rangle = E_m |J, m\rangle \quad (2.5)$$

Als Lösung dieser Gleichung ergeben sich unter der Annahme das Magnetfeld sei in z-Richtung ausgerichtet (o.B.d.A. $B=(0,0,B_0)$), $2J+1$ äquidistante Energieniveaus E_m mit dem Energieabstand ΔE_m :

$$\begin{aligned}E_m &= -\gamma \cdot m \cdot \hbar \cdot B_0 \\ \Delta E_m &= \gamma \cdot \hbar \cdot B_0 = \hbar \cdot \omega_0\end{aligned}\quad (2.6)$$

Die Frequenz ω_0 , die proportional zur Energiedifferenz zweier Energieniveaus eines Kerns im Magnetfeld ist, wird als Larmor-Frequenz¹ bezeichnet. Durch Einstrahlen eines zum Grundfeld senkrechten Wechselfeldes mit dieser Frequenz, lassen sich Übergänge zwischen den sogenannten Zeemann-Niveaus induzieren.

Für die *in-vivo* Bildgebung wird aufgrund seine Häufigkeit in biologischem Gewebe fast ausschließlich das Protonen genutzt. Die Larmorfrequenz für Wasserstoffkerne bei derzeit üblichen Tomographen -Feldstärken liegt bei $\omega_0=2\pi \cdot 63,8$ MHz (1.5T) bzw. $\omega_0=2\pi \cdot 127,6$ Mhz (3.0T).

¹ Die Larmorfrequenz wird hier als Kreisfrequenz angegeben. In der Literatur findet man häufig die Frequenz $\nu_0=\omega_0/2\pi$.

2.1.2 Makroskopische Magnetisierung

In der medizinischen Magnetresonanzbildgebung liegen die gemessenen Volumina in der Größenordnung $\approx 1\text{mm}^3$. Daher wird im Experiment die makroskopische Magnetisierung M_0 als Mittelwert über das Spinensemble der Probe gemessen. Diese ergibt sich aus der Summe der Erwartungswerte aller magnetischen Momente im Messvolumen V :

$$M_0 = \sum_i \frac{\langle \hat{\mu}_i \rangle}{V} = \frac{N}{V} \cdot \sum_{m=-I}^I p_m \cdot \langle m, J | \mu_z | m, J \rangle \quad (2.7)$$

Die rechte Seite von Gleichung (2.7) drückt die Magnetisierung durch die Besetzungswahrscheinlichkeiten p_m der Zustände aus. Im thermischen Gleichgewicht können diese Wahrscheinlichkeiten durch eine Boltzmann-Verteilung beschrieben werden :

$$p_m = \frac{1}{Z} e^{-\frac{E_m}{kT}} \quad \text{mit} \quad Z = \sum_m e^{-\frac{E_m}{kT}} \quad (2.8)$$

Im Gleichgewicht hat also der energetisch günstigste Zustand („parallele“-Ausrichtung der Spins) eine geringfügig größere Besetzungszahl als die höheren Zustände. Für Protonen bei Raumtemperatur liegt die Besetzungszahldifferenz zwischen den beiden Niveaus bei $p_{+1/2} - p_{-1/2} \approx 10^{-6}$.

Die zeitliche Entwicklung des Erwartungswertes des magnetischen Moments lässt sich quantenmechanisch aus der Gleichung:

$$\frac{d\langle \hat{\mu}(t) \rangle}{dt} = -\frac{i}{\hbar} [\hat{\mu}(t), \hat{H}(t)] \quad (2.9)$$

berechnen. Einsetzen von Gleichung (2.4) und die Summation über alle Spins nach Gleichung (2.7) führt auf die klassische Bewegungsgleichung:

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \cdot \vec{M}(t) \times \vec{B}(t) \quad (2.10)$$

Die makroskopische Magnetisierung beschreibt im konstanten Magnetfeld also eine Präzessionsbewegung, ähnlich der eines klassischen Kreisels im Schwerfeld. Die klassische Präzessionsfrequenz ω_0 entspricht dabei der quantenmechanischen Übergangsfrequenz zwischen zwei benachbarten Zeemann-Zuständen.

2.1.3 Resonanzabsorption von Radiowellen

Durch die Einstrahlung eines zeitabhängigen Magnetfeldes mit der Larmorfrequenz werden Übergänge zwischen den Zuständen induziert. Dadurch kommt es zu einer zeitlichen Entwicklung der makroskopischen Magnetisierung, die sich klassisch durch Gleichung (2.10) beschreiben lässt.

Zur näheren Betrachtung des Effektes eines Hochfrequenzfeldes soll die Einstrahlung eines rotierenden Magnetfeldes betrachtet werden, das senkrecht zur Achse des Grundfeldes B_0 (in z-Richtung) polarisiert ist :

$$\vec{B}_1(t) = B_1 \cdot (\cos(\omega_{RF}t), \sin(\omega_{RF}t), 0) \quad (2.11)$$

In Gleichung (2.10) wird damit das Gesamtfeld explizit zeitabhängig :

$$\frac{d\vec{M}}{dt} = \gamma \cdot \vec{M}(t) \times (B_1 \cos(\omega_{RF}t), B_1 \sin(\omega_{RF}t), B_0)^T \quad (2.12)$$

Durch den Übergang vom Laborsystem in ein Koordinatensystem, das mit der Frequenz ω_{RF} um B_0 rotiert (B_1 zeige o.B.d.A. in x-Richtung des rotierenden Systems), kann die Zeitabhängigkeit des B_1 -Feldes eliminiert werden und es folgt :

$$\frac{d\vec{M}'}{dt} = \gamma \cdot \vec{M}'(t) \times \left(B_1, 0, B_0 - \frac{\omega_{RF}}{\gamma} \right)^T \quad (2.13)$$

Im rotierenden Koordinatensystem präzediert die makroskopische Magnetisierung also um das resultierende Feld B_{eff} :

$$B_{eff} = \left(B_1, 0, B_0 - \frac{\omega_{RF}}{\gamma} \right) \quad (2.14)$$

Dieser Sachverhalt ist in Abb. 2.1 verdeutlicht.

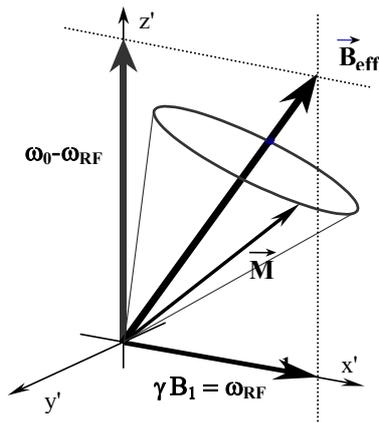


Abb. 2.1 Effektives Magnetfeld im rotierenden Koordinatensystem

Die Magnetisierung M präzediert im rotierenden Koordinatensystem um die Richtung des effektiven Magnetfeldes B_{eff} , das sich aus der Amplitude des Hochfrequenzfeldes B_1 und dem Grundfeld B_0 zusammensetzt. Die Koordinaten x' , y' und z' bezeichnen das rotierende Koordinatensystem, das um die Richtung des Grundmagnetfeldes (z -Achse) rotiert. x' zeigt dabei in die Richtung des eingestrahlten RF-Feldes.

Im Falle einer Identität der eingestrahlten Frequenz ω_{RF} und der Larmorfrequenz ω_0 , d.h. bei Erfüllung der Resonanzbedingung :

$$\omega_{RF} = \omega_0 = \gamma \cdot B_0 \quad (2.15)$$

erfüllt ist, entspricht die Richtung des B_{eff} genau der Lage der x' -Achse. Gleichung (2.13) reduziert sich dann auf :

$$\frac{d\vec{M}'}{dt} = \gamma \cdot B_1 \cdot \vec{M}'(t) \times \vec{e}_x \quad (2.16)$$

In diesem Fall erfährt die Magnetisierung im rotierenden System also eine reine Drehung um die (rotierende) x' -Achse. Der Einfluss des B_0 -Feldes wird dann komplett unterdrückt. Der Drehwinkel der Magnetisierung (Flipwinkel α) relativ zur Richtung des Grundfeldes wird allein durch die Einstrahldauer t_{RF} des B_1 -Feldes bestimmt :

$$\alpha = \gamma \cdot B_1 \cdot t_{RF} = \gamma \cdot \int_0^t B_1(t') dt' \quad (2.17)$$

Die rechte Seite von Gleichung verallgemeinert dabei die Flipwinkelentwicklung auf den Fall einer zeitabhängigen Hüllkurve des B_1 -Feldes. Eine solche Zeitabhängigkeit wird notwendig zur Erzeugung einer schichtselektiven Drehung der Magnetisierung.

2.1.4 Zeitliche Entwicklung der Magnetisierung : Bloch-Gleichungen

Die Präzessionsbewegung der Transversalmagnetisierung wird im Falle eines idealen Spinensembles durch Gleichung (2.10) beschrieben. Im idealen Fall sollte der Magnetisierungsvektor nach dem Einstrahlen eines Hochfrequenzfeldes nur eine Präzessionsbewegung um das Grundmagnetfeld ausführen. Aufgrund von Wechselwirkungen wird jedoch die Präzessionsbewegung allmählich gedämpft und die Magnetisierung kehrt mit der Zeit in den ursprünglichen Gleichgewichtszustand zurück. Dieses Verhalten wurde von Bloch [Blo46] phänomenologisch durch die Einführung von Relaxationstermen mit den Zeitkonstanten T_1 und T_2 in Gleichung (2.10) berücksichtigt :

$$\begin{aligned} \frac{dM_x}{dt} &= \gamma \cdot (\vec{M} \times \vec{B})_x - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= \gamma \cdot (\vec{M} \times \vec{B})_y - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= \gamma \cdot (\vec{M} \times \vec{B})_z + \frac{M_0 - M_z}{T_1} \end{aligned} \quad (2.18)$$

Die zunächst phänomenologisch eingeführten Zeitkonstanten T_1 und T_2 charakterisieren das Relaxationsverhalten der Magnetisierung.

Im NMR-Experiment werden die x- und y-Komponente der Magnetisierung simultan durch phasenstarr gekoppelte Spulen erfasst. Daher ist es sinnvoll die Transversalmagnetisierung als komplexe Größe zu schreiben :

$$M_{\perp} = M_x + iM_y \equiv |M_{\perp}| \cdot e^{i\phi} \quad (2.19)$$

Unter der Annahme eines homogenen Magnetfeldes B_0 in z-Richtung vereinfachen sich damit die Gleichungen (2.18) zu einem entkoppelten Differentialgleichungssystem :

$$\begin{aligned} \frac{dM_{\perp}}{dt} &= -i\gamma \cdot B_0 \cdot M_{\perp} - \frac{M_{\perp}}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= -\frac{M_0 - M_z}{T_1} \end{aligned} \quad (2.20)$$

Dabei bezeichnet M_0 die Gleichgewichtsmagnetisierung entlang der B_0 -Richtung.

2.1.5 Freie Relaxation im homogenen Magnetfeld

Im Falle eines konstanten, homogenen Feldes B_0 ergeben sich folgende statische Lösungen der Blochgleichungen :

$$\begin{aligned} M_{\perp}(t) &= M_{\perp}(0) \cdot \exp((i\omega_0 - 1/T_2) \cdot t) \\ M_z(t) &= M_z(0) \cdot \exp(-t/T_1) + M_0 \cdot (1 - \exp(-t/T_1)) \end{aligned} \quad (2.21)$$

Dabei sind $M_z(0)$ und $M_{\perp}(0)$ die Komponenten der Magnetisierung zu Beginn des Relaxationsprozesses, und $\omega_0 = \gamma B_0$ die Larmorfrequenz. Die Lösungen der Gleichungen für die transversale und longitudinale Komponente der Magnetisierung ist in Abb. 2.2 schematisch dargestellt.

Die Gleichungen (2.21) beschreiben die sogenannte freie Relaxation der Magnetisierung in einem idealen homogenen Magnetfeld, nach einer Auslenkung der Magnetisierung aus der z-Achse. Die transversale Magnetisierung beschreibt im Laborsystem eine oszillierende Bewegung (Magnetisierungspräzession) mit einer exponentiellen Hüllkurve. Bei einer idealisierten Probe ohne Feldinhomogenitäten wird diese durch die Relaxationskonstante T_2 charakterisiert. Der Zerfall der Transversalkomponente der Magnetisierung wird als freier Induktionszerfall (oder englisch *free induction decay* FID) bezeichnet.

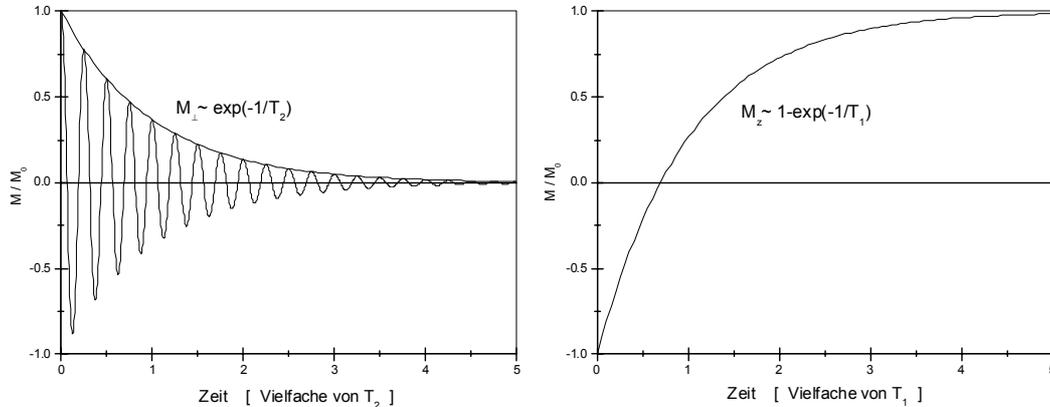


Abb. 2.2 Freier Induktionszerfall und T_1 -Relaxation

a) Relaxation der Transversalkomponente der Magnetisierung bei ideal homogenem Magnetfeld. (Freier Induktionszerfall FID) b) Relaxation der z-Komponente der Magnetisierung nach Inversion

2.1.5.1 Spin-Gitter-Relaxation

Die von Bloch phänomenologisch eingeführten Relaxationsphänomene können mikroskopisch aus quantenmechanischen Überlegungen gedeutet werden.

Die Relaxation der Longitudinalkomponente M_z wird durch die *Spin-Gitter-Wechselwirkung* hervorgerufen, die unter Energieabgabe an das umliegende Wärmereservoir (Gitter) eine Rückkehr in die Gleichgewichtsmagnetisierung verursacht. Die thermische Bewegung der Moleküle erzeugt dabei zeitlich fluktuierende Magnetfelder, deren Spektralkomponenten, bei Übereinstimmung der Resonanzfrequenz, Übergänge zwischen den Spinzuständen induzieren. Die sogenannte *Spin-Gitter-Relaxationsrate* $R_1=1/T_1$ ist dabei ein Maß für die Übergangswahrscheinlichkeit zwischen den Zeemann-Niveaus [Sli89].

2.1.5.2 Spin-Spin-Relaxation

Die Relaxation der Transversalkomponente M_{\perp} beruht auf einer Dephasierung der Spins aufgrund der sogenannten *Spin-Spin-Wechselwirkung*. Die Brownsche Molekularbewegung der Probenmoleküle erzeugt schnelle Variationen im lokalen Magnetfeld eines jeden Spins der Probe. Diese fluktuierenden Magnetfelder führen zu einer Akkumulation zusätzlicher relativer Phasen im Ensemble. In der Probe kommt es dadurch zu einer Normalverteilung der Spinphasen, deren Breite linear mit der Zeit zunimmt. Diese Dephasierung führt im Mittel über das gesamte Spinensemble zu einer exponentiellen Abnahme der Transversalmagnetisierung mit der charakteristischen *Spin-Spin-Relaxationsrate* $R_2=1/T_2$. Dieser Effekt ist ein reiner Entropieeffekt und nicht mit einem Energieaustausch verbunden.

2.1.6 Das Messsignal im NMR-Experiment

Das im NMR-Experiment gemessene Signal ist direkt proportional zur Transversalkomponente der Magnetisierung M_{\perp} . Im einfachen Fall der freien Relaxation wird also der Induktionszerfall Glg. (2.21) abgetastet. Die Detektion des komplexen Signals erfolgt dabei durch zwei gekoppelte Spulen mit fester Phasenbeziehung. In der Praxis wird das Signal nach Detektion durch die Multiplikation mit einer Sinus- bzw. Cosinusfunktion mit der Larmorfrequenz demoduliert, so dass im Idealfall nur die Hüllkurve des Signalzerfalls, wie er z.B. in Abb. 2.2 gezeigt ist, registriert wird.

Im Allgemeinen ist die Magnetisierung aber eine ortsabhängige Größe und kann bei Präzession mit anderen Frequenzen als der Demodulationsfrequenz eine zusätzliche Phase akkumulieren. Das demodulierte, ortsabhängige Messsignal kann daher in Verallgemeinerung von Gleichung (2.21) folgendermaßen geschrieben werden :

$$S(r,t) \sim |M_{\perp}(r,0)| \cdot \exp(i\phi(r,t)) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \quad (2.22)$$

Der Phasenfaktor $\phi(r,t)$ beschreibt dabei die zum Zeitpunkt t zusätzlich zur Anfangsphase akkumulierte Phase der lokalen Magnetisierung. Die Phase aus der Larmorpräzession $\phi_L = \omega_0 t$ fällt im demodulierten Signal weg.

Im Experiment wird das mittlere Signal im Probenvolumen V gemessen, so dass in der Empfangsspule das Integral über die Transversalmagnetisierung (Glg.(2.22)) detektiert wird :

$$S(t) = S_0 \cdot \int_V |M_{\perp}(r,0)| \cdot \exp(i\phi(r,t)) d\vec{r} \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \quad (2.23)$$

Gleichung (2.23) zeigt, dass das zeitliche Verhalten des Messsignals neben der Spin-Spin-Relaxation auch von der örtlichen Phase der Magnetisierung zum Zeitpunkt der Messung abhängt. Im Falle eines homogenen Feldes ist diese Phase konstant und das Signal zerfällt mit T_2 . Bei zusätzlichen inhomogenen Feldern wird der Phasenfaktor dagegen zeit- und ortsabhängig, so dass das Integral einen zusätzlichen Beitrag zum Signalzerfall leistet. Solche zeit- und ortsabhängigen Felder werden in der Tomographie zur Ortskodierung des MR-Signals verwendet. Dies wird in Abschnitt 2.2 beschrieben. Eine zusätzliche Phase kann aber auch durch Inhomogenitäten im Grundmagnetfeld aufgrund der Probe oder des Gerätes verursacht werden. Eine solche probenspezifische Magnetfeldverteilung führt zu einer zusätzlichen Dephasierung, die im nächsten Abschnitt näher betrachtet werden soll.

2.1.7 Relaxation im inhomogenen Magnetfeld

2.1.7.1 Signalzerfall in magnetisch inhomogenen Medien

Bei magnetisch nicht homogenen Proben kann die Relaxationszeit gegenüber der reinen Spin-Spin-Relaxation zusätzlich reduziert werden. Lokale Suszeptibilitätsunterschiede bedingen aufgrund unterschiedlicher Flussdichten ortsabhängige Änderungen des Magnetfeldes. Die Abhängigkeit der Magnetisierung von der Feldstärke H wird durch die magnetische Suszeptibilität beschrieben :

$$\vec{M} = \chi \cdot \vec{H} \quad (2.24)$$

Die lokale magnetische Flussdichte B innerhalb eines Materials der Suszeptibilität χ ist durch die Summe aus Magnetisierung und Feldstärke gegeben [Sche96]¹:

$$\vec{B} = \vec{H} + 4\pi\vec{M} = \vec{H} \cdot (1 + 4\pi \cdot \chi) \quad (2.25)$$

In Proben, die aus Bereichen mit unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften bestehen, kommt es zu Diskontinuitäten in der Suszeptibilität, wodurch das Magnetfeld innerhalb der Probe ortsabhängig wird. Die genaue Form der Magnetfeldverteilung B_s hängt von der räumlichen Verteilung der Bereiche im Medium ab und kann als Funktion der Suszeptibilitätsdifferenzen $\Delta\chi$ zwischen den Komponenten geschrieben werden:

$$B_s(\vec{r}) = f(\Delta\chi, \vec{r}) \quad (2.26)$$

Diese Feldvariationen führen bei der lokalen Magnetisierung M_{\perp} zu einer zusätzlichen Phase, die proportional zum lokalen Magnetfeld B_s ist und unter der Bedingung unbeweglicher Teilchen² linear mit der Zeit ansteigt:

$$\phi(\vec{r}, t) = \gamma \cdot B_s(\vec{r}) \cdot t \quad (2.27)$$

In der Probe wird dadurch eine Phasenverteilung erzeugt, die dazu führt, dass das im Experiment gemessene Gesamtsignal nach folgender Beziehung zerfällt (vgl. Glg. (2.23)):

$$S(t) = S_0 \cdot \int_V |M_{\perp}(r)| \cdot \exp[-i\gamma B_s(\vec{r}) \cdot t] d\vec{r} \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \quad (2.28)$$

In einem magnetisch inhomogenen Medium kommt es somit zu einer zusätzlichen Dephasierung der Spins, so dass die Relaxationszeit gegenüber T_2 verkürzt wird.

¹ In dieser Arbeit werden im Zusammenhang mit der Suszeptibilität durchgehend cgs Einheiten verwendet

² Diese Bedingung wird häufig als „statisches Regime“ bezeichnet

2.1.7.2 Signalzerfall für spezielle B-Feld-Verteilungen

Die Berechnung des Signal-Zeitverhaltens nach Gleichung (2.28) erfordert die Kenntnis der räumlichen Verteilung des B_s -Feldes. In den meisten Fällen ist eine analytische Berechnung des Integrals nicht möglich. An dieser Stelle sollen aber zwei analytische Lösungen für den Signalzerfall im bei speziellen Magnetfeldverteilung angegeben werden, da dies das prinzipielle Zeitverhalten des freien Induktionszerfalls in magnetisch inhomogenen Materialien deutlich macht.

Die Raumintegration in Gleichung (2.28) kann zu diesem Zweck auch als Integral über eine Häufigkeitsverteilung des Magnetfeldes im Volumen aufgefasst werden. Führt man eine Wahrscheinlichkeitsdichte¹ $p(B_s)$ der B_s -Feldstärken im Probenvolumen ein, deren Integral

$$P(\Delta B) = \int_{B_s}^{B_s + \Delta B} p(B_s) dB_s$$

die Wahrscheinlichkeit angibt, im Volumen eine Feldstärke $[B_s, B_s + \Delta B]$ zu finden, so kann Gleichung (2.28) in ein Integral über diese Verteilung überführt werden²:

$$S(t) = S_0 \cdot \int_{-\infty}^{+\infty} p(B_s) \cdot \exp(-i \cdot \gamma \cdot B_s \cdot t) \cdot dB_s \quad (2.29)$$

Die Zeitabhängigkeit des MR-Signals ergibt sich damit aus der Fouriertransformation der Verteilung $p(B_s)$.

Im Spezialfall statistisch verteilter magnetischer Dipoleinschlüsse in einem homogenen Medium, kann die Magnetfeldverteilung durch eine lorentzförmige Zustandsdichte der Breite σ_B beschrieben werden [Bro61]:

$$p(B_s) = \frac{1}{\pi} \cdot \left(\frac{\sigma_B}{\sigma_B^2 + B_s^2} \right) \quad (2.30)$$

Die Fouriertransformation kann in diesem Falle analytisch berechnet werden, und es ergibt sich für die zeitliche Abhängigkeit des MR-Signals ein einfacher exponentiellen Zerfall:

$$S(t) = S_0 \cdot \exp(-\gamma \sigma_B t) \quad (2.31)$$

¹ In der Literatur findet man auch die Bezeichnung „Zustandsdichtefunktion“ (vgl. z.B.[Haa99])

² Dabei wurde die Ersetzung $\cdot |M_{\perp}(r)| dr \rightarrow p(B_s) \cdot dB_s$ durchgeführt und der Exponentialterm der Spin-Spin Relaxation wurde der Übersichtlichkeit halber vernachlässigt.

Eine Normalverteilung der Magnetfelder im Probenvolumen der Form :

$$p(B_s) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma_B^2}} \exp\left(-\frac{B_s^2}{2\sigma_B^2}\right) \quad (2.32)$$

liefert demgegenüber einen Signalzerfall mit quadratisch exponentieller Zeitabhängigkeit :

$$S(t) = S_0 \cdot \exp\left(-\frac{\gamma^2\sigma_B^2 \cdot t^2}{2}\right) \quad (2.33)$$

In Abb. 2.3 sind die Lorentz- und Gauß-Zustandsdichten (a) und die aus der Fouriertransformation berechneten entsprechenden Signal-Zeitverläufe (b) schematisch dargestellt. Die Integrale beider Zustandsdichten wurden auf 1 normiert.

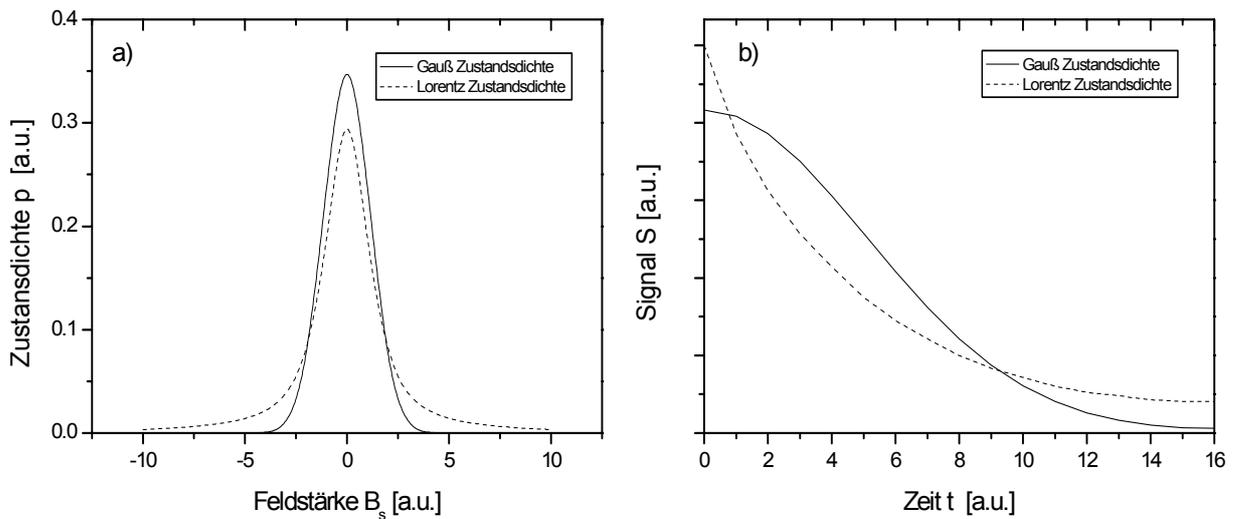


Abb. 2.3 Lorentz- und Gaußförmige Zustandsdichten des Magnetfeldes und resultierende Signalzerfallskurven

a) Zustandsdichte für Lorentz- und Gaußförmige Feldstärkeverteilungen ($\sigma_B=1$). Das Integral ist jeweils auf 1 normiert, b) Aus a) berechnete Signalrelaxation aufgrund der Feldverteilung (Amplitude der Fouriertransformation nach Glg. (2.29)). Für eine Lorentzförmige Feldstärkenverteilung ergibt sich ein einfacher exponentieller Zerfall.

2.1.7.3 T_2^* - und T_2' -Relaxation

Wie im letzten Abschnitt gezeigt wurde, kann im Falle einer lorentzförmigen Magnetfeldverteilung das Integral in Gleichung (2.28) durch eine Exponentialfunktion beschrieben werden. Damit bekommt die Hüllkurve des gesamten freien Induktionszerfalls einen exponentiellen Verlauf, der durch zwei charakteristische Relaxationszeiten beschrieben werden kann:

$$S(t) = S_0 \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_2'}\right) \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \quad (2.34)$$

T_2 ist die Zeitkonstante der in Abschnitt 2.1.5.2 eingeführten –nicht reversiblen- Spin-Spin Relaxation. Die hier eingeführte Relaxationszeit T_2' beschreibt die charakteristische Abklingzeit der Magnetisierung durch die statischen Magnetfeldinhomogenitäten. Sie wird als *reversible Relaxationszeit* bezeichnet¹.

Für das gesamte Signal-Zeitverhalten wird die sogenannte *effektive Relaxationszeit* T_2^* definiert. Die zugehörige effektive Ratenkonstante $R_2^* = 1/T_2^*$ kann dann mit Hilfe der reversiblen Relaxationsrate folgendermaßen geschrieben werden :

$$R_2^* = \frac{1}{T_2'} + \frac{1}{T_2} = R_2' + R_2 \quad (2.35)$$

Eine solche Zusammenfassung der Relaxationsraten ist nur für eine Dipolverteilung streng gültig². Für andere Feldverteilungen kann der Signalzerfall aber – wie in Abschnitt 2.1.7.2 ausgeführt – vom exponentiellen Zerfall abweichen, so dass die Definition (2.35) nicht mehr zulässig ist.

In Abschnitt 3.2.1 wird z.B. der Fall eines magnetisch inhomogenen Mediums besprochen, bei dem der Signal-Zeitverlauf zwar für lange Zeiten ein exponentielles, für kurze Zeiten aber das in Abschnitt 2.1.7.2 diskutierte Gaußförmige Verhalten aufweist.

¹ Die Bezeichnung „reversibel“ bezieht sich dabei auf die Tatsache, dass dieser Anteil der Signalrelaxation durch eine Magnetisierungsinversion in einem Spinechoexperiment rückgängig gemacht werden kann (vgl. Abschnitt 2.1.8)

² Die ungenaue Verwendung der effektiven Relaxationsrate für verschiedene Magnetfeldverteilungen ist in der Literatur sehr verbreitet.

2.1.8 Messung von T_2 im Spinechoexperiment

Da die Hüllkurve des freien Induktionszerfalls von den magnetischen Eigenschaften der Probe und von externen Magnetfeldinhomogenitäten abhängt, ist eine direkte Messung der Spin-Spin-Relaxationsrate R_2 durch Abtastung des Signalzerfalls nicht möglich. Die Beobachtung der Spin-Spin-Relaxation kann aber durch die Erzeugung eines sogenannten Spinechos [Hah50] erfolgen. Nach einem Vorschlag von [Car54] wird nach der Auslenkung der Magnetisierung in die Transversalebene durch einen $\pi/2$ -Puls ein zweiter Puls mit dem Flipwinkel 180° gesendet (π -Puls).

Nimmt man im Medium vereinfacht eine Magnetfeldverteilung der charakteristischen Breite σ_B an, so haben die lokalen Magnetisierungsvektoren zum Zeitpunkt t nach dem $\pi/2$ -Puls eine Phasendispersion der Bandbreite :

$$\Delta\phi = \gamma \cdot \sigma_B \cdot t \quad (2.36)$$

Ein zu diesem Zeitpunkt eingestrahelter π -Puls bewirkt für alle Magnetisierungsvektoren eine Phasendrehung um 180° . Die neue Phasenbeziehung lautet dann $\Delta\phi = -\Delta\phi$. Im nachfolgenden Zeitabschnitt addiert sich nun wiederum eine Phase ϕ , so dass zum Zeitpunkt $2 \cdot t$ gerade alle Phasen refokussiert sind und ein Echo im gemessenen Signal hervorrufen. Diese Zeit wird als Spinechozeit TE_{SE} bezeichnet.

Durch die Rephasierung wird somit die Phasendispersion aufgrund statischer Feldinhomogenitäten kompensiert, so dass das Signal zum Zeitpunkt des Spinechos davon nicht mehr beeinflusst wird. Die Signalamplitude wird nur noch durch die irreversible Spin-Spin-Relaxation bestimmt und weist deshalb eine Amplitudenreduktion von $\exp(-R_2 \cdot TE_{SE})$ gegenüber dem Ausgangssignal auf.

2.1.9 Signalverlauf um ein Spinecho im inhomogenen Magnetfeld

Der Signalaufbau und -zerfall um ein Spinecho ist -im Gegensatz zur Spinechoamplitude selbst- abhängig von der Phasendispersion durch magnetische Inhomogenitäten in der Probe. Zur Verdeutlichung des Effektes ist in Abb. 2.4 die Hüllkurve des Signals um ein Spinecho ($TE_{SE}=120\text{ms}$) für unterschiedlich starke Inhomogenitäten im Magnetfeld¹ dargestellt. Durch die Feldinhomogenitäten werden dem T_2 -Zerfall durch die Phasendispersion der Spins unterschiedliche T_2' -Beiträge überlagert.

¹ Es wird wiederum von einer lorentzförmigen Zustandsdichte ausgegangen

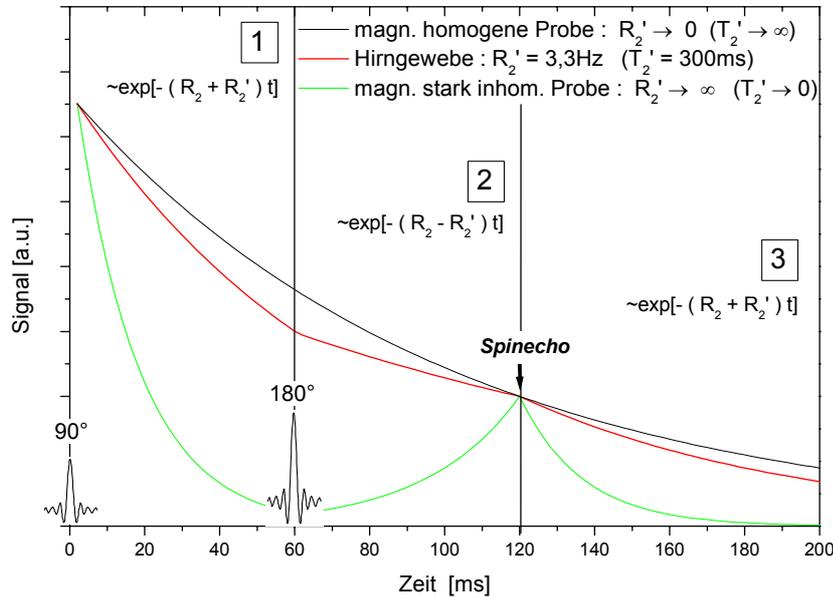


Abb. 2.4 Signalverlauf um ein Spinecho bei inhomogenem Magnetfeld für verschiedene T_2' -Beiträge

Nach der Auslenkung der Magnetisierung in die Transversalebene wird zum Zeitpunkt $TE_{SE}/2 = 60\text{ms}$ die Magnetisierung durch einen 180° Puls refokussiert, so dass bei $TE_{SE}=120\text{ms}$ ein Spinecho auftritt. schwarz: homogenes Medium ($T_2' \rightarrow \infty$), grün: stark inhomogenes Medium ($T_2' \rightarrow 0$) rot: \approx Verhältnisse im Gehirn $T_2'=300\text{ms}$. In allen Fällen wurde $T_2=100\text{ms}$ angenommen. Die Bereiche 1-3 unterscheiden die charakteristischen Signalverläufe nach dem Anregungspuls, zwischen Inversion und Spinecho und nach dem Spinecho

Im Signal-Zeitverlauf können prinzipiell drei Bereiche (1-3) mit charakteristischem Verhalten unterschieden werden:

1. Nach der Auslenkung der Magnetisierung kommt es zunächst zu einem freien Induktionszerfall mit einer Relaxationsrate R_2^* :

$$S_1(t) \sim \exp(-R_2^* \cdot t) = \exp(-t/T_2') \cdot \exp(-t/T_2)$$

2. Nach dem Refokussierungspuls, vor dem Auftreten des Spinechos, wirken reversible und irreversible Komponente des Zerfalls entgegengesetzt, so dass sich das Spinecho nach folgender Abhängigkeit aufbaut:

$$S_2(t) \sim \exp(-R_2^{up} \cdot t) = \exp(t/T_2') \cdot \exp(-t/T_2)$$

Die Ratenkonstante R_2^{up} charakterisiert dabei den Signalaufbau vor dem Spinecho.

3. Nach dem Spinecho haben irreversible und reversible Relaxation wiederum das gleiche Vorzeichen und es kommt erneut zu einem FID mit der Konstante $R_2^{down} \equiv R_2^*$:

$$S_3(t) \sim \exp(-R_2^{down} \cdot t) = \exp(-t/T_2') \cdot \exp(-t/T_2)$$

In Abb. 2.4 ist der Signalverlauf für drei Werte der T_2' -Zeit dargestellt. In allen Relaxationskurven wurde $T_2=100\text{ms}$ angenommen, was typischen Werten für Gehirngewebe entspricht. Für magnetisch homogene Materialien (Grenzwert $T_2' \rightarrow \infty$ oder $R_2' \rightarrow 0$) relaxiert das Signal in allen 3 Bereichen mit der rein irreversiblen Zerfallskonstante T_2 . Im gesamten Bereich ergibt sich daher ein monoexponentieller Zerfall. In diesem Fall kann die Spin-Spin Relaxation direkt im freien Induktionszerfall beobachtet werden.

Im Grenzwert starker Inhomogenitäten ($T_2' \rightarrow 0$ oder $R_2' \rightarrow \infty$) dominieren diese dagegen die Spindephasierung in der Probe. Vor und nach dem Spinecho kommt es zu einem weitgehend monoexponentiellen Anstieg bzw. Abfall mit der Ratenkonstante R_2' : Es ergibt sich ein ausgeprägtes Spinecho.

Für die in Gehirngewebe realistische Zeit $T_2' = 300\text{ms}$ liegen beide Zerfallskonstanten in derselben Größenordnung. Es kommt zu einem biexponentiellen Verlauf des Signals mit unterschiedlichen Vorzeichen der T_2' -Relaxation vor und nach dem Spinecho.

Diese prinzipiellen Überlegungen machen deutlich, dass sich aus der Untersuchung des Signalverhaltens um ein Spinecho Informationen über die magnetische Struktur der Probe gewinnen lassen. In Abschnitt 3.2 werden Messtechniken vorgestellt, die eine Abtastung dieses Signalverlaufs zur Messung mittlerer Suszeptibilitätsdifferenzen innerhalb der Probe nutzen. Diese Information kann dann *in-vivo* zur Berechnung der venösen Blutsauerstoffsättigung verwendet werden.

2.2 MR-Tomographie

In den folgenden Abschnitten werden die für die Kernspinresonanz-Bildgebung eingesetzten Techniken der Bilderzeugung kurz dargestellt. Eine ausführliche Behandlung physikalischen Grundlagen der Tomographie kann z.B. in [Haa99] und [Schm98] gefunden werden.

2.2.1 Räumliche Kodierung

Um Informationen über die Signalstärke an einem bestimmten Ort des Objektes zu erhalten, muss gegenüber dem klassischen NMR-Experiment eine zusätzliche Ortskodierung für jede der drei Raumrichtungen vorgenommen werden. Dies geschieht prinzipiell durch eine ortsabhängige Modifikation der Phase in der NMR-Signalgleichung (2.23) durch lineare Gradientenfelder. Eine nachfolgende Frequenzanalyse des NMR-Signals erlaubt die Rekonstruktion der Ortsinformation. Bei der heute verwendeten 2D-Fourier-Bildgebung erfolgt die Ortskodierung in drei Schritten, die als Schichtselektion, Phasenkodierung und Frequenzkodierung bezeichnet werden.

2.2.1.1 Schichtselektion

Im ersten Schritt der Ortskodierung wird ein Frequenzband innerhalb der Probe selektiv angeregt, so dass das im Experiment gemessene Signal auf einen 2-dimensionalen Bereich begrenzt wird¹. Dies geschieht durch die Schaltung eines linearen Gradientenfeldes in Richtung der gewünschten Anregungsschicht². Dadurch wird die Larmorfrequenz der Protonen linear vom Ort abhängig :

$$\omega(z) = \gamma \cdot (B_0 + G_{slice} \cdot z) \quad (2.37)$$

Durch Einstrahlung eines Hochfrequenzpulses der Bandbreite $\Delta\omega$, wird dann die Magnetisierung innerhalb einer Schicht der Dicke

$$\Delta z = \frac{2 \cdot \Delta\omega}{\gamma \cdot G_{slice}} \quad (2.38)$$

selektiv aus der Gleichgewichtslage ausgelenkt.

¹ Als „2-dimensionaler“ Bereich wird hier ein in einer Raumrichtung begrenzter schmaler Probenbereich bezeichnet.

² Hier wird o.B.d.A. von einer Schaltung eines Gradientenfeldes in z-Richtung parallel zur Richtung des Grundmagnetfeldes B_0 ausgegangen.

2.2.1.2 Phasenkodierung

Zur Ortskodierung der beiden restlichen Freiheitsgrade wird zunächst eine Phasenkodierung der Magnetisierung innerhalb der angeregten Schicht vorgenommen, indem senkrecht zur selektierten Schicht ein weiterer Gradient (hier o.B.d.A. in y-Richtung) geschaltet wird, der den Probenkernen eine ortsabhängige Frequenz in diese Richtung gibt:

$$\omega(y) = \gamma \cdot (B_0 + G_{phase} \cdot y) \quad (2.39)$$

Durch die Schaltung des Gradienten für die Dauer t_{ph} akkumuliert die Magnetisierung einen in dieser Raumrichtung ortsabhängigen Phasenfaktor :

$$M_{\perp}(r, t) = |M_{\perp}(r, 0)| \cdot \exp(i\phi) = |M_{\perp}(r, 0)| \cdot \exp\left(i\gamma \cdot \int_0^{t_{ph}} G_{phase}(\tau) \cdot y \cdot d\tau\right) \quad (2.40)$$

Die Schaltung des Phasenkodiergradienten erfolgt vor der Datenaufnahme, so dass in der Probenschicht vor der Auslese eine Phasenverteilung vorliegt.

2.2.1.3 Frequenzkodierung

Während der Datenauslese wird analog zur Phasenkodierung ein weiterer Gradient (Frequenzkodiergradient) in die noch verbleibende Raumrichtung (hier x-Richtung) geschaltet.

Dadurch bekommen die Magnetisierungskomponenten in diese Richtung ortsabhängige Sendefrequenzen :

$$\omega(y) = \gamma \cdot (B_0 + G_{freq} \cdot x) \quad (2.41)$$

und die Phase der Magnetisierung wird während der Datenakquisition orts- und zeitabhängig :

$$M_{\perp}(r, t) = |M_{\perp}(r, 0)| \cdot \exp\left(i\gamma \cdot \int_0^{t_{acq}} G_{freq}(\tau) \cdot x \cdot d\tau\right) \quad (2.42)$$

2.2.2 Das Messsignal im Tomographie-Experiment

Der im orts aufgelösten Experiment gemessene Signalzerfall kann vollständig analog zu dem in Gleichung (2.23) beschriebenen freien Induktionszerfall des NMR-Experimentes verstanden werden. Durch die Schichtselektion wird das Messvolumen zunächst auf einen schmalen Bereich begrenzt. Danach wird der Magnetisierung durch die technische Maßnahme der Gradientenschaltung auf definierte Weise ein orts- und zeitabhängiger Phasenfaktor aufgeprägt. Für die 2D-Tomographie kann man daher Gleichung (2.23) mit der ortsabhängigen Magnetisierung (2.40) und (2.42) umschreiben zu¹:

$$S(G, t) = S_0 \cdot \iint_{\text{slice}} |M_{\perp}(\vec{r}, 0)| \cdot \exp \left(i\gamma \cdot \left(\int_0^{t_{ph}} G_{\text{phase}}(\tau) \cdot y \cdot d\tau + \int_0^{t_{acq}} G_{\text{freq}}(\tau) \cdot x \cdot d\tau \right) \right) dx dy \quad (2.43)$$

Die Integrale im Exponentialterm :

$$k_x = \gamma \int_0^{t_{acq}} G_{\text{freq}}(\tau) \cdot d\tau \quad \text{und} \quad k_y = \gamma \int_0^{t_{ph}} G_{\text{phase}}(\tau) \cdot d\tau \quad (2.44)$$

können als Wellenzahlen einer Fouriertransformation aufgefasst werden. Im Falle der Bildgebung in kartesischen Koordinaten werden konstante Gradientenfelder verwendet, so dass sich die Wellenzahlen k_x und k_y vereinfacht als

$$k_x(t) = \gamma \cdot G_{\text{freq}} \cdot t \quad \text{und} \quad k_y = \gamma \cdot G_{\text{phase}} \cdot t \quad (2.45)$$

schreiben lassen.

Durch diese Interpretation ergibt sich folgende Signalgleichung für das Tomographie-Experiment :

$$S(\vec{k}, t) = S_0 \cdot \iint_{\text{slice}} |M_{\perp}(\vec{r}, 0)| \cdot \exp(i\gamma \cdot (k_x \cdot x + k_y \cdot y)) dx dy \quad (2.46)$$

Mit Gleichung (2.46) kann man eine orts aufgelöste Messung auch als Abtastung der Wellenzahlen k_x und k_y im Fourierraum betrachten. Für diesen Wellenzahlraum hat sich in der Tomographie auch die Bezeichnung *k-Raum* etabliert. Durch die Variation der Fläche unter der Gradienten-Zeit-Kurve wird im Experiment nach und nach der *k-Raum* durchlaufen. Die Trajektorie durch diesen Raum wird dabei durch die gewählte Folge und Dauer der Gradientenpulse (sog. Pulssequenz) bestimmt.

Die räumliche Verteilung der Transversalmagnetisierung und damit die Protonendichteverteilung lässt sich dann aus der inversen Fouriertransformation des abgetasteten Signals im *k-Raum* berechnen :

¹ Der Spin-Spin Relaxationsterm wurde dabei vernachlässigt

$$M_{\perp}(\vec{r}) = \frac{1}{S_0(2\pi)^2} \cdot \iint_{\text{slice}} S(\vec{k}, t) \cdot \exp(i\gamma \cdot (k_x \cdot x + k_y \cdot y)) dk_x dk_y \quad (2.47)$$

In der Praxis ist das Ergebnis dieser Fouriertransformation und damit das Bild aufgrund von Phasenfehlern im akquirierten Signal $S(k,t)$ nicht immer reell¹. Aus diesem Grunde wird in der morphologischen Bildgebung im Allgemeinen ein Betragsbild rekonstruiert. Die Phaseninformation wird meistens vernachlässigt.

2.2.3 Bildgebungssequenzen

Zur Datenakquisition sind prinzipiell beliebige Trajektorien durch den Wellenzahlraum denkbar. Die meisten heute verwendeten Pulssequenzen lesen die Daten auf einem kartesischen Gitter im k -Raum aus, da dies eine verhältnismäßig einfache und schnelle Rekonstruktion des Bildes ermöglicht.

Es werden zwei Grundklassen von Sequenzen unterschieden:

Sogenannte *Spinechosequenzen* verwenden nach der Auslenkung der Magnetisierung in die Transversalebene 180° -RF-Pulse zur Erzeugung eines Spinechos. Analog zum Spinecho-Experiment in Abschnitt 2.1.8 refokussiert ein solcher Puls die durch Magnetfeldinhomogenitäten erzeugte Spindephasierung. Dadurch werden diese Sequenzen unempfindlich gegenüber Magnetfeldinhomogenitäten der Probe und das Messsignal hängt von der lokalen T_2 -Zeit der Probe ab.

Die zweite Klasse der *Gradientenechosequenzen* verwendet sogenannte Gradientenechos zur Signalauslese. Diese Sequenzen verzichten auf einen 180° -Refokussierungspuls und führen die k -Raumabtastung nur durch Gradientenschaltungen aus. Das Signal wird hier zunächst vor der Signalauslese durch die Schaltung eines Gradienten dephasiert und nachfolgend während der Datenakquisition durch eine Gradientenschaltung mit entgegengesetztem Vorzeichen wieder refokussiert. Durch den Verzicht auf die Einstrahlung eines zusätzlichen RF-Pulses wird das mit diesen Sequenzen gemessene Signal abhängig von der magnetischen Struktur der Probe (vgl. Abschnitt 2.1.7). Die Signalamplitude am Gradientenecho folgt der Gleichung (2.23).

Die in dieser Arbeit vorgestellten Methoden beruhen auf der Messung der magnetischen Inhomogenitäten im Gewebe durch die magnetischen Eigenschaften des Blutes. Aus diesem Grunde sind hier besonders die Gradientenechosequenzen interessant, die den Effekt der Probeninhomogenitäten nicht eliminieren. An dieser Stelle werden daher zwei wichtige Vertreter dieser Gattung vorgestellt.

¹ Ein reelles Ergebnis der Fouriertransformation setzt eine hermitesche Datenmatrix $S(k,t)$ voraus [Jäh02] Diese Symmetrieeigenschaft ist durch Messfehler nicht gegeben.

2.2.3.1 FLASH-Bildgebung

Die einfachste Gradientenechosequenz ist die von [Haa86] entwickelte FLASH-Sequenz (Fast-Low-Angle-Shot). Die Pulsfolge der Sequenz ist in Abb. 2.5 schematisch dargestellt. Die Abtastung des Wellenzahlraumes erfolgt bei dieser Sequenz auf einem kartesischen Gitter.

Nach einer schichtselektiven Anregung (G_{slice}) wird jeweils die Datenakquisition für eine einzelne Zeile des k-Raums durchgeführt. Zur Auswahl der ausgelesenen Zeile wird zunächst ein Phasenkodiergradient (G_{phase}) geschaltet. Die Schaltung eines Dephasierungsgradienten und eines nachfolgenden Rephasierungsgradienten mit entgegengesetztem Vorzeichen erzeugt dann zum Zeitpunkt TE ein Gradientenecho (G_{read}). Während des Rephasierungsgradienten wird der Signalverlauf der ausgewählten k-Raumzeile abgetastet (ADC). Nach einer Zeit TR wird die RF-Einstrahlung bei einem veränderten Wert des Phasenkodiergradienten wiederholt. Dieses Schema wird solange iteriert, bis alle Werte des Phasenkodiergradienten erfasst wurden.

Die Zeit TR ist durch die T_1 -Relaxation der Magnetisierung nach unten limitiert, da zwischen der Auslese zweier Zeilen gewartet werden muss, bis sich erneut eine ausreichende Längsmagnetisierung eingestellt hat. Die FLASH-Sequenz verwendet daher zur Reduktion der Relaxationszeit kleine Flipwinkel im Bereich von $\alpha = 15-45^\circ$. Der Flipwinkel mit optimaler Signalausbeute (Ernstwinkel) hängt von den Parametern TR und T_1 ab [Ern94]. Bei den in dieser Arbeit verwendeten TR Werten im Bereich 80-100ms liegt er für Hirngewebe ($T_1=920\text{ms}$) bei $\alpha=25^\circ$.

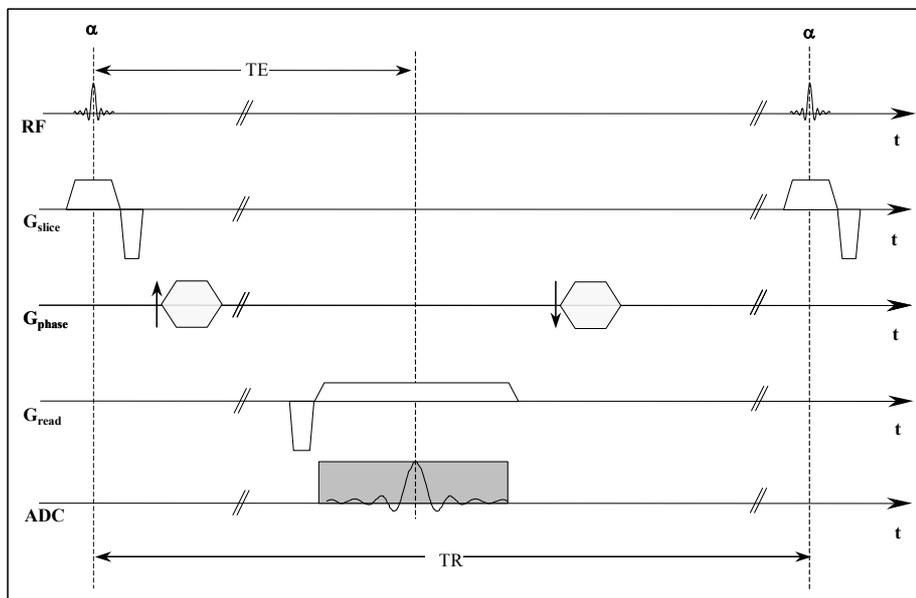


Abb. 2.5 Sequenzschema einer Gradientenechosequenz (FLASH)

Prinzipieller Aufbau einer FLASH-Pulssequenz. Nach der Anregung und Schichtselektion (G_{slice}) erfolgt die Phasenkodierung (G_{phase}). Zur Frequenzkodierung (G_{read}) wird zunächst ein Dephasierungsgradient geschaltet. Danach findet während der Schaltung des eines Rephasierungsgradienten mit entgegengesetztem Vorzeichen die Datenauslese (ADC) statt. Dabei wird der Wellenzahlraum in k_x -Richtung abgetastet. Die Abtastung in k_y -Richtung erfolgt durch schrittweise Erhöhung des Phasenkodiergradienten.

Durch die zeilenweise Datenakquisition mit jeweils einer neuen RF-Anregung benötigt diese Technik - abhängig von TE, TR und Matrixgröße - Aufnahmezeiten im Sekundenbereich (2-15s) für eine Schicht. Diese Messzeit lässt sich durch eine Methode verkürzen, die nach einer einzigen RF-Anregung, die gesamte Datenaufnahme durchführt. Dies führt auf die sogenannte Echo-Planar-Bildgebung.

2.2.3.2 Echo-Planar Bildgebung (EPI)

Die Echo-Planar Bildgebungstechnik wurde von P.Mansfield 1977 [Man77] entwickelt, aber aufgrund der hohen technischen Anforderungen an das Gradientensystem erst in den Neuziger Jahren praktisch anwendbar. Hier soll nur kurz das Prinzip der Technik dargestellt werden. Eine ausführliche Abhandlung über diese Technik und ihre Varianten kann in [Schm98] gefunden werden.

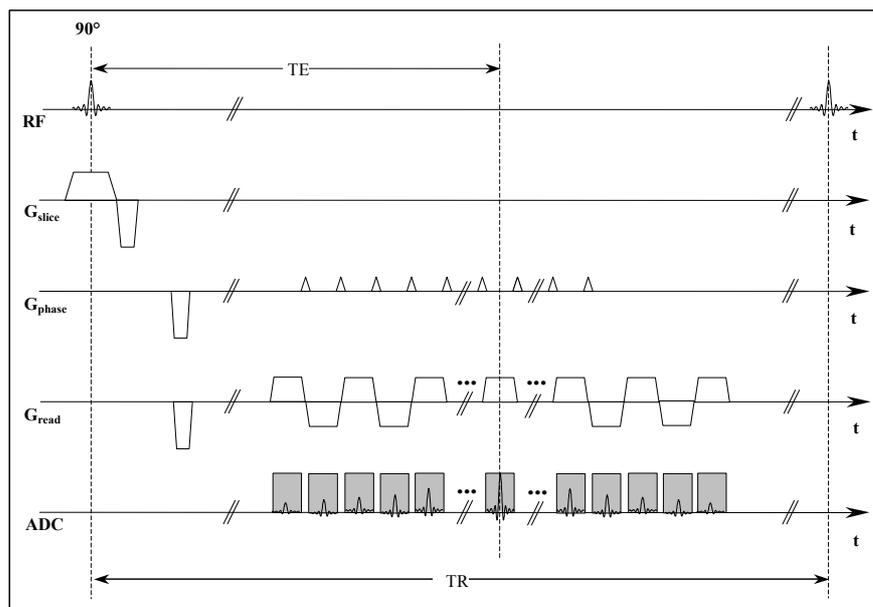


Abb. 2.6 Sequenzschema einer Echo-Planar Bildgebungssequenz (EPI)

Prinzipieller Aufbau einer EPI-Pulssequenz. Nach der Anregung und Schichtselektion (G_{slice}) wird zunächst die Magnetisierung in k_x und k_y Richtung dephasiert. Durch den nachfolgenden Gradientenzug in Frequenzkodierrichtung (G_{slice}) wird die Magnetisierung wiederholt refokussiert, so dass ein Gradientenechozug entsteht (ADC). Zwischen den Gradientenechos werden jeweils kleine Phasenkodiergradienten (G_{phase}) geschaltet, die die abgetastete k_y Zeile jeweils um eins erhöhen.

Bei dieser schnellen Technik wird nach einer einzigen RF-Anregung der gesamte Wellenzahlraum abgetastet. Das Sequenzschema der Methode ist in Abb. 2.6 dargestellt. Nach der schichtselektiven Anregung (G_{slice}) werden multiple Gradientenechos aufgenommen, indem die Magnetisierung wiederholt durch Gradienten mit unterschiedlichem Vorzeichen rephasiert wird (G_{read}). Während diesen starken Gradientenschaltungen wird jeweils das Signal einer Zeile ausgelesen (ADC).

Zwischen jeder Rephasierung wird die aufgenommene k-Raumzeile durch die Schaltung kleiner Gradienten (sogenannte „blips“) jeweils um einen Zeilenschritt erhöht (G_{phase}).

Durch die Abtastung eines ganzen Echozuges mit einer Anregung wird es möglich, ein Bild innerhalb einer Zeitspanne von unter 100ms aufzunehmen. Allerdings reduziert sich das Signal/Rauschverhältnis bei dieser Technik durch die notwendige Verwendung sehr hoher Auslesebandbreiten gegenüber der langsameren FLASH-Technik deutlich. Die Echo-Planar-Bildgebung ist außerdem anfällig für Phasenfehler, die sich innerhalb des Echozuges akkumulieren können und dadurch deutliche Geisterbilder in den rekonstruierten Bildern erzeugen.

2.3 Physiologische Grundlagen

Die in dieser Arbeit entwickelten und untersuchten Methoden nutzen zur Darstellung der Gewebesauerstoffversorgung die Abhängigkeit der magnetischen Eigenschaften des Blutes von der Sauerstoffsättigung. In diesem Abschnitt werden die grundlegenden physiologischen Vorgänge zusammengestellt, auf denen dieser Effekt beruht. Nach einer Darstellung der Sauerstofftransportes im Blut werden die physiologischen Messgrößen zur Quantifizierung der Sauerstoffverbrauchs zusammengefasst. Der Zusammenhang mit der in der Magnetresonanztomographie messbaren Größe der Suszeptibilität wird danach hergestellt. Da die in dieser Arbeit vorgestellten Messungen ausschließlich am Gehirn durchgeführt wurden, wird am Ende dieses Abschnitts kurz auf die auf die mikrovaskuläre Anatomie des Gehirns eingegangen.

2.3.1 Sauerstofftransporteigenschaften des Blutes

Zur Aufrechterhaltung der vitalen Funktionen des Gewebes benötigen die Zellen eine Energiemenge, die nahezu ausschließlich durch oxidativen Abbau der Nährstoffe freigesetzt werden muss¹. Voraussetzung für den aeroben Stoffwechsel ist die Anwesenheit von Kohlenhydraten (Glukose), Eiweißen und molekularem Sauerstoff in ausreichender Konzentration. Sowohl der Glukose- als auch der Sauerstoffbedarf der Organe wird dabei aus dem Blut gedeckt.

Das menschliche Blut besteht im wesentlichen aus wässrigem Plasma, das gelöste Substanzen und kleine Proteine in geringer Konzentration enthält und den roten Blutzellen (Erythrocyten), deren wesentliche Aufgabe der Sauerstofftransport ist. Die menschlichen Erythrozyten haben die Form einer bikonkaven Scheibe mit einer Dicke von etwa 2µm und einem Durchmesser von 7.5 µm. Der Anteil von Erythrocyten am Gesamtvolumen des Blutes wird als Hämatokrit bezeichnet und beträgt beim gesunden erwachsenen Mann 0.44-0.46, bei der Frau 0.40-0.43.

Innerhalb der Erythrocyten befindet sich ein sauerstoffaffines Protein (Hämoglobin), das die Aufgabe des Sauerstofftransportes übernimmt. Die intrazelluläre Hämoglobinkonzentration beträgt etwa 5.3mmol/l (344 g/l). Damit ergibt sich aus der Beziehung $[Hb_{tot}] = [Hb_{intra}] \cdot Hct$ eine mittlere Hämoglobinkonzentration² im Vollblut von etwa 2.2mmol/l (145 g/l) für die Frau und 2.4mmol/l (155 g/l) für den Mann.

Hämoglobin ist ein globuläres Protein mit einem Molekulargewicht von 64500u und vier Untereinheiten ($m=16100u$), von denen jede in ihrem Zentrum eine eisenhaltige Porphyringruppe - das Häm- beinhaltet. Das zentrale Eisen im Häm liegt als Fe^{2+} -Ion vor und bildet mit dem Porphyrin einen Komplex der Koordinationszahl 6, wobei die sechste Koordinationsstelle nicht an das Protein

¹ Kurzfristig ist eine Energieversorgung des Gewebes auch anaerob möglich, die freigesetzte Energiemenge ist allerdings nicht ausreichend zur dauerhaften Aufrechterhaltung der Vitalfunktionen

² Für die nachfolgenden Rechnungen verstehen sich alle Konzentrationen als Molkonzentrationen [mol/l]

gebunden ist. Diese Koordinationsstelle ist in der Lage, O₂-Moleküle reversibel zu binden und fungiert somit als Sauerstoffbindungszentrum.

Der Anteil der mit Sauerstoff abgesättigten Eisenzentren an den insgesamt vorhandenen Bindungsstellen wird als Sauerstoffsättigung Y bezeichnet und kann über die Konzentrationen des oxygenierten Hämoglobins [Hb_{ox}] und des Gesamthämoglobins [Hb_{tot}] im Blut definiert werden als :

$$Y = \frac{[Hb_{ox}]}{[Hb_{tot}]} \quad (2.48)$$

Die reversible Bindung von Sauerstoff an das Eisenzentrum hängt vom Sauerstoffpartialdruck innerhalb des Blutes ab und folgt einem (empirisch gefundenen) sigmoidalen Verlauf [Str98]:

$$Y = \frac{(pO_2)^{2.8}}{(pO_2)^{2.8} + p_{50}^{2.8}} \quad (2.49)$$

Der sogenannte Halbsättigungsdruck p₅₀ gibt dabei den Sauerstoffpartialdruck an, bei dem Y=0.5 gilt. Beim gesunden Erwachsenen liegt dieser bei p₅₀= 26 mmHg.

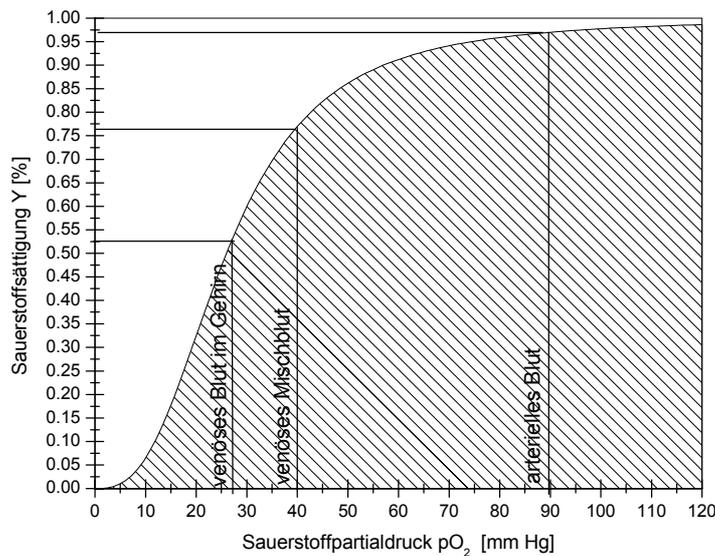


Abb. 2.7 Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins und typische physiologische Sauerstoffpartialdrücke

Die O₂-Bindungskurve ist hier für einen gesunden Erwachsenen unter normalen physiologischen Bedingungen gezeigt (pCO₂≈40mmHg, pH=7.4, T=37°). Die eingezeichneten Linien heben die typischen Werte des pO₂ für arterielles Blut (bei Normoxie), venöses Mischblut und venöses Blut im Gehirn hervor.

Abb. 2.7 zeigt den typischen Verlauf der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins (pH=7.4, T=37°). In das Diagramm wurden Sauerstoffpartialdrücke eingetragen, wie sie im Gewebe und im Blut gemessen wurden [The95], [Gro82].

Der Sauerstoffpartialdruck von Luft unter normobaren Bedingungen beträgt ~150 mmHg. Dieser reduziert sich im alveolären Gasmisch (in der Lunge) auf $p_{O_2}=100$ mmHg. Im arteriellen Blut findet man noch Werte von $p_{O_2}=90$ mmHg, so dass die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes eines gesunden Menschen bei $Y=97-98\%$ liegt. Beim Durchströmen der kapillaren Gefäße gibt das Blut durch ein starkes Partialdruckgefälle zwischen Gewebe und Blut den gebundenen Sauerstoff durch Diffusion an das umliegende Gewebe ab. Dadurch sinkt der Sauerstoffpartialdruck im venösen Blut abhängig vom Sauerstoffverbrauch des jeweiligen Gewebes auf 25-40 mmHg, entsprechend einer Sauerstoffsättigung $Y=50-75\%$. Im Gehirn wurden mit invasiven Methoden (Sauerstoffelektroden) lokale Partialdrücke im venösen Blut von $p_{O_2}=28$ mmHg ($Y=55\%$) gemessen [Gro82]. Der p_{O_2} des venösen Mischblutes kurz vor Eintritt in die Lunge liegt bei 35-40 mmHg, so dass die Sauerstoffsättigung hier etwa $Y=70-75\%$ beträgt.

2.3.2 Messgrößen für den Sauerstoffverbrauch des Gewebes

Der Sauerstoffverbrauch des Gewebes kann durch die sogenannte metabolische Sauerstoffverbrauchsrate MR_{O_2} quantifiziert werden, die als Molrate

$$MR_{O_2} = \frac{\text{mol} - O_2 - \text{Verbrauch}}{\text{Gewebemenge} \cdot t} \quad \left[\frac{\text{mol}}{\text{g} \cdot \text{s}} \right] \quad (2.50)$$

definiert wird¹.

Während die Sauerstoffverbrauchsrate MR_{O_2} eine Messgröße für den absoluten Sauerstoffverbrauch darstellt, beschreibt die sogenannte Sauerstoffextraktionsfraktion (OEF), das Verhältnis zwischen dem O_2 -Verbrauch eines Organs und dem O_2 -Angebot im Blut [Gol01]. Diese wichtige Messgröße quantifiziert also die Sauerstoffausschöpfung bzw. die O_2 -Utilisation des Gewebes und wird im Allgemeinen in Prozent angegeben :

$$OEF = \frac{O_2 - \text{Verbrauch}}{O_2 - \text{Anlieferung}} \quad [\%] \quad (2.51)$$

Der vom Organ benötigte Sauerstoff wird im Kapillarbett aus dem Blut an das Gewebe abgegeben. Damit spiegelt sich die Sauerstoffextraktion direkt in der arteriovenösen Differenz der Sauerstoffkonzentrationen wieder.

Definiert man $[Hb_{ox}]$ als Konzentration der oxygenierten Hämoglobinbindungsstellen im Blut, kann daher die Sauerstoffextraktionsfraktion als relative Differenz der $[Hb_{ox}]$ -Konzentrationen im arteriellen und im venösen Blut geschrieben werden. Das im arteriellen Blut vorhandene O_2 -Angebot

¹ In der physiologischen Literatur wird MR_{O_2} auch häufig als O_2 -Volumenrate (bei 37° , $p = 1$ bar) in $[ml \cdot g^{-1} \cdot \text{min}^{-1}]$ angegeben (vgl. [Ste96])

wird dabei durch die Konzentration der oxygenierten Bindungsstellen im arteriellen Blut $[Hb_{ox}]_{arterie}$ bestimmt. Über die Beziehung (2.48) kann diese Differenz auch direkt durch die venöse und arterielle Sauerstoffsättigung (Y_a bzw. Y_v) ausgedrückt werden :

$$OEF = \frac{[Hb_{ox}]_{vene} - [Hb_{ox}]_{arterie}}{[Hb_{ox}]_{arterie}} = 1 - \frac{Y_v}{Y_a} \quad (2.52)$$

Im gesunden Erwachsenen liegt die Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes nahezu bei 1 ($Y_a \approx 98\%$), so dass die OEF in guter Näherung auch als

$$OEF \approx 1 - Y_v \quad (2.53)$$

geschrieben werden kann.

Die Sauerstoffextraktion ist abhängig vom Organ und von der aktuellen Belastung unterschiedlich hoch. Im gesunden Myokard liegt die OEF in Ruhe bei ca. 40-60%, kann aber unter hoher Belastung im Extremfall bis zu 90% betragen [The95]. Das Gehirn zeigt in Ruhe eine OEF von ca. 40-50% [Hoo98]. Pathophysiologische Bedingungen können z.B. durch eine verschlechterte Transportfunktion des Blutes (z.B. arterielle Hypoxämie) oder gesteigertem Sauerstoffbedarf (z.B. in Tumorgewebe) zu einer deutlichen Erhöhung der Sauerstoffextraktion führen.

Die Sauerstoffextraktion und der Sauerstoffverbrauch MR_{O_2} hängen über die Forderung der Massenerhaltung zusammen. Danach müssen sich O_2 -Verbrauchsrate und Abgaberate von Sauerstoff aus dem Blut genau entsprechen. MR_{O_2} ist daher proportional zur arteriovenösen Sauerstoffdifferenz und der Perfusion des Gewebes (BF) (d.h. dem Blutfluss in [ml/s/g(Gewebe)] am Ort der O_2 -Abgabe):

$$MR_{O_2} = BF \cdot ([Hb_{ox}]_{arterie} - [Hb_{ox}]_{vene})^1 \quad (2.54)$$

Daraus ergibt sich mit Gleichung (2.52) die folgende Beziehung zwischen metabolischer Sauerstoffverbrauchsrate MR_{O_2} und Sauerstoffextraktion :

$$MR_{O_2} = [Hb_{ox}]_{arterie} \cdot OEF \cdot BF \quad (2.55)$$

Unter Belastung kann also die Sauerstoffversorgung physiologisch auf zwei Arten an den Bedarf angepasst werden. Zum Einen kann die Sauerstoffextraktion (OEF) erhöht werden und zum Anderen kann die Gewebepfusion BF gesteigert werden. Klinisch existiert auch die dritte Möglichkeit der Erhöhung der $[Hb_{ox}]$ -Konzentration durch die Verabreichung mit Sauerstoff angereicherter Gase.

¹ Die Konzentrationen $[Hb_{ox}]$ stellen hier die *Konzentrationen der Sauerstoffbindungsstellen* dar. Wird $[Hb_{ox}]$ als Konzentration der Hämoglobinmoleküle aufgefasst, so müssen die 4 Bindungsstellen durch die Einführung des Faktors 4 in die Gleichung berücksichtigt werden.

2.3.3 Abhängigkeit der magnetischen Eigenschaften des Blutes vom Oxygenierungsstatus

Die physiologische Grundlage der sauerstoffsensitiven MR-Bildgebung bildet die wichtige Eigenschaft des Hämoglobins sein permanentes magnetisches Dipolmoment abhängig vom Oxygenierungszustand zu ändern. Im deoxygenierten Häm sind am Fe^{2+} -Ion des Sauerstoffbindungszentrums nur 5 von 6 Koordinationsstellen besetzt. Dadurch befinden sich in der $3d^6$ -Schale des Eisens 4 ungepaarte Elektronen, die zu einem permanenten magnetischen Dipolmoment und somit zu paramagnetischen Eigenschaften führen. Bei Sauerstoffbindung kommt es zu einer Änderung der Elektronenkonfiguration am Eisen. Durch die Besetzung der sechsten Koordinationsstelle wird die Spinpaarung energetisch günstiger und die Häm-Gruppe wird diamagnetisch [Str98].

Makroskopisch wirkt sich die sukzessive Besetzung der Fe^{2+} -Zentren durch eine kontinuierliche Änderung der magnetischen Suszeptibilität des Vollblutes aus.

Die Gesamtsuszeptibilität des Blutes setzt sich dabei additiv aus den Suszeptibilitäten des Blutplasmas und der Erythrocyten zusammen :

$$\chi_{Blut} = Hct \cdot \chi^{ery} + (1 - Hct) \cdot \chi^{plasma} \quad (2.56)$$

wobei χ^{ery} linear von der von der Sauerstoffsättigung vom Anteil der gesättigten Sauerstoffbindungszentren abhängt [Spe01]:

$$\chi_{Blut} = Hct \cdot (Y \cdot \chi_{ox} + (1 - Y) \cdot \chi_{deox}) + (1 - Hct) \cdot \chi^{plasma} \quad (2.57)$$

χ_{ox} und χ_{deox} sind dabei jeweils die Suszeptibilitäten vollständig oxygenierter bzw. deoxygenierter Erythrocyten.

Für die Volumensuszeptibilitäten der Blutbestandteile im oxygenierten Blut wurden experimentell folgende Werte bestimmt : $\chi_{ox} = -0.736$ ppm und $\chi^{plasma} = -0.722$ ppm [Ply83], [Wei92]. Es kann daher in guter Näherung angenommen werden, dass oxygenierte Blutzellen und Blutplasma die gleiche Suszeptibilität aufweisen.

Mit dieser Annahme und der Suszeptibilitätsdifferenz zwischen vollständig oxygenierten und deoxygenierten Blutzellen :

$$\Delta\chi_{OxDeox} = \chi_{deox} - \chi_{ox} \quad (2.58)$$

kann Gleichung (2.57) weiter vereinfacht werden :

$$\chi_{Blut} = \chi_{ox} + Hct \cdot \Delta\chi_{OxDeox} \cdot (1 - Y) \quad (2.59)$$

Da Blutgefäße generell in eine Gewebematrix eingebettet sind, ist für Messungen *in-vivo* besonders die Suszeptibilitätsdifferenz zwischen Blut und Gewebe $\Delta\chi_{B-G}$ interessant.

Diese kann unter der Annahme $\chi^{gew} \approx \chi_{ox}^1$ direkt aus der Beziehung (2.59) bestimmt werden :

$$\Delta\chi_{B-G} = Hct \cdot \Delta\chi_{OxDeox} \cdot (1 - Y) \quad (2.60)$$

Aus der Differenz zwischen Gewebe und venösem Blut kann direkt auf die Sauerstoffextraktion des Gewebes zurückgeschlossen werden. Mit $Y_a \approx 1$ und Gleichung (2.53) und (2.60) folgt :

$$\Delta\chi_{vene-G} = Hct \cdot \Delta\chi_{OxDeox} \cdot OEF \quad (2.61)$$

Diese einfache Beziehung führt die Bestimmung der Sauerstoffextraktion auf die Messung der Volumenssuszeptibilität des venösen Blutes zurück.

2.3.4 Mikroskopische vaskuläre Anatomie des Gehirns

Die in dieser Arbeit vorgestellten *in-vivo* Messungen wurden vornehmlich am Gehirn durchgeführt. Zum Einen besteht aus physiologischer Sicht ein großes Interesse am Sauerstoffmetabolismus des Gehirns und zum Anderen weist es günstige Eigenschaften für die MR-Bildgebung auf, so dass es sich gut für Pilotmessungen eignet. Der Glukosemetabolismus ist im Vergleich zu anderen Organen hoch, so dass relativ hohe Signaleffekte zu erwarten sind. Außerdem spielen Suszeptibilitätseffekte durch Grenzflächen und Bewegungsartefakte im Vergleich zu anderen Organen eine untergeordnete Rolle.

Da die in den folgenden Abschnitten vorgestellten Methoden zur Bestimmung der Oxygenierung von Modellvorstellungen zur mikroanatomischen Struktur des Gewebes ausgehen, soll an dieser Stelle insbesondere auf die mikroskopischen anatomischen und physiologischen Gegebenheiten im Gehirn eingegangen werden. Eine Einführung in die makroskopische Anatomie und Physiologie des Gehirns kann z.B. bei [Net89] und [The95] gefunden werden.

Das Gehirn weist mit einer mittleren metabolischen Sauerstoffverbrauchsrate von $MR_{O_2} = 3-4 \times 10^{-2}$ ml/g/min den dritthöchsten absoluten Sauerstoffverbrauch aller Organe auf. Der wesentliche Anteil des Sauerstoffs wird dabei in der grauen Hirnsubstanz umgesetzt ($MR_{O_2} = 5-10 \times 10^{-2}$ ml/g/min), die damit neben dem Herzmuskel die am besten mit Sauerstoff versorgte Gewebespezies darstellt.

Die Sauerstoffversorgung wird innerhalb der grauen Substanz über ein dichtes Kapillarnetz sichergestellt, das sich in der weißen Substanz fortsetzt, dort aber eine geringere Dichte aufweist. Das relative Blutvolumen in der grauen Substanz beträgt etwa 5%, das der weißen Substanz 1-2% [Bux98]. Abb. 2.8a zeigt eine Übersicht der Gefäßstruktur innerhalb der grauen Hirnsubstanz des menschlichen Kortex. Im Bild sind die Kapillarregionen mit statistisch verteilten Mikrogefäßen zu erkennen, die von

¹ Dies gilt für blutfreie Weichgewebe in sehr guter Näherung [Sche96]

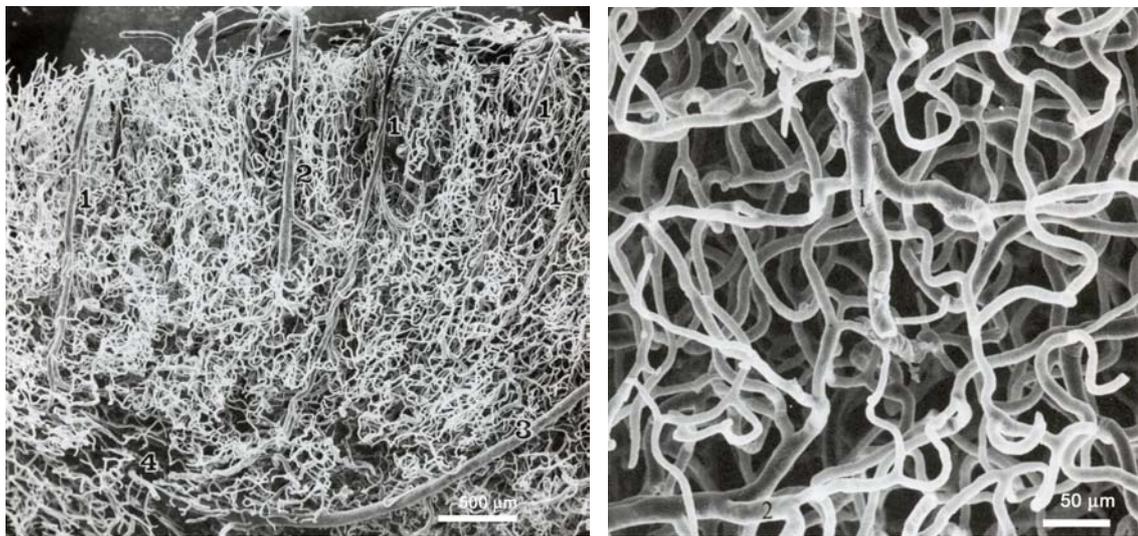


Abb. 2.8 Mikroskopische vaskuläre Struktur des Gehirns

a) Übersichtsbild der Gefäße innerhalb des Kortex: 1: Arterie der grauen Substanz, 2: Vene der grauen Substanz, 3: Arterie der weißen Substanz, 4: Gefäße der weißen Hirnsubstanz b) Detailansicht der Kapillarstruktur der grauen Substanz, 1: Arteriole 2: Venüle (beide Abbildungen nach Duvernoy, [Duv81])

arteriolen und Venülen versorgt bzw. drainiert werden. Die größten intrakortikalen Gefäße haben Durchmesser von 120-240 μm (versorgende Arterien) bzw. 80-120 μm (drainierende Venen). Die direkte Versorgung der Kapillarregionen übernimmt ein Gefäßnetz im Größenbereich von 30-40 μm [Duv81]. Ein Detailausschnitt aus dem kapillären Geflecht des Kortex ist in Abb. 2.8b zu sehen. Die kapillären Gefäße haben eine weitgehend zufällige Orientierung und homogene Dichteverteilung. Die Radienverteilung der gewebeversorgenden Gefäße reicht von etwa 20 μm bis zu 4 μm für die kleinsten Kapillaren [Duv81].

Kapitel 3 Material und Methoden

Dieses Kapitel stellt die Mess- und Datenanalysetechniken vor, die zur Gewinnung von Informationen über die Gewebesauerstoffversorgung entwickelt wurden. Dabei werden zunächst Methoden zur Beobachtung der Sauerstoffanlieferung im Gewebe durch Modulation der Atemgaszusammensetzung dargestellt. Im zweiten Teil dieses Kapitels (Abschnitt 3.2) folgt dann eine Vorstellung der entwickelten und implementierten Techniken zur Bestimmung der Sauerstoffextraktion durch Messungen der Signalrelaxation im Gewebe.

3.1 Relative Oxygenierungsbestimmung

Die orts aufgelöste Darstellung der Sauerstoffanlieferung in verschiedene Geweberegionen stellt eine wichtige diagnostische und physiologische Fragestellung dar. Eine vielversprechende Methode hierbei ist die Messung relativer MR-Signaländerungen bei der Inhalation sauerstoffreicher Atemgase. Durch die Änderung der Blutsauerstoffsättigung wird die $[\text{Hb}_{\text{ox}}]$ -Konzentration im Blut erhöht. Dies führt zu einem extern induzierten BOLD-Effekt und damit zu einer Signaländerung in T_2^* -gewichteten Gradientenecho-Messungen, die in Beziehung zum Sauerstoffsättigungsänderung des Blutes steht.

In diesem Abschnitt werden Methoden vorgestellt, die es ermöglichen, Signaländerungen bei Inhalation von Atemgasen orts aufgelöst zu detektieren und damit die Sauerstoffanlieferung in das Gewebe darzustellen. Zunächst wird dabei ein Ansatz beschrieben mit dem Areale zu lokalisiert werden können, in denen eine hohe Sauerstoffanlieferung stattfindet. Im Weiteren wird auf die Möglichkeit der Quantifizierung relativer Anstiege im Sauerstoffgehalt des Blutes eingegangen. Wie gezeigt wird, ist es dazu nötig, die Perfusion im Gewebe in einer unabhängigen Messung zu bestimmen. Am Ende des Abschnittes werden zu diesem Zweck entwickelte Sequenzen zur Perfusionsmessung und zur simultanen Messung des BOLD-Effektes und der Perfusion vorgestellt.

3.1.1 Lokalisation von BOLD-Signalantworten bei Atemgasinhalation

3.1.1.1 Experimenteller Ablauf und untersuchte Atemgase

In Abb. 3.1 ist der prinzipielle Ablauf eines Experimentes zur Messung der Effekte relativer Änderungen der Sauerstoffsättigung im Blut dargestellt. Während der Aufnahme einer Serie T_2^* -gewichteter Bilder wird dem Patienten / Probanden über eine Atemmaske alternierend Raumlufte und sauerstoffreiches Inhalationsgas zugeführt. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Messungen (vgl. Abschnitt 4.1) verwenden generell zwei alternierende Blöcke von jeweils 5 min Länge. Diese Periodenlänge wurde in Vorexperimenten optimiert. Als sauerstoffreiche Gase werden aufgrund ihrer Relevanz in der Strahlentherapie 100% O_2 und Carbogengas (95% CO_2 + 95% O_2) am Gehirn eingesetzt.

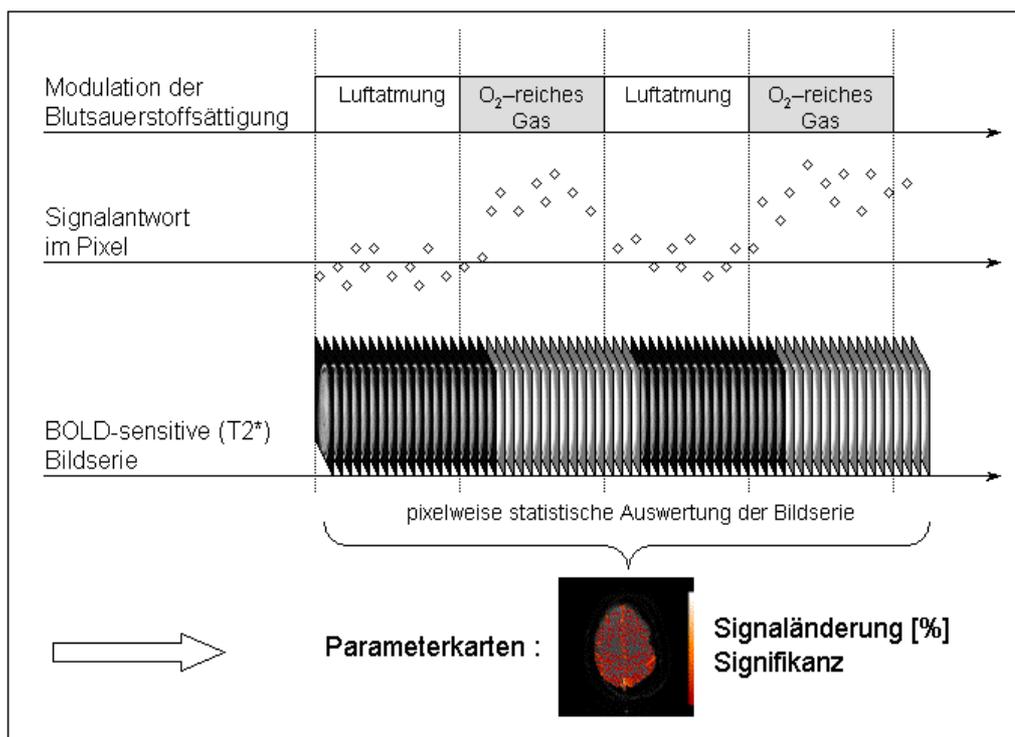


Abb. 3.1 Experimentablauf eines BOLD-Experimentes bei Inhalation sauerstoffreicher Gase

Dem Patienten wird im Experiment alternierend Raumlufte und sauerstoffreiches Gas über eine Atemmaske zugeführt. Während der gesamten Dauer des Experimentes wird eine Serie T_2^* -gewichteter Bilder aufgenommen, die Signaländerungen in Abhängigkeit von der Sauerstoffsättigung des Blutes aufweisen. Aus diesen Bildern werden mit statistischen Methoden Parameterkarten erstellt, die die Lokalisation und Stärke der Signalanstiege anzeigen.

3.1.1.2 Verwendete Sequenzen

Im Experiment wird die mittlere Signaldifferenz zwischen Luft und Gasatmung mittels T_2^* -gewichteten Gradientenecho-Sequenzen gemessen, die durch die inhalationsgasvermittelte Änderung der T_2^* -Relaxationszeit hervorgerufen wird :

$$\frac{S_{O_2rich} - S_{luft}}{S_{luft}} \sim \exp\left(-\frac{TE}{T_2^*|_{O_2rich}}\right) - \exp\left(-\frac{TE}{T_2^*|_{luft}}\right) \quad (3.1)$$

Da die Signaldifferenzen zwischen Luft und Gasatmung sehr gering sind, ist es dabei entscheidend eine möglichst hohe Signaldifferenz im Vergleich zum Bildrauschen σ zu erreichen.

Es muss also das BOLD-Kontrast/Rauschverhältnis

$$CNR = \frac{|S_{O_2rich} - S_{luft}|}{\sigma} \quad (3.2)$$

optimiert werden. Dieses hängt einerseits von der gewählten Gradientenechozeit TE (vgl. (3.1)) und andererseits über das Bildrauschen von der Bandbreite der verwendeten Sequenz ab.

Messungen und theoretische Überlegungen [Bau98] zeigen, dass bei einer typischen T_2^* -Zeit von 60-70ms im Gehirn ein optimales CNR_{BOLD} bei einer Echozeit von etwa $TE=50-60$ ms und bei einer möglichst kleinen Bandbreite erreicht werden kann.

Für die Experimente wurden daher zwei Typen von Gradientenechosequenzen speziell auf die Anforderungen eines hohen CNR_{BOLD} angepasst. Zum Einen wurde eine FLASH-Technik mit sehr niedriger Bandbreite eingesetzt, die bei einer verhältnismäßig langen Akquisitionszeit pro Bild ein hohes SNR liefert. Zum Anderen wurde eine schnelle *single-shot* Gradientenecho-EPI Sequenz verwendet, die eine schnelle Bildaufnahme erlaubt, diese aber durch eine hohe Bandbreite (niedriges SNR) erkauft. Die Sequenzparameter der optimierten Techniken sind in Tab. 3.1 aufgeführt.

Tab. 3.1 Verwendete Sequenzparameter der T_2^* -gewichteten FLASH und EPI-Sequenzen

	FLASH	GE-EPI
FOV	220 x 220	220 x 220
Matrix (Auflösung)	120 x 128 (1,8 x 1,7 mm)	128 x 128 (1,7 x 1,7 mm)
Schichtdicke	5 mm	5 mm
TE	54 ms	54 ms
TR	82 ms	3.6 s
Flipwinkel	30°	90°
Readout - Bandbreit	25 Hz/Pixel	1260 Hz/Pixel
Messzeit	10.8 s	3.6 s
Aufnahmen pro Exp	120	240-360

3.1.1.3 Berechnung von Parameterkarten der Signalantwort

Da die gemessenen Effekte zu klein sind, um auf den einzelnen Bildern der Zeitserie direkt sichtbar zu sein, müssen zur Beurteilung des Ergebnisses durch Bildverarbeitung Parameterbilder erzeugt werden. Diese erfassen die lokalen Signaländerungen über die Datenserie mittels mathematischer Verfahren semiquantitativ¹. In der neurofunktionellen Bildgebung haben dazu Korrelationsverfahren eine weite Verbreitung gefunden, da sie eine gute Signalstabilität zeigen und eine einfache Möglichkeit bieten, die statistische Signifikanz des Signalanstiegs anzugeben [Ban93]. Daher wurde in dieser Arbeit ein Verfahren dieser Art für die Bestimmung von Signalkarten bei Gasatmung adaptiert. Die prinzipielle Vorgehensweise bei der Erstellung der Parameterkarten ist in Abb. 3.2a schematisch dargestellt. Entsprechend den Inhalationsphasen der Atemgasinhalation wird zur Auswertung eine Referenzfunktion $R(t)$ gewählt, die an die gemessenen Daten angepasst wird.

Für jedes Pixel ergibt sich entlang der Zeitachse eine Serie von N gemessenen Signalwerten $S(t_i)$ zu den Zeitpunkten t_i . Diese Signalwerte können in einem N -dimensionalen Vektor zusammengefasst werden :

$$\vec{S} = (S(t_1), S(t_2), \dots, S(t_N)) - \langle (S(t_1), S(t_2), \dots, S(t_N)) \rangle \quad (3.3)$$

In Gleichung (3.3) wurde der Mittelwert des Signals abgezogen.

Analog kann die Referenzfunktion $R(t_i)$ als Vektor aufgefasst werden:

$$\vec{R} = (R(t_1), R(t_2), \dots, R(t_N)) - \langle (R(t_1), R(t_2), \dots, R(t_N)) \rangle \quad (3.4)$$

In einem linearen Modell ergibt sich dann folgender Zusammenhang zwischen Referenz- und Signalvektor:

$$\vec{S} = a \cdot \vec{R} + \varepsilon \quad (3.5)$$

Der Parameter a stellt dabei die Amplitude des gemessenen Signalanstiegs dar und kann aus einer linearen Regression bestimmt werden. ε ist der residuale Fehler der Anpassung.

Die Vektoren \vec{S} und \vec{R} können in einem N -dimensionalen Vektorraum dargestellt werden. Beispielhaft ist eine solche Darstellung für nur drei Datenpunkte in der Datenserie in Abb. 3.2b gezeigt. In diesem Bild ergibt sich für die Projektion des Signalvektors auf den Datenvektor folgende Beziehung :

¹ Semiquantitativ bedeutet in diesem Fall, dass zwar relative *Signaländerungen* und deren Signifikanz angegeben werden können, aber keine quantitative Angabe zur relativen Änderung der *Sauerstoffsättigung* erfolgen kann.

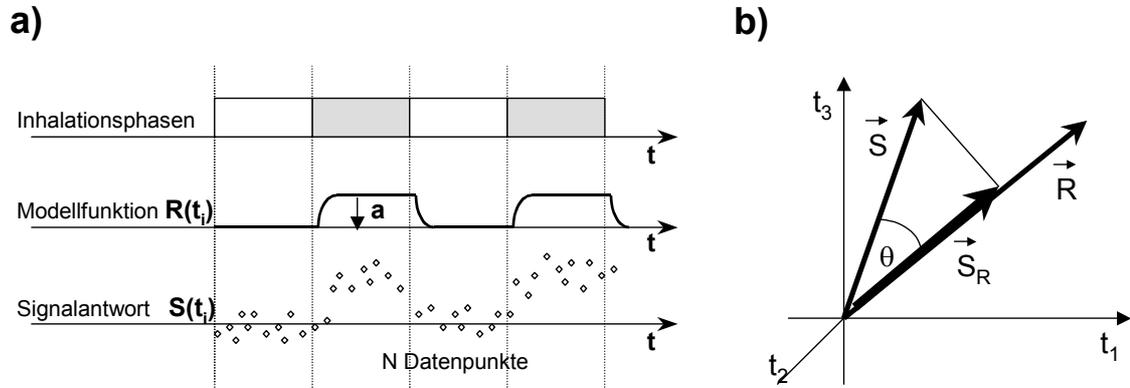


Abb. 3.2 Datenanalyse zur Berechnung von Parameterkarten der Signalantwort

a) Zur Datenanalyse wird eine Referenzfunktion $R(t_i)$ definiert, die dem erwarteten Signalverlauf entspricht. Diese wird an die Daten $S(t_i)$ angepasst. b) Die Funktionen können als Vektoren in einem N -dimensionalen Raum aufgefasst werden. Beispielfähig ist hier der Raum für nur drei Datenpunkte gezeigt. Sowohl die Amplitude des Signalanstieges a als auch der Korrelationskoeffizient cc folgen aus dem Projektionsvektor S_R .

$$\vec{S}_R = \frac{\vec{S} \cdot \vec{R}}{|\vec{R}|} \cdot \frac{\vec{R}}{|\vec{R}|} \quad (|\vec{S}_R| = |\vec{S}| \cdot \cos\theta) \quad (3.6)$$

Aus dem Projektionsvektor kann die Amplitude a der Signalantwort und der Korrelationskoeffizient cc zwischen Referenz und Signal nach folgenden Gleichungen bestimmt werden:

$$a = \frac{|\vec{S}_R|}{|\vec{R}|} = \frac{\sum_{i=1}^N (R(t_i) - \langle R(t_i) \rangle)(S(t_i) - \langle S(t_i) \rangle)}{\sum_{i=1}^N (R(t_i) - \langle R(t_i) \rangle)^2} \quad (3.7)$$

$$cc = \frac{|\vec{S}_R|}{|\vec{S}|} = \frac{\sum_{i=1}^N (R(t_i) - \langle R(t_i) \rangle)(S(t_i) - \langle S(t_i) \rangle)}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (R(t_i) - \langle R(t_i) \rangle)^2 \sum_{i=1}^N (S(t_i) - \langle S(t_i) \rangle)^2}} \quad (3.8)$$

Aus dem Korrelationskoeffizienten ergibt sich als statistische Signifikanz die Wahrscheinlichkeit p , dass die ermittelte Signaldifferenz a mit 0 verträglich ist¹:

$$p(cc) = 1 - \frac{2}{\sqrt{\pi}} \cdot \int_0^{cc \cdot \sqrt{N/2}} \exp(-t^2) \cdot dt \quad (3.9)$$

In den durchgeführten Experimenten wurde als Signifikanzkriterium der Pixel $p < 0.001$ gewählt. Für diese Pixel wird der relative Signalanstieg in prozentualen Parameterkarten dargestellt, wobei sich der relative prozentuale Signalanstieg aus der Amplitude a durch Normierung auf die Basislinie S_{luft} (dem Mittelwert des Signals bei Luftatmung) ergibt :

$$\frac{S_{O2rich} - S_{luft}}{S_{luft}} = 100 \cdot \frac{a}{S_{luft}} \quad [\%] \quad (3.10)$$

S_{luft} und S_{O2rich} bezeichnen dabei die mittleren gemessenen Pixelsignale bei Inhalation von Luft bzw. sauerstoffreichem Gasen.

3.1.2 Ansätze zur Quantifizierung relativer Sauerstoffsättigung bei Atemgasinhalation

3.1.2.1 Einfluss des Blutflusses auf das BOLD-Signal

Die Berechnung von Parameterkarten mit statistischen Methoden, liefert die relative Signaländerung und deren statistische Signifikanz. Dieser ist zwar örtlich und zeitlich mit dem Anstieg der Sauerstoffkonzentration korreliert [Bau02], eine quantitative Angabe der Sauerstoffkonzentration ist jedoch mit einer reinen T_2^* -Messung nicht möglich. Der Grund hierfür liegt in der komplexen Antwort des vaskulären Systems auf die Änderung der Partialdrücke der Blutgase Sauerstoff und Kohlendioxid. Die Inhalation von Atemgasen beeinflusst neben der Sauerstoffsättigung im Blut auch den Blutfluss und das Blutvolumen [Kol02] und führt über alle drei Effekte zu einer Signaländerung bei T_2^* -sensitiven Messungen.

¹ p gibt die Wahrscheinlichkeit für Fehler 1. Art an. Der Fehler 1. Art bezeichnet die fälschliche Bewertung einer Signaldifferenz als signifikant, obwohl im Pixel kein Anstieg vorhanden ist. Die zugehörige Wahrscheinlichkeit p wird in der Statistik mit β -Risiko bezeichnet

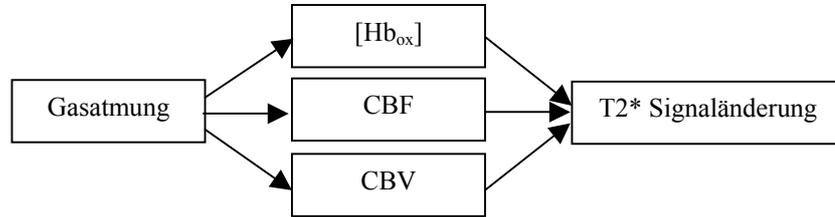


Abb. 3.3 Einflussfaktoren auf die T_2^* -Signaländerung bei Inhalation sauerstoffreicher Gase

Zur Quantifizierung relativer Änderungen der Sauerstoffsättigung müssen daher die Fluss- und Volumeneffekte vom Sauerstoffeffekt getrennt werden. Ein semiempirischer Ansatz hierzu wurde von [Dav98] für die neurofunktionelle Bildgebung vorgeschlagen, der hier kurz dargestellt werden soll.

Für die Abhängigkeit der Relaxationsratenänderung ΔR_2^* von Blutvolumen (BV) und Konzentration deoxygenierten Hämoglobins $[Hb_{deox}]$ wurde in Monte-Carlo Simulationen folgende Beziehung gefunden [Box95] :

$$\Delta R_2^* \sim k \cdot \left(BV_{O2rich} \cdot [Hb_{deox}]_{O2rich}^\beta - BV_{luft} \cdot [Hb_{deox}]_{luft}^\beta \right) \quad (3.11)$$

mit $1 \leq \beta < 2$ abhängig von der Feldstärke und den betrachteten Kapillargrößen.

Weiterhin wurde im Gehirn zwischen Blutfluss (BF) und Blutvolumen experimentell folgendes Potenzgesetz gemessen [Gru74] :

$$BV \sim BF^\alpha \quad (\alpha=0.38) \quad (3.12)$$

Aus diesen Grundannahmen kann eine Beziehung zwischen Blutfluss, Sauerstoffsättigung und dem gemessenen BOLD Signal hergeleitet werden [Dav98,Hog99].

Die relative Signaländerung des BOLD-Signals (vgl. (3.10)) ergibt sich danach aus einer Kombination von Flussänderung BF_{O2rich}/BF_{luft} und Änderung der Blutsauerstoffsättigung :

$$\frac{S_{O2rich} - S_{luft}}{S_{luft}} = c \cdot \left(1 - \left(\frac{BF_{O2rich}}{BF_{luft}} \right)^\alpha \cdot \left(\frac{[Hb_{deox}]_{O2rich}}{[Hb_{deox}]_{luft}} \right)^\beta \right) \quad (3.13)$$

Unter den Annahmen (3.11) und (3.12) kann also die relative Änderung der Sauerstoffsättigung bei Gasinhalation durch die getrennte Messung der Änderung der Perfusion und der T_2^* -Signaländerung bestimmt werden. Die Konstante c ist prinzipiell durch eine Kalibrierung bestimmbar, bei der der Proband / Patient CO_2 inhaliert. Dieses Inhalationsgas lässt die Sauerstoffsättigung konstant, ändert aber durch seine gefäßerweiternde Wirkung die Gewebepfusion.

3.1.3 Perfusionsmessung mittels Arterial-Spin-Labeling

Zur quantitativen Darstellung von Sauerstoffsättigungsänderungen bei Atemgasinhalation ist – wie in Abschnitt 3.1.2 gezeigt – neben einer T_2^* -sensitiven Messung eine zusätzliche Perfusionsmessung nötig. In dieser Arbeit wurden zu diesem Zweck Messequenzen entwickelt, die auf der magnetischen Markierung eines Blutbolus - dem sogenannten Arterial-Spin-Labeling (ASL) – beruhen und damit eine nichtinvasive Bestimmung der Gewebepfusion erlauben. Aufgrund der guten Signalstabilität und der intrinsischen Unterdrückung von Magnetisierungstransfereffekten wurde ein sogenanntes FAIR-Schema (Flow-Sensitive-Alternating-Inversion-Recovery) implementiert [Kim97]. Diese Technik soll hier kurz dargestellt werden. Eine ausführlichere Einführung in die ASL-Methoden und ihre unterschiedlichen Varianten kann im Übersichtsartikel [Bar01] und in [Gün99] gefunden werden.

Das grundlegende Prinzip der FAIR-Technik ist in Abb. 3.4 gezeigt :

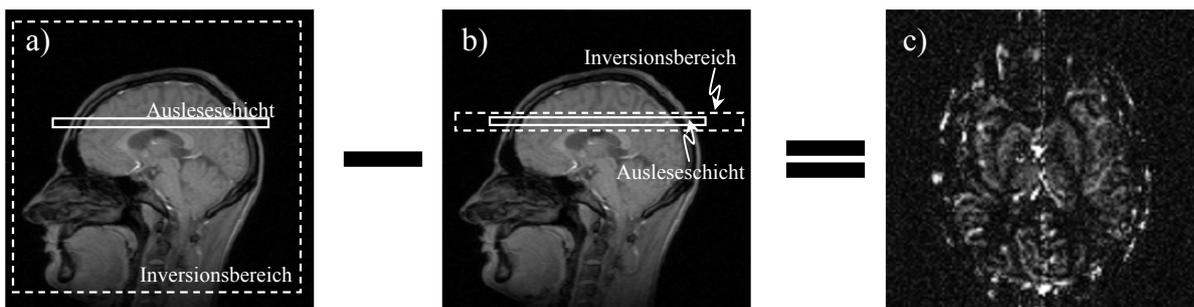


Abb. 3.4 Prinzip der Perfusionsmessung mittels Arterial-Spin-Labeling (FAIR)

Die Datenakquisition besteht aus der Aufnahme zweier Bilder (a und b). Vor der Aufnahme des ersten Bildes wird das gesamte Volumen invertiert (globale Inversion a). Vor der Aufnahme des zweiten Bildes wird nur der Auslesebereich invertiert (selektive Inversion b). Das stationäre Gewebe wird in beiden Aufnahmen gleich behandelt und fällt bei der Differenzbildung (c) heraus. Bewegte Blutspins außerhalb der selektiven Invertierungsschicht weisen dagegen in globaler und selektiver Inversion unterschiedliche Magnetisierung auf und bilden das Hauptsignal des Differenzbildes, das dadurch mit der Gewebepfusion gewichtet ist.

Durch einen globalen Inversionspuls werden im ersten Schritt alle Spins im Untersuchungsobjekt invertiert. Nach einer sogenannten Inversions- oder Inflowzeit T_I erfolgt die schnelle Akquisition eines Bildes.

Danach wird in einem zweiten Schritt nur die Magnetisierung in einer schmalen Schicht innerhalb des Areals der Bildaufnahme selektiv invertiert. Die Spins außerhalb der selektierten Schicht behalten ihre Grundmagnetisierung M_0 . Nach einem weiteren Zeitintervall T_I erfolgt die Aufnahme eines zweiten Bildes. Da die in die Ausleseschicht einfließenden Spins bei dieser Aufnahme einen anderen Magnetisierungszustand haben als die statischen Spins des umliegenden Gewebes, ist dieses Bild flussgewichtet.

Im Subtraktionsbild der globalen und selektiven Inversion wird das Signal des statischen Gewebes unterdrückt, während das Signal bewegter Spins erhalten bleibt. Dadurch ergibt sich in der Differenz das reine Signal der im Zeitintervall TI eingeflossenen Blutspins.

3.1.3.1 Implementierung einer FAIR-Sequenz zur Perfusionsmessung

Die Quantifizierung von Sauerstoffsättigungsänderungen bei Gasatmung erfordert nach Glg. (3.13) die Messung von Unterschieden in der Perfusion bei Inhalation verschiedener Atemgase. Eine solche Bestimmung erfordert ein möglichst hohes SNR der Perfusionsbilder. Aus diesem Grunde wurden in den implementierten Sequenzen einige Maßnahmen ergriffen, um eine möglichst hohe Signalausbeute und geringes Rauschen zu erreichen.

In Abb. 3.5 ist das Schema der FAIR-Sequenz gezeigt, wie sie auf dem Tomographen implementiert wurde. Prinzipiell handelt es sich dabei um zwei Aufnahmeblöcke, mit globaler und selektiver Magnetisierungspräparation.

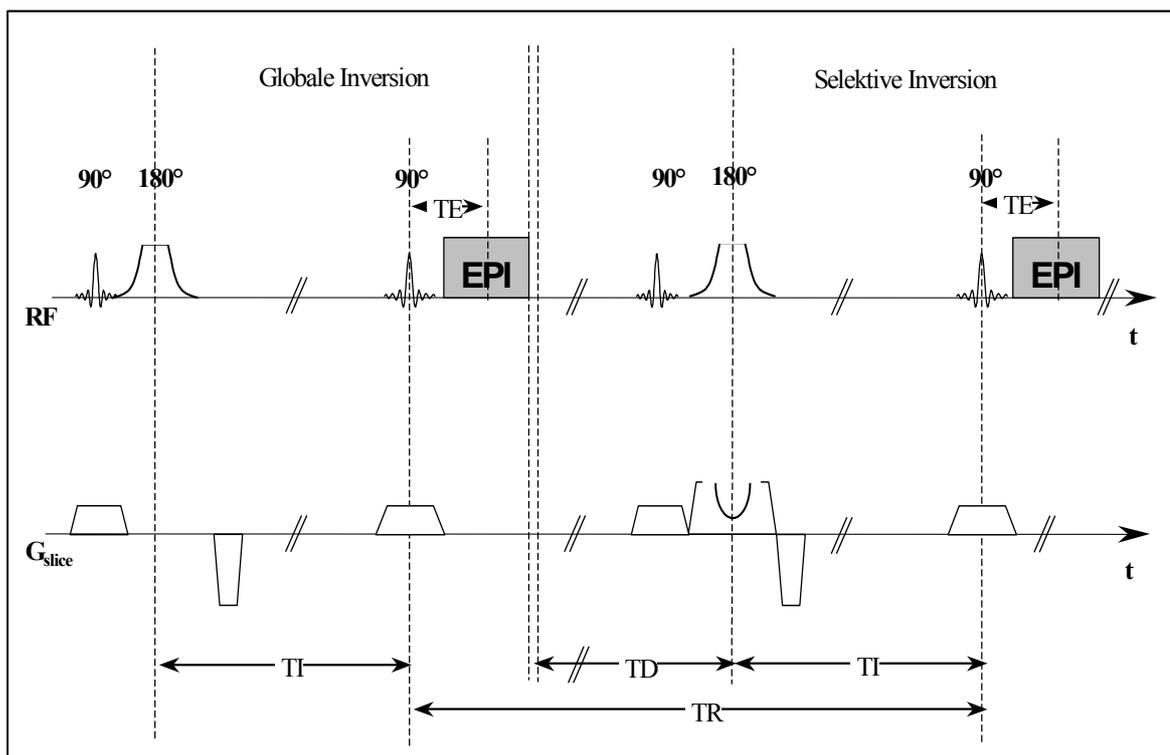


Abb. 3.5 Sequenzschema der entwickelten FAIR-Sequenzen

Die Datenakquisition besteht aus der Aufnahme zweier Bilder mit unterschiedlicher Magnetisierungspräparation. Zunächst wird eine globale Inversion durchgeführt (links) wobei die Magnetisierung zunächst invertiert und dann nach einer Zeit TI das Signal ausgelesen wird. Danach folgt eine selektive Inversion in der Ausleseschicht. Die Inversion erfolgt mit einem adiabatischen gradientenmodulierten Puls (C-FOCI), der sehr scharfe Schichtprofile liefert. Vor der Präparation der Magnetisierung wird zunächst eine schichtselektive Sättigung der Ausleseschicht durchgeführt.

Im Folgenden werden kurz die grundsätzlichen Eigenschaften der Messsequenz aufgezeigt. Zu Detailfragen der Sequenzimplementierung unter der Siemens-Entwicklungsumgebung IDEA sei auf [Bon02a] verwiesen.

Präparationsphase

Vorsättigung :

Zur Magnetisierungspräparation wird zunächst ein selektiver Vorsättiger in der Ausleseschicht gesendet. Die Magnetisierung wird dabei durch einen optimierten *sinc*-Puls ($t_p=2560\mu s$) in die Transversalebene gedreht und nachfolgend durch Spoilergradienten ($G_{spoil}=8mT/m$) in alle drei Raumrichtungen dephasiert¹. Der Puls kann in der Sequenzimplementierung optional zu- oder abgeschaltet werden. Durch Verwendung der Vorsättigung kann das Restsignal des statischen Gewebes im Differenzbild und damit das Bildrauschen reduziert werden.

Als zusätzlicher Effekt der Vorsättigung ergibt sich, dass das Signal des statischen Gewebes innerhalb der Ausleseschicht in jedem Fall einer Saturation-Recovery Kurve folgt. Da das gemittelte Signal aus globaler und selektiver Inversion ebenfalls einem Saturation-Recovery Verlauf folgt, kann durch Mittelung der globalen und selektiven Aufnahmen ein Mittelwertbild erzeugt werden, das näherungsweise nicht mehr flussgewichtet ist. Diese Bild wurde in der neurofunktionellen Bildgebung als BOLD-sensitives Bild eingesetzt [Won97], [Bux02]. In dieser Arbeit wird aber von dieser Möglichkeit kein Gebrauch gemacht.

Magnetisierungsinversion :

Die Magnetisierungsinversion erfolgt unmittelbar nach der Vorsättigung der Ausleseschicht durch einen globalen bzw. selektiven Inversionspuls². Hierzu wurden adiabatische C-FOCI Pulse [Ord96] implementiert³. Diese Klasse von Pulsen leitet sich aus den weit verbreiteten adiabatischen hyperbolischen Sekans-Pulsen [Tan97] ab, indem zusätzlich zur RF-Amplitude und Phase die Gradientenamplitude moduliert wird. Durch die Anhebung der Gradientenstärke in den Randbereichen des RF-Pulses, kann in diesem Bereich eine größere RF-Bandbreite verwendet werden, ohne dass sich die Maximalamplitude des Pulses ändert.

Dies ermöglicht im Vergleich zu hyperbolischen Sekans Pulsen erheblich schärfere Schichtprofile [Bon03a]. Dadurch kann die Dicke der Inversionsschicht besser an den Ausleseblock angepasst und Subtraktionsfehler bei der Berechnung der perfusionsgewichteten Bilder reduziert werden.

¹ Diese Spoiler sind aus Platzgründen in Abb. 3.5 nicht gezeichnet

² Die globale Inversion unterscheidet sich von der selektiven Inversion nur durch die fehlende Gradientenschaltung.

³ Das Akronym FOCI wurde von [Ord96] geprägt und bedeutet Frequency-Offset-Corrected-Inversion, wobei das „C“ die Form der Gradientenmodulation veranschaulichen soll. Andere Modulationsformen sind „T“ und „E“.

In den entwickelten Perfusionssequenzen wurden FOCI-Pulse mit folgenden Parametern implementiert : Pulsdauer : $t_p = 10,24$ ms, Bandbreite : $BW_{RF} = 2500$ Hz, Modulationsfaktor: $F^{MAX} = 8$. Details der Implementierung und die genaue Form der Gradientenmodulation können in [Bon03b] nachgelesen werden. Für grundsätzliche Fragen sei auf [Pay97] verwiesen.

Signalauslese

Zur Auslese des Signals wird eine schnelle single-shot GE-EPI-Technik verwendet. Diese Auslese hat den Vorteil, dass die Akquisition eines Bildes innerhalb von etwa 100ms möglich ist, so dass die Magnetisierung während der Auslese nur wenig Zeit hat zu relaxieren. Durch die schnelle Datenaufnahme sind auch Mehrschichtaufnahmen von bis zu 6 perfusionsgewichteten Bildern möglich. Vor der Anregung zur Signalauslese (dritter Puls in Abb. 3.5) wird ein frequenzverschobener Puls zur Fettsättigung gesendet (nicht gezeigt). Die Auslesebandbreite ist vom Benutzer im Bereich 750Hz-2500Hz frei wählbar.

Verwendete Sequenzparameter

Die in Abschnitt 4.1 vorgestellten Messungen verwenden Parameter, die in Vorexperimenten optimiert wurden. Diese Sequenzparameter sind in Tab. 3.2 zusammengestellt.

Tab. 3.2 Sequenzparameter der FAIR-Sequenz

	Sequenzparameter der FAIR Sequenz
FOV	220 x 220
Matrix	128 x 128
Auflösung	1,7 x 1,7 mm
Schichtdicke	8 mm
TR	3000 ms
TE	30,5 ms
TI	1200 ms
Inversionsschichtdicke	40 mm
Auslesebandbreite (EPI)	1260 Hz
Anzahl Akquisitionen	45
Messzeit je Mittelung	4:03 min

3.1.3.2 Implementierung einer kombinierten Perfusions/BOLD Doppelsequenz

Die Trennung der Sauerstoffsättigung von der Perfusion werden bei Verwendung der oben beschriebenen FAIR-Sequenz zwei unabhängige Messungen benötigt. Um dies zu reduzieren wurde eine Doppelsequenz entwickelt, die eine FAIR-Technik mit einer zweiten Bildakquisition mit unabhängig wählbarer Echozeit kombiniert. Der schematische Sequenzaufbau ist in Abb. 3.6 gezeigt. Wie im FAIR-Schema wird zunächst eine Akquisition mit globaler Inversion aufgenommen, bei der die Echozeit zur Vermeidung eines BOLD-Effektes im Perfusionssignal möglichst kurz gewählt wird. Nach einer vom Benutzer wählbaren Repetitionszeit wird ein zweites Echo BOLD-gewichtetes Echo mit einer Echozeit im Bereich der T_2^* -Zeit des Gewebes aufgenommen.

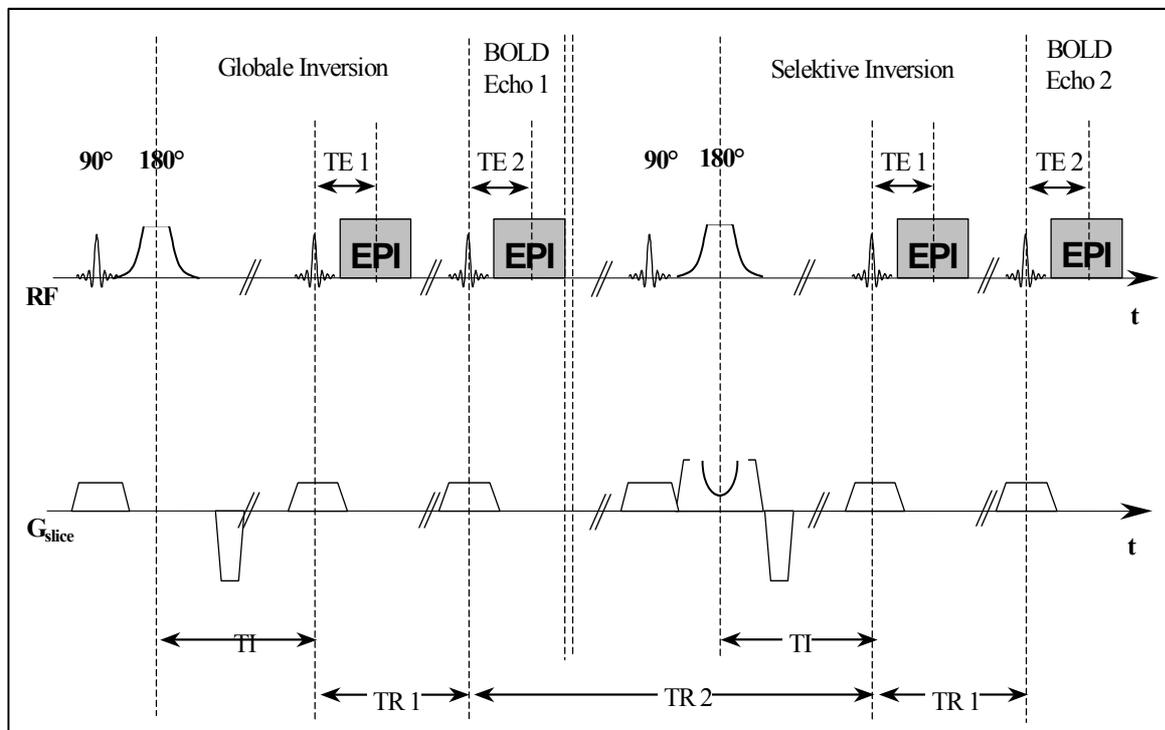


Abb. 3.6 Sequenzschema der entwickelten, kombinierten FAIR/BOLD-Sequenzen

Die Datenaufnahme ist gegenüber dem FAIR-Schema in Abb. 3.5 durch zwei zusätzliche Akquisitionen ergänzt. Diese Aufnahmen dienen der Akquisition stark T_2^* -gewichteter Bilder für die Messung des BOLD-Signalanstieges. Die Echozeiten der Einzelakquisitionen lassen sich unabhängig wählen, so dass eine Optimierung der Datenaufnahme jeweils auf die Perfusionmessung und auf die BOLD-Messungen erfolgen kann. Durch die zusätzliche Aufnahme eines zweiten Echos erhöht sich die Aufnahmezeit im wesentlichen um $2 \times \text{TR} 1$.

In Abb. 3.7 ist exemplarisch eine Bildakquisition gezeigt, wie sie am Tomographen rekonstruiert wird. Durch Subtraktion globaler und selektiver Inversion (a und b) wird das perfusionsgewichtete Bild erzeugt. Die BOLD-gewichteten Bilder ($\text{TE}=60\text{ms}$) werden jeweils nach den Inversionsphasen aufgenommen.

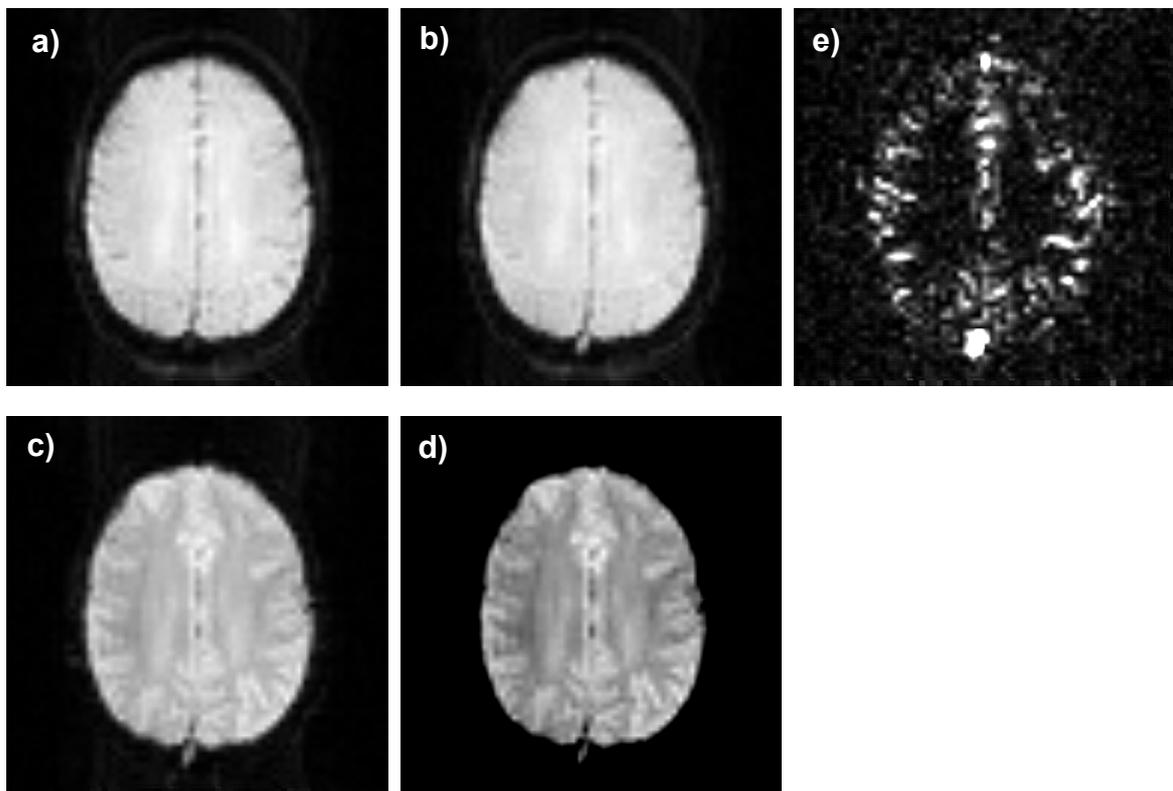


Abb. 3.7 Perfusions- und T_2^* -gewichtete Messung mit der kombinierten FAIR/BOLD-Sequenz

Zur Akquisition wurden folgende Sequenzparameter verwendet : $TI=1200ms$, $TR_1=TR_2=2000ms$, $FOV=220 \times 220 \text{ mm}^2$, 64×64 Matrix a) Globales Inversionsbild mit $TE=30ms$, b) Selektives Inversionsbild bei $30ms$, c) Erstes T_2^* -BILD $TE=60ms$, d) Zweites T_2^* -Bild $TE=60ms$, e) Perfusionsgewichtetes Differenzbild

3.2 Absolute Oxygenierungsbestimmung

Dieser Abschnitt beschreibt eine Methode zur absoluten Bestimmung der Sauerstoffextraktion des Gewebes aus dem Blut. Dabei wird ausgenutzt, dass venöse Gefäße in Abhängigkeit von ihrer Sauerstoffsättigung Suszeptibilitätsprünge im Gewebe hervorrufen. Die daraus resultierende Magnetfeldverteilung im Voxel führt nach Gleichung (2.28) zu einer Beschleunigung der Signalrelaxation. Durch die Messung dieses Signalzerfalls können somit prinzipiell Rückschlüsse auf die Magnetfeldinhomogenitäten im Voxel gezogen werden.

Sind die dieser Verteilung zugrundeliegenden Suszeptibilitätsdifferenzen bekannt, so kann über die magnetischen Eigenschaften von Hämoglobin (vgl. Abschnitt 2.3.3) auf die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes und damit auf die vom Gewebe extrahierte Sauerstoffmenge geschlossen werden (Glg. (2.60)).

In diesem Abschnitt wird zunächst ein Modell vorgestellt, das durch Annahme einer konkreten Gewebestruktur einen direkten Zusammenhang zwischen der mittleren Suszeptibilität venöser Gefäße und der Signalrelaxation herstellt. Es werden dann Messsequenzen beschrieben, die in dieser Arbeit entwickelt wurden, um den Signalzerfall orts aufgelöst abzutasten und Auswertetechniken zur Berechnung der mittleren Suszeptibilitätsdifferenz und Sauerstoffextraktion aus den daraus erhaltenen Messdaten vorgestellt. Die Bedeutung makroskopischer Feldinhomogenitäten als Störfaktor für die Messung und Möglichkeiten der Korrektur werden ebenfalls in diesem Abschnitt beschrieben. Am Ende des Kapitels wird dann ein Messphantom vorgestellt, das im Rahmen dieser Arbeit gebaut wurde, um die vorgestellten Techniken im *in-vitro* Experiment zu untersuchen.

3.2.1 Modelle der magnetischen Struktur des Gewebes

Das im Folgenden beschriebene einfache Gewebemodell wurde von Yablonskiy [Yab94] vorgeschlagen und beschreibt das Gewebe als homogenes Medium der Suszeptibilität χ_G in dem unendlich langgestreckte Zylinder mit der homogenen Suszeptibilität χ_c verteilt sind. Die Kapillaren liegen im Medium mit zufälligen Radien und Orientierungen mit einem festen relativen Volumenanteil λ vor.

Dieses Modell erlaubt die näherungsweise analytische Lösung des Integrals (2.28) für zwei asymptotische Fälle, die das Signalverhalten für kurze bzw. lange Zeiten nach Experimentbeginn beschreiben. Im Falle langer Zeiten kann eine Beziehung zwischen der reversiblen Relaxationsrate R_2' , der mittleren Suszeptibilitätsdifferenz $\Delta\chi$ und dem relativen Blutvolumenanteil λ hergestellt werden, die zur Berechnung von $\Delta\chi$ genutzt werden kann.

Im Folgenden werden die Grundzüge der Lösung von (2.28) und die wichtigsten daraus resultierenden Ergebnisse kurz zusammengestellt. Die Details der Herleitung und des Modells können in [Yab94] nachgelesen werden.

3.2.1.1 Einzelgefäß in homogenem Gewebe

Als Modell für eine einzelne Kapillare im Gewebe wird ein homogener, unendlich langer Zylinder mit einer Suszeptibilitätsdifferenz $\Delta\chi$ gegenüber dem umgebenden Medium angenommen. Dieser erzeugt eine Magnetfeldverteilung, die von seinem Winkel θ zum Grundmagnetfeld B_0 und seinem Radius R_c abhängt.

Definiert man ein kartesisches Koordinatensystem x', y', z' , das – wie in Abb. 3.8 gezeigt – fest mit diesem Zylinder verbunden ist (y' sei parallel zur Zylinderachse), so kann die erzeugte Magnetfeldverteilung im Zylindersystem berechnet werden. Im Grenzwert sehr kleiner Differenzen¹ $\Delta\chi$ ergibt sich für die Feldverteilungen innerhalb und außerhalb des Zylinders :

$$B_{zyl}^{out}(x', z') = B_{eq} \cdot \frac{R_c^2}{x'^2 + z'^2} \cdot \frac{z'^2 - x'^2}{x'^2 + z'^2} \quad \text{für } r = x'^2 + z'^2 \geq R_c \quad (3.14)$$

$$B_{zyl}^{in} = 2\pi \cdot \Delta\chi \cdot B_0 \cdot (1 + \cos^2 \theta) \quad \text{für } r = x'^2 + z'^2 < R_c$$

B_{eq} bezeichnet das sogenannte Äquatorialfeld, also das Feld des Zylinders, das auf seiner Oberfläche ($x'^2 + z'^2 = R_c$) bei $x'=0$ vorhanden ist. Diese charakteristische Größe hängt von der Orientierung des Zylinders relativ zum Magnetfeld B_0 und von $\Delta\chi$ ab :

$$B_{eq} = 2\pi \cdot \Delta\chi \cdot B_0 \cdot \sin^2 \theta \quad (\Rightarrow \quad \delta\omega_c = \gamma \cdot B_{eq}) \quad (3.15)$$

$\delta\omega_c$ bezeichnet den sogenannten charakteristischen Frequenzshift, der in der NMR-Literatur häufig anstelle des äquatorialen Magnetfeldes anzutreffen ist.

In Abb. 3.8 ist beispielhaft die Feldverteilung eines Zylinder mit $R_c = 25\mu\text{m}$ und $\theta = 90^\circ$ gegenüber dem B_0 -Feld dargestellt. Die Suszeptibilitätsdifferenz wurde mit $\Delta\chi = 0.5 \cdot 10^{-7}$ so gewählt, dass sie dem Wert für ein Blutgefäß mit der typischen Sauerstoffsättigung $Y = 55\%$ entspricht. Die Isokonturlinien zeigen jeweils eine Zunahme bzw. Abnahme des Feldes um $0.5 \cdot 10^{-7}$ T an.

¹ Im Falle von Blutgefäßen liegt diese Differenz in der Größenordnung $\Delta\chi \approx 1 \cdot 10^{-7}$ (cgs), so dass diese Bedingung erfüllt ist. $\Delta\chi$ in (3.14) versteht sich in cgs Einheiten

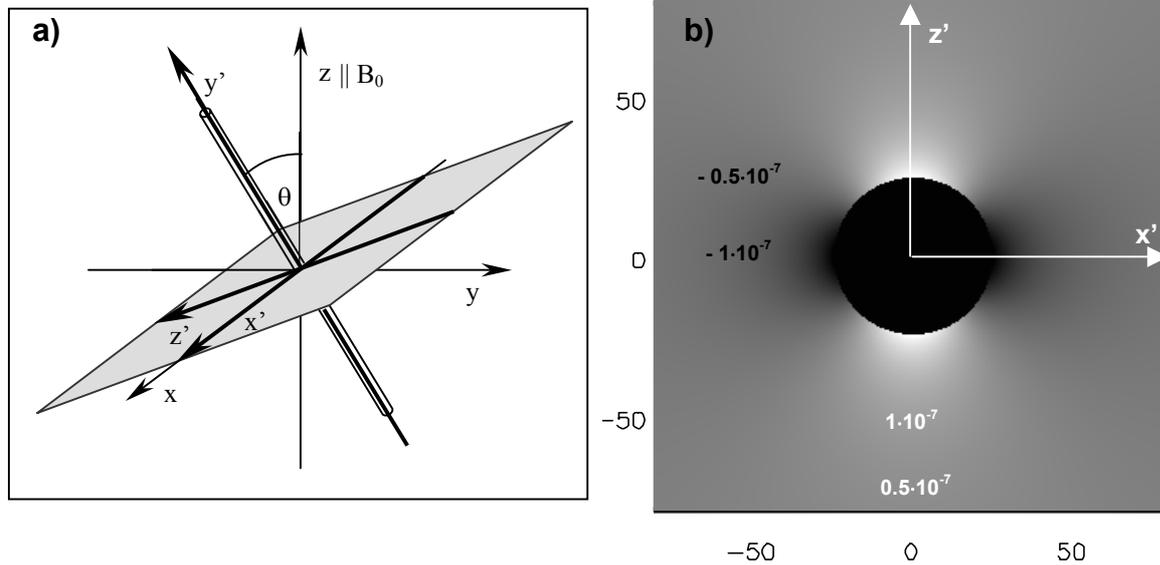


Abb. 3.8 Einzelzylinder im Magnetfeld : Zylinderkoordinatensystem und Feldverteilung

a) Definition des zylinderfesten Koordinatensystems, b) Feldverteilung eines Zylinders mit $\Delta\chi=0.5\cdot 10^{-7}$ senkrecht zu einem Magnetfeld von 1.5T.

Ein zylinderförmiges Einzelgefäß führt in einem Voxel durch seine induzierten Magnetfeldinhomogenitäten zu einer zusätzlichen Dephasierung der Magnetisierung. Diese ist abhängig von seinem Radius und von der Orientierung im Magnetfeld. Die Signalgleichung für die Dephasierung im Außenraum eines Zylinders, der sich am Ort r_{zyl} innerhalb des Voxels befindet, kann folgendermaßen geschrieben werden :

$$S(t, \vec{r}_{\text{zyl}}, R_c, \theta) \sim \int_{V-v} \exp(-i\gamma \cdot B_{\text{zyl}}^{\text{out}}(\vec{r} - \vec{r}_{\text{zyl}}, R_c, \theta) \cdot t) d\vec{r} \cdot \exp(-\frac{t}{T_2}) \quad (3.16)$$

Die Integration erfolgt dabei über das Volumen des Voxels V außerhalb des Kapillarvolumens v .

3.2.1.2 Statistisch verteilte Kapillaren in homogenem Gewebe

Das Hirngewebe kann in erster Näherung als eine Ansammlung von homogen verteilten zylinderförmigen Gefäßen mit statistischen Orientierungen und Radien modelliert werden [Duv81]. Ein solches Modell liefert durch die Mittelung über die Raumrichtungen eine analytische Lösung des Integrals (3.16), die an dieser Stelle beschrieben werden soll.

Für den Fall mehrerer Zylinder (Anzahl N) innerhalb eines Voxels ergibt sich das resultierende Feld an einem Punkt r durch die Superposition der Felder der Einzelgefäße :

$$B_s(\vec{r}) = \sum_{i=1}^N B_{\text{Zyl}}^i(\vec{r} - \vec{r}_i) \quad (3.17)$$

r_i ist dabei die Position des i -ten Zylinders und $r-r_i$ der Abstand von diesem Zylinder zu einem Punkt im Voxel.

Die Verteilungen der Orte, Winkel und Radien dieser Zylinder im Voxel können durch die Wahrscheinlichkeitsverteilungen $P_r(r_i)$, $P_\theta(\theta_i)$ und $P_R(R_c)$ beschrieben werden.

Im Falle einer zufälligen und unabhängigen Verteilung der Zylinderpositionen im Volumen des Voxels nimmt die Verteilungsfunktion $P_r(r_i)$ folgende Form an :

$$P_r(\vec{r}_i) \cdot d\vec{r}_i = \frac{d\vec{r}_i}{V - v_i} \quad (3.18)$$

Die Wahrscheinlichkeit, ein Teilchen im Volumen dr_i zu finden, ist also antiproportional zum Volumen des Voxels V , das um das von Zylinder selbst besetzte Volumen v_i reduziert wurde, d.h. sie ist im gesamten Volumen gleich groß.

Die Verteilungsfunktion der Winkel θ kann unter der Voraussetzung beliebiger, unabhängiger Richtungen gegenüber dem Magnetfeld folgendermaßen geschrieben werden :

$$P_\theta(\theta_i) \cdot d\theta_i = \frac{\sin\theta_i}{2} d\theta_i \quad (3.19)$$

Mit Hilfe dieser Verteilungen kann das Signal eines Einzelzylinders (vgl. Glg. (3.16)) über das Voxel gemittelt werden, so dass die Abhängigkeiten der Signalgleichung von r_i , R_c , und θ eliminiert werden können :

$$\bar{S}(t) \sim \left\langle \left\langle \left\langle S(t, \vec{r}_i, R_c, \theta) \right\rangle_{r_i} \right\rangle_R \right\rangle_\theta \quad (3.20)$$

$$\bar{S}(t) \sim \int d\theta \cdot P_\theta(\theta) \int dR \cdot P_R(R_c) \int d\vec{r}_i \cdot P_r(\vec{r}_i) \int_{\text{voxel}} \exp(-i\gamma \cdot B_{\text{Zyl}}^i(\vec{r} - \vec{r}_i, R_c, \theta) \cdot t) d\vec{r} \cdot \exp\left(-\frac{t}{T_2}\right)$$

Die explizite Kenntnis der Verteilungsfunktion der Radien $P_R(R_c)$ ist bei der Lösung dieses Integrals nicht erforderlich, da das Ergebnis unabhängig von dieser Verteilung ist [Yab94]. Solange also die Grundvoraussetzung vieler Kapillaren und unbeweglicher Spins im Voxel erfüllt ist, ist nach diesem Modell der Signalzerfall unabhängig vom Kapillarradius.

Durch die Ausführung aller Mittelungen ergibt sich aus Gleichung (3.20) im Grenzwert sehr vieler Gefäße ($N \rightarrow \infty$) bei konstantem Volumeneanteil λ im Voxel ein exponentielles Zeitverhalten des Signals :

$$S(t) = c \cdot (1 - \lambda) \cdot \exp(-\lambda \cdot f_c(\delta\bar{\omega} \cdot t)) \cdot \exp(-R_2 \cdot t) \quad (3.21)$$

Die Funktion f_c ist dabei durch folgendes Integral gegeben :

$$f_c(x) = \frac{1}{3} \cdot \int_0^1 du \cdot (2+u) \cdot \sqrt{1-u} \cdot \frac{1 - J_0\left(\frac{3}{2}u \cdot x\right)}{u^2} \quad (3.22)$$

Darin bezeichnet $J_0(x)$ die Besselfunktion 0-ter Ordnung.

Das Argument von f_c in (3.21) wird durch den mittleren charakteristische Frequenzshift $\overline{\delta\omega}_c$ des Zylindersystems bestimmt¹ :

$$\overline{\delta\omega} = \gamma \cdot \frac{4}{3} \pi \cdot \Delta\chi \cdot B_0 \quad (3.23)$$

Durch Auftragung der Funktion f_c gegen ihr Argument x können zwei asymptotische Fälle mit charakteristischem Verlauf für kleine bzw. große Argumente unterschieden werden² :

$$\begin{aligned} f_c(x) &\approx 0.3 \cdot x^2 && \text{für } x \leq 1.5 \\ f_c(x) &\approx 1 - x && \text{für } x \geq 1.5 \end{aligned} \quad (3.24)$$

Damit ergibt sich aus (3.21) das Signalverhalten für *kurze Zeiten* :

$$S_{short}(t) = c \cdot (1 - \lambda) \cdot \exp\left(-0.3 \cdot \lambda \cdot (\overline{\delta\omega} \cdot t)^2\right) \cdot \exp(-R_2 \cdot t) \quad (3.25)$$

$$\text{für } \overline{\delta\omega} \cdot t \leq 1.5 \quad (3.26)$$

und für *lange Zeiten* :

$$S_{long}(t) = c \cdot (1 - \lambda) \cdot \exp(\lambda) \cdot \exp(-\lambda \cdot \overline{\delta\omega} \cdot t) \cdot \exp(-R_2 \cdot t) \quad (3.27)$$

$$\text{für } \overline{\delta\omega} \cdot t \geq 1.5 \quad (3.28)$$

Ein Vergleich dieser asymptotischen Darstellungen mit den in Abschnitt 2.1.7.2 eingeführten Magnetfeldverteilungen macht deutlich, dass der von diesem Zylindermodell vorhergesagte Signalverlauf im Fall *kurzer Zeiten* demjenigen einer *gaussförmigen Zustandsdichte* entspricht. Für *lange Zeiten* ergibt sich dagegen ein Signalzerfall aufgrund einer *lorenzförmigen Zustandsdichte*.

Für den Signalverlauf im asymptotischen Fall langer Zeiten ergibt sich durch Identifikation von Gleichung (3.27) mit (2.34) folgende Beziehung für die reversible Relaxationsrate :

¹ Diese Größe resultiert aus dem charakteristischen Frequenzshift eines einzelnen Zylinders (Glg. (3.15)) durch Mittelung über θ mit der Verteilungsfunktion (3.19)

² Diese asymptotischen Verläufe haben eine relativ scharfen Übergang bei einem Argument $x \approx 1.5$

$$R_2' = \lambda \cdot \delta\bar{\omega} = \frac{4}{3}\pi \cdot \lambda \cdot \Delta\chi \cdot B_0 \quad (3.29)$$

Gleichung (3.29) stellt eine Beziehung zwischen der reversiblen Relaxationsrate R_2' und der mittleren Suszeptibilitätsdifferenz $\Delta\chi$ im Voxel her. Dies wird im Folgenden genutzt, um $\Delta\chi$ und damit die Sauerstoffextraktion des Gewebes zu bestimmen.

3.2.2 Kombinierte Gradientenecho/Spinechosequenzen

Nachdem im letzten Abschnitt ein einfaches Gewebemodell beschrieben wurde, das eine Beziehung zwischen der Relaxationsrate R_2' und der Suszeptibilitätsdifferenz zwischen Blutgefäßen und umliegendem Gewebe herstellt, werden hier Pulssequenzen vorgestellt, die es erlauben, die Relaxationsrate R_2' experimentell zu bestimmen.

Diese Techniken beruhen auf einer Messung der Signalrelaxation in der Nähe eines Spinechos, die durch die magnetischen Einschlüsse erzeugt wird. Wie in Abschnitt 2.1.9 dargestellt wurde, beeinflusst die Relaxationsrate R_2' direkt den Signalverlauf vor und nach einem Spinecho, so dass durch eine Abtastung dieses Verlaufs die Relaxationsrate quantitativ bestimmt werden kann¹.

Die Signalabtastung erfolgt bei den hier entwickelten Sequenzen durch die Aufnahme einer Serie von Gradientenechos, die vor und nach einem Spinecho platziert sind². Der prinzipielle Aufbau und der Zeitablauf der entwickelten Messequenzen ist in Abb. 3.9 dargestellt.

Nach der Auslenkung der Magnetisierung in die Transversalebene wird für jede k-Raum-Zeile zunächst zum Zeitpunkt $TE_{SE}/2$ ein 180° -Puls gesendet und somit ein Spinecho zur Zeit TE_{SE} erzeugt. Nach dem Refokussierungspuls wird eine Serie von Gradienten in Ausleserichtung geschaltet, um einen Gradientenechozug zu erzeugen. Jedes zweite Echo dieses Zuges wird durch die Schaltung eines ADC während der gesamten „Flatop“-Zeit des Gradienten ausgelesen. Insgesamt werden so N Echos akquiriert, wobei $n_{<SE}$ Echos vor dem Spinecho aufgenommen werden. Der Echoabstand zwischen zwei benachbarten Datenaufnahmen GE_i und GE_{i+1} wird hier mit ΔTE_i bezeichnet.

Die Amplituden der Gradientenechos werden sowohl von der Relaxation durch Inhomogenitäten (R_2') als auch von der Spin-Spin Relaxation (R_2) beeinflusst. Zum Zeitpunkt des Spinechos werden dagegen alle reversiblen Komponenten des Signalzerfalls refokussiert, so dass die Spinechoamplitude nur von der R_2 -Relaxation abhängt (vgl. Abschnitt 2.1.7 und 2.1.8).

¹ Die Auswertetechniken werden in Abschnitt 3.2.3 beschrieben

² Die Idee zur Messung der R_2' -Raten durch Aufnahme eines Gradientenechozuges innerhalb einer Spinechosequenz geht auf [Ma96] zurück. Die Autoren verwenden aber ein anderes Abtastschema.

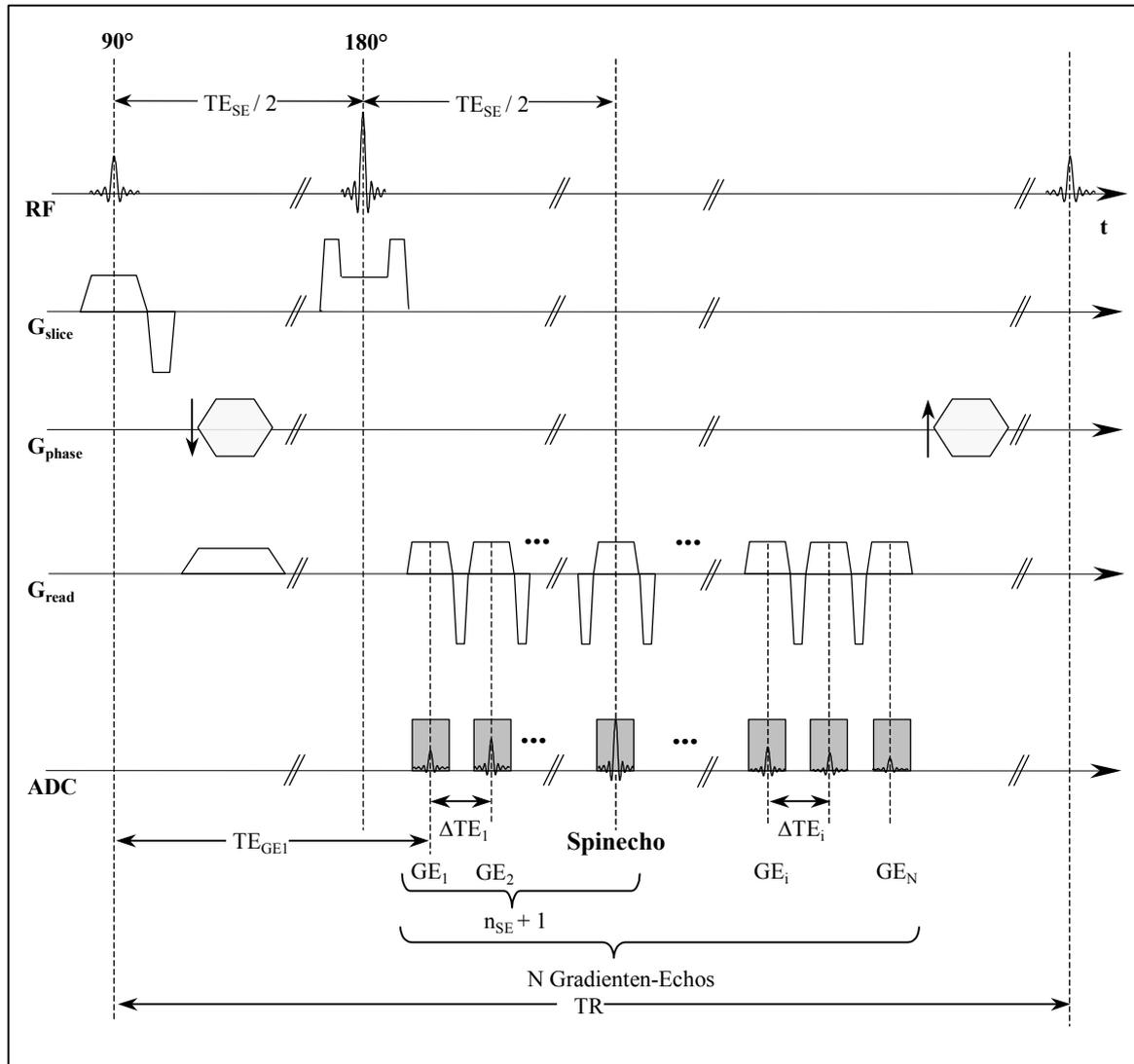


Abb. 3.9 Sequenzschema der entwickelten, kombinierten Gradienten/Spinechosequenzen

Die Magnetisierung wird zunächst schichtselektiv ausgelenkt und phasenkodiert. Durch den 180° -Puls wird zum Zeitpunkt TE_{SE} ein Spinecho erzeugt. Der Signalverlauf wird vor und nach dem Spinecho durch die Aufnahme von N Gradientenechos GE_i mit einer Zeitauflösung ΔTE_i abgetastet. Das Spinecho tritt beim Gradientenecho $n_{SE}+1$ auf. Der Echozug entsteht durch die Schaltung einer Serie von Gradienten in Ausleserichtung G_{read} . Zur Vermeidung von Artefakten wird das Signal nur in einer k -Raum-Richtung ausgelesen und zwischen zwei ADC Schaltungen durch starke Gradienten refokussiert.

3.2.2.1 Technische Realisierung der entwickelten Sequenzen

Die Sequenzen wurden in einer C++-basierten Entwicklungsumgebung („IDEA“, Siemens, Erlangen) auf dem im Anhang B beschriebenen System programmiert [Sie02]. Es wurden dabei 4 Varianten des prinzipiellen Sequenzschemas Abb. 3.9 mit jeweils $N=21$ bzw. $N=25$ Echos im Gradientenzug implementiert.

Diese sind am Ende dieses Abschnittes einschließlich der jeweiligen technischen Limitationen in einer Tabelle zusammengefasst.

Die Sequenz wurde mit einer variablen Sequenzarchitektur und offener Benutzerschnittstelle implementiert, so dass der Benutzer die Sequenz am Tomographen auf den entsprechenden Anwendungsbereich anpassen kann, ohne dass ein nachträglicher Eingriff in die Sequenzarchitektur nötig ist. In der Benutzerschnittstelle existieren z.B. folgende Möglichkeiten :

- Der Zeitpunkt des Auftretens jedes Gradientenechos TE_{GE} kann im Rahmen der unten diskutierten physikalisch/technischen Limitationen frei gewählt werden.
- Der Zeitpunkt des Auftretens des Spinechos TE_{SE} innerhalb des Gradientenechozuges kann frei einstellbar. Es ist damit möglich den Signalverlauf symmetrisch oder auch stark asymmetrisch um das Spinecho abzutasten.
- Die Bandbreite der Sequenz ist wählbar, so dass die Sequenz vom Benutzer nachträglich auf maximales SNR oder auf hohe Geschwindigkeit optimiert werden kann.

Die hier aufgezeigten Möglichkeiten der Parameterwahl unterliegen allerdings generellen physikalisch technischen Limitationen. In den folgenden Abschnitten werden einige spezielle Details der Implementierung besprochen, wobei auch diese Limitationen dargestellt werden.

Refokussierung der Magnetisierung und z-Spoiling

Die Refokussierung der Magnetisierung wurde mit einem vom Hersteller zur Verfügung gestellten optimierten, auf sinc-Funktionen basierenden Kompositpuls realisiert [Sie02]. Trotz der Optimierung erreicht dieser Puls allerdings keine exakte 180° Inversion, sondern nur einen Winkel $\beta < 180^\circ$.

Die unvollständige Refokussierung hat zur Folge, dass im Signalverlauf zwischen Refokussierungspuls und Spinecho die beiden Relaxationskomponenten R_2^* und R_2^{up} (zur Definition dieser Größen vgl. Abschnitt 2.1.9) mischen [Ma96] :

$$S^\beta(t) \sim (1 - \cos \beta) \cdot \exp(-R_2^{up} \cdot t) + (1 + \cos \beta) \cdot \exp(-R_2^* \cdot t) \quad (3.30)$$

Für die Quantifizierung des Parameters R_2' (vgl. Abschnitt 3.2.3) ist es aber unbedingt erforderlich, eine exakte Trennung beider Komponenten zu erreichen, um eine Verfälschung der gemessenen R_2' -Relaxation zu vermeiden.

Es werden daher in den entwickelten Sequenzen vor und nach dem 180°-Refokussierungspuls symmetrische Spoilergradienten ($G_{\text{spoil}}=8\text{mT/m}$, $t_{\text{spoil}} = 5\text{ms}$) in Schichtselektionsrichtung eingeführt, um die R_2^* -Komponente vor dem Spinecho zu dephasieren (vgl. Abb. 3.9).

Implementierung der Datenaufnahme : Monodirektionale Auslese

Bei einer Signalauslese in beide k-Raum Richtungen, kann es durch unerwünschte konstante Untergrundgradienten zu einem alternierenden Shift der aufgenommenen Gradientenechos im k-Raum kommen [Haa99]. Dies erzeugt unterschiedliche Bildverzerrungen für ungerade und gerade Echos und beeinflusst damit ebenfalls die Quantifizierung der Relaxationsrate.

Um dies zu vermeiden, wird in den entwickelten Sequenzen eine monodirektionale Signalabtastung verwendet. Es werden - wie in Abb. 3.9 angedeutet - zwischen zwei Ausleseperioden starke Gradienten geschaltet, um das Signal zu rephasieren. Diese Rephasierungsgradienten wurden so optimiert, dass sie die gesamte Gradientenleistung des Systems ausnutzen. Dabei wurden alle Schaltzeiten für die Gradientenrampen (d.h. für Rephasierungs- und Auslesegradienten) gleich lang gewählt : $t_{\text{ramp}} = G_{\text{max}} / \text{SlewRate}$. Die technische Limitation für die maximal erreichbare Gradientenstärke ist beim gegebenen System $G_{\text{max}}=30\text{mT/m}$ bei einer Rampenschaltrate $\text{SlewRate}=100\text{T/m/s}$.

Für den minimalen Abstand zwischen zwei benachbarten Echos mit Datenaufnahme (ΔTE_{min}) kann unter o.g. Voraussetzungen bei monodirektionaler Datenauslese folgende Gleichung hergeleitet werden (vgl. Anhang A):

$$\Delta TE_{\text{min}} = t_{\text{ADC}} \cdot \left(1 + \frac{G_{\text{read}}}{G_{\text{max}}} \right) + \frac{3G_{\text{max}} + G_{\text{read}}}{\text{SlewRate}} \quad (3.31)$$

Hier ist t_{ADC} die Schaltzeit des ADC (=Auslesezeit), G_{max} die maximal mögliche Gradientenstärke des Systems und G_{read} die Stärke des Auslesegradienten.

Gegenüber einer bidirektionalen Auslese mit $\Delta TE_{\text{min}}^{\text{bidir}} = t_{\text{ADC}} + 2G_{\text{read}} / \text{SlewRate}$ verlängert sich der minimal mögliche Echoabstand also im wesentlichen um einen Faktor $G_{\text{read}}/G_{\text{max}}$ und die zusätzliche Zeit für die Schaltung der Rampen.

Durch Ersetzung der Auslesezeit und der Gradientenstärke durch Parameter, die direkt in der Benutzerschnittstelle der Sequenz vom Sequenzbenutzer eingestellt werden können, ergibt sich daraus die für praktische Zwecke besser geeignete Beziehung (vgl. Anhang A) :

$$\Delta TE_{\text{min}} = \frac{1}{BW_{\text{pix}}} + \frac{1}{\gamma \cdot \Delta x \cdot G_{\text{max}}} + \frac{3G_{\text{max}}}{\text{SlewRate}} + \frac{BW_{\text{pix}}}{\gamma \cdot \Delta x \cdot \text{SlewRate}} \quad (3.32)$$

Dabei sind BW_{pix} die eingestellte Auslesebandbreite pro Pixel in Hz und Δx die gewählte Auflösung in mm. Die Abhängigkeit der minimal möglichen Echozeit von der Auslesebandbreite pro Pixel ist in Abb. 3.10 für drei typische Auflösungen in Ausleserichtung dargestellt. Die gewählten Auflösungen

($\Delta x=3.4\text{mm}$, $\Delta x=1.7\text{mm}$, $\Delta x=0.85\text{mm}$) entsprechen jeweils einer 64×64 , 128×128 bzw. 256×256 Matrix bei einem für Messungen am Kopf typischen FOV von 220mm .

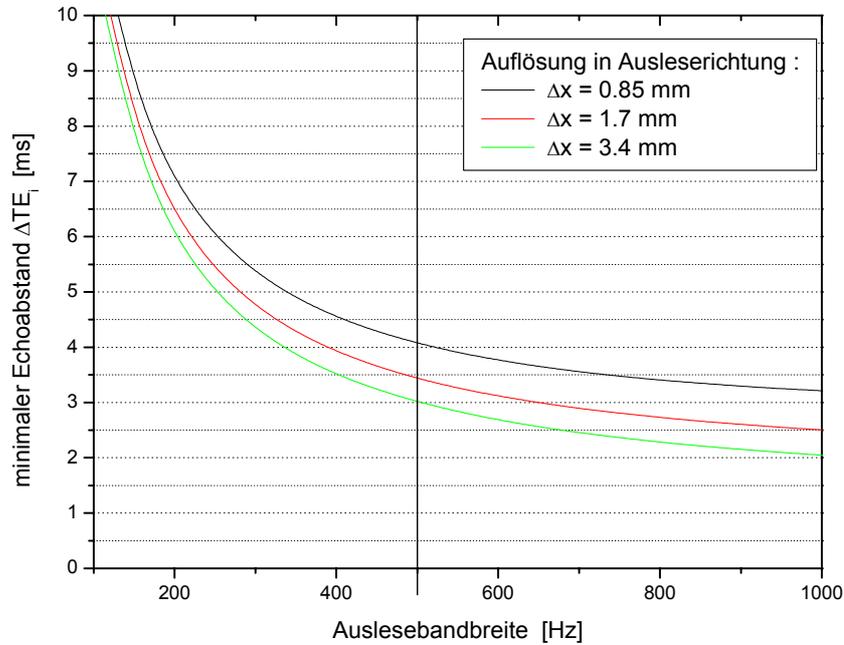


Abb. 3.10 Abhängigkeit der minimal möglichen Echozeit von der Auslesebandbreite

Die durch Gleichung (3.32) gegebene Beziehung ist für drei typische Auflösungen für Aufnahmen am Kopf gezeichnet. (schwarz: $\Delta x=0.85\text{mm}$, rot: $\Delta x=1.7\text{mm}$, grün: $\Delta x=3.4\text{mm}$) Die in dieser Arbeit durchgängig verwendete Bandbreite von 500Hz/Pixel ist durch eine vertikale Linie hervorgehoben.

Für eine mittlere Bandbreite von 500Hz/Pixel , wie sie bei den in dieser Arbeit vorgestellten Messungen durchgängig verwendet wird, ergibt sich für eine Aufnahme mit $\Delta x=1.7\text{mm}$ (128×128 Matrix, $\text{FOV}=220\text{mm}$) ein minimaler Abstand $\Delta TE_i=3.41\text{ms}$ zwischen zwei abgetasteten Echos.

Limitationen für die Anzahl der aufgenommenen Gradientenechos

Der minimale Echoabstand ΔTE_{\min} limitiert gleichzeitig die Anzahl der möglichen Echos vor dem Auftreten des Spinechos. Da die Anzahl der Abtastpunkte von dieser Zahl abhängt, wird die statistische Fehler und die Stabilität der Auswertung (vgl. Abschnitt 3.2.3) dadurch wesentlich beeinflusst.

Für die entwickelten Sequenzen genügt die Anzahl der Gradientenechos $n_{<SE}$ vor dem Spinecho bei äquidistanter Echoabtastung mit dem Echoabstand ΔTE folgender Ungleichung:

$$n_{<SE} \leq \frac{TE_{SE} - 2 \cdot t_{\text{spoil}} - t_{ADC} - t_{rf}}{2 \cdot \Delta TE} \quad (3.33)$$

Die maximale Anzahl der Echos $n_{<SE}^{\max}$ vor dem Spinecho ist demnach begrenzt durch die Spinechozeit TE_{SE} , die Gesamtdauer der z-Spoiler $t_{spoil}=5\text{ms}$, die Auslesezeit $t_{ADC}=1/BW_{pix}$ und die Dauer des 180° -Invertierungspulses $t_{rf}=2,56\text{ms}$.

Die entsprechenden Werte für $n_{<SE}^{\max}$ können in Abb. 3.11 für verschiedene Spinechozeiten TE_{SE} abgelesen werden. Die Abhängigkeit von dem in der Benutzerschnittstelle eingestellten Echoabstand ist in Abb. 3.11 a) dargestellt. Abb. 3.11 b) zeigt die entsprechende Darstellung für die Abhängigkeit von der eingestellten Bandbreite pro Pixel, die aus Gleichung (3.32) für eine Auflösung in Ausleserichtung von $\Delta x=1.7\text{mm}$ folgt.

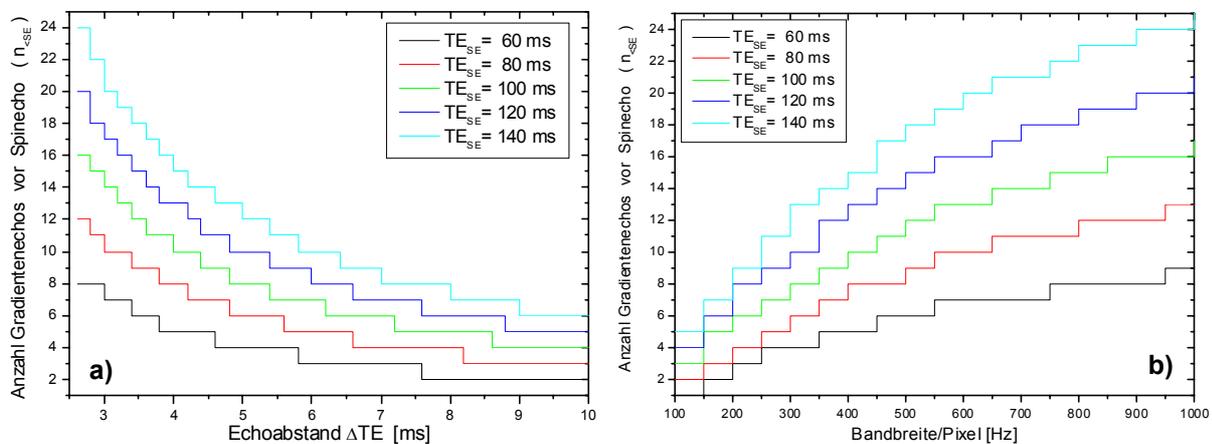


Abb. 3.11 Maximal mögliche Anzahl der Gradientenechos vor dem Spinecho in Abhängigkeit vom Echoabstand und von der Auslesebandbreite

a) Maximal mögliche Anzahl Gradientenechos vor dem Spinecho bei voreingestelltem Echoabstand b) Maximal mögliche Anzahl Gradientenechos vor dem Spinecho in Abhängigkeit von der Auslesebandbreite (bei einer Auflösung $\Delta x=1.7$ mm)

3.2.2.2 Sequenzvarianten zur Messung am Gehirn

Obwohl durch die variable Sequenzarchitektur prinzipiell alle Einstellungen vom Benutzer frei wählbar sind, wurden aus praktischen Gründen verschiedene Varianten der Sequenz mit voreingestellten Echozeiten implementiert, die speziell für die Verwendung im Gehirn angepasst sind. Dort sind Spin-Spin Relaxationszeiten von $T_2^{\text{gray}} \approx 101\text{ms}$ bzw. $T_2^{\text{white}} \approx 92\text{ms}$ zu erwarten, so dass die Echozeiten in diesem Zeitbereich ($TE_{SE} = 80\text{ms}, 100\text{ms}, 120\text{ms}$ und 140ms) voreingestellt wurden.

Eine Verwendung der Sequenzen in anderen Körperregionen erfordert unter Umständen eine Anpassung der Sequenz auf die T_2 -Zeiten des entsprechenden Organs. Für die Messung am Herzen

oder an der Niere liegen die Spin-Spin-Relaxationszeiten z.B. im Bereich $T_2 \approx 60\text{ms}$, so dass die Echozeit hier verkürzt werden sollte.

Für die implementierten Sequenzen wurden die Positionen der Gradientenechos so voreingestellt, dass das Signal symmetrisch um das Spinecho abgetastet wird, d.h. $n_{<SE} = n_{>SE}$ und der Abstand zwischen zwei Auslesen für alle Echos (ΔTE) konstant ist. Die Bandbreite wurde mit $BW_{pix}=500\text{Hz}$ vorgewählt. Tab. 3.4 zeigt eine Zusammenfassung der implementierten Sequenzvarianten mit der Gesamtzahl der Gradientenechos, voreingestellten Spinechozeiten, Zeiten des ersten Gradientenechos. In den letzten beiden Spalten geben jeweils die voreingestellten Positionen des Spinechos und den Abstand zweier Gradientenechos an.

Tab. 3.3 Zusammenfassung der entwickelten Sequenzvarianten der Gradientenecho/Spinechosequenz

Variante #	Anzahl GE	Position SE TE_{SE}	Position 1.GE TE_{GE1}	Gradientenechonummer des Spinechos	Echoabstand ΔTE
1	21	80 ms	50 ms	11. Grad.Echo	3.0 ms ^a
2	25	102 ms	60 ms	13. Grad.Echo	3.5 ms
3	25	118 ms	70 ms	13. Grad.Echo	4.0 ms
4	25	140 ms	80 ms	13. Grad.Echo	5.0 ms

^a Für diese Variante ist beim vorgegebenen Echoabstand und Bandbreite nur eine Aufnahme mit einer 64x64 Matrix (FOV=220mm) möglich (vgl. Abb. 3.10) (sonst ist die minimale Matrixgröße 128x128).

Die im experimentellen Teil (vgl. Abschnitt 4.2) vorgestellten Messungen wurden generell mit einer der oben angegebenen Sequenzvarianten durchgeführt. Im Folgenden wird auf diese Sequenzvarianten jeweils mit der Nummer der Variante (z.B. als „Sequenzvariante 2“) bezug genommen. Die verwendeten weiteren Sequenzparameter, sind in Tab. 3.4 zusammengefasst :

Tab. 3.4 Verwendete Messparameter für die Gradientenecho/Spinechosequenzen

	Phantommessungen	Probanden/Patientenmessungen
FOV	200 x 200	220 x 220
Matrix	128 x 128	128 x 128
Auflösung	1,6 x 1,6 mm	1,7 x 1,7 mm
Schichtdicke	8 mm	
TR	1000ms	
Bandbreite	500Hz	
Anzahl Akquisitionen	1-32 Mittelungen je nach Messung	
Messzeit je Mittelung	2:16 min	

3.2.3 Auswertetechniken zur Berechnung von Parameterkarten der Sauerstoffextraktion

Nachdem im letzten Abschnitt die technische Realisierung einer Sequenz zur Abtastung des Signalverlaufs um ein Spinecho beschrieben wurde, soll hier zunächst gezeigt werden, wie aus den daraus erhaltenen Daten die reversible Relaxationsrate R_2' eines Messobjekts und der relative Volumenanteil λ magnetischer Einschlüsse im Objekt bestimmt werden können. Die Bestimmung der Parameter erfolgt dabei durch eine Anpassung der in Abschnitt 3.2.1.2 dargestellten Ergebnisse für das Gewebemodell statistisch verteilter paramagnetischer Zylinder an die Messdaten. In den folgenden Abschnitten werden dazu zwei Anpassungsstrategien vorgestellt.

Aus den Parametern R_2' und λ kann dann nach dem Gewebemodell die mittlere Suszeptibilitätsdifferenz $\Delta\chi$ im Voxel und bei *in-vivo* Messungen die Sauerstoffextraktionsfraktion (*OEF*) aus dem Blut ermittelt werden. Die dazu nötigen Gleichungen werden am Ende dieses Abschnittes zusammengestellt.

Zur theoretischen Beschreibung des Messsignals der entwickelten Sequenzen werden die asymptotischen Ergebnisse (3.25) (vgl. Abschnitt 3.2.1.2) für den Fall des Signalverlaufs um ein Spinecho umgeschrieben. Wenn man die Zeit in diesen Gleichungen so umskaliert, dass sie um ein auftretendes Spinecho zentriert ist (d.h. $t=0$ am Spinecho), so ergibt sich eine Vorhersage für den asymptotischen Verlauf um das Spinecho [Yab98].

Das Signalverhalten in unmittelbarer Nähe des Spinechos wird dann analog zu Gleichung (3.25) folgendermaßen beschrieben :

$$S_{short}^{up}(t - TE_{SE}) = S_{short}^{down}(t - TE_{SE}) = S_{SE} \cdot \exp(-0.3 \cdot \lambda \cdot \delta\bar{\omega}^2 \cdot (t - TE_{SE})^2) \cdot \exp(-R_2 \cdot (t - TE_{SE})) \quad \text{für} \quad |t - TE_{SE}| < \frac{1.5}{\delta\bar{\omega}} \quad (3.34)$$

S_{short}^{up} ist dabei die Signalamplitude für kurze Zeiten *vor* dem Spinecho (*up*) und S_{short}^{down} das entsprechende Signal nach dem Spinecho (*down*). S_{SE} bezeichnet das zum Zeitpunkt des Spinechos gemessene Signal. Der Bereich in der Nähe des Spinechos wird im weiteren Text als „*Kurzzeitbereich*“ bezeichnet.

Für lange Zeiten vor und nach dem Spinecho gelten analog zu Abschnitt 3.2.1.2 einfache exponentielle Beziehungen :

$$S_{long}^{up}(t) = S_{SE} \cdot \exp(\lambda) \cdot \exp(-R_2^{up} \cdot (t - TE)) \quad \text{für} \quad t - TE_{SE} < -\frac{1.5}{\delta\bar{\omega}}$$

$$S_{long}^{down}(t) = S_{SE} \cdot \exp(\lambda) \cdot \exp(-R_2^{down} \cdot (t - TE)) \quad \text{für} \quad t - TE_{SE} > \frac{1.5}{\delta\bar{\omega}} \quad (3.35)$$

Die Konstanten R_2^{up} und R_2^{down} bezeichnen dabei die Relaxationsraten des Zerfalls *vor* (*up*) bzw. *nach* (*down*) dem Spinecho. Sie hängen mit der Spin-Spin Relaxationsrate und der reversiblen Relaxationsrate¹ in folgender Weise zusammen :

$$R_2^{up} = R_2 - R_2' \tag{3.36}$$

$$R_2^{down} \equiv R_2^* = R_2 + R_2'$$

Der Bereich mit exponentiellem Verhalten wird im Folgenden als „Langzeitbereich“ bezeichnet.

Zur Veranschaulichung des Model-Signalverlaufs im Kurz- und Langzeitbereich sind in Abb. 3.12 die aus Gleichungen (3.34) und (3.35) exemplarisch für eine der entwickelten Sequenzen (Variante 3 aus Tab. 3.3) berechneten Datenpunkte dargestellt. Dabei wurde $R_2' = 5\text{Hz}$ und $R_2 = 10\text{Hz} = 1/100\text{ms}$ und $\lambda=5\%$ angenommen². Die Punkte stellen die erwarteten Messwerte für 25 Gradientenechos dar, die im Abstand $\Delta\text{TE}=4\text{ms}$ ausgelesen werden. Die asymptotischen Verläufe sind in rot (Langzeitbereich) und grün (Kurzzeitbereich) abgegrenzt³. Auf der rechten Seite sind die logartmirten Daten dargestellt, die im Langzeitbereich einen linearen Verlauf zeigen.

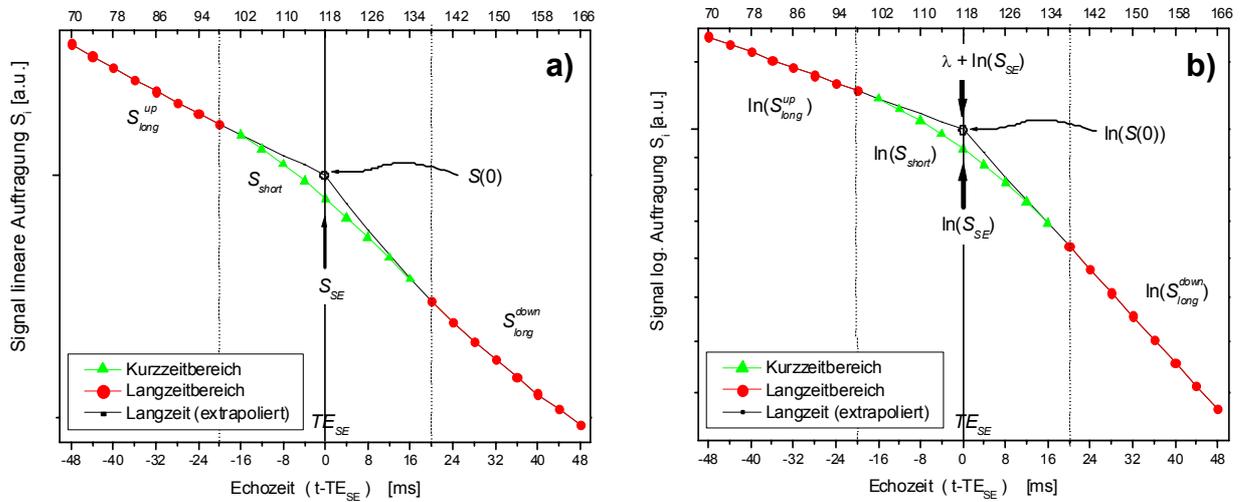


Abb. 3.12 Theoretisch erwarteter Signalverlauf für eine Gradientenecho/Spinecho Messung am Gehirn

a) Darstellung einer symmetrischen Abtastung von 25 Gradientenechos um ein Spinecho. Der Signalverlauf wurde für $T_2= 100\text{ms}$, $T_2'=200\text{ms}$, $\lambda=0.05$ berechnet. Die Sequenzparameter entsprechen der in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Sequenzvariante 3 mit einem Echoabstand $\Delta\text{TE}_{\text{GE}}=4\text{ms}$, Spinecho bei $\text{TE}_{\text{SE}}=118\text{ms}$. Grün : Kurzzeitbereich , rot : Langzeitbereich, schwarz : Extrapolation des Langzeitbereichs auf das Spinecho (relevant für die Auswertung (vgl. folgende Abschnitte)). b) Entsprechende Darstellung für die logarithmierten Daten : im Langzeitbereich zeigt der Verlauf eine lineare- im Kurzzeitbereich eine quadratische Zeitabhängigkeit.

¹ Zur Definition dieser Größen siehe Abschnitt 2.1.7.3

² Diese Werte entsprechen in etwa den Werten die im Gehirn zu erwarten sind.

³ Zur Abgrenzung der beiden asymptotischen Bereiche vgl. auch nächster Abschnitt

Abgrenzung zwischen den asymptotischen Signalverläufen

Die Gültigkeitsbereiche der asymptotischen Lösungen (3.34) und (3.35) hängen über $\delta\bar{\omega}$ vom Volumenanteil der Blutgefäße und damit von der konkreten Gewebestruktur ab. Da für die Datenauswertung die Kenntnis der Gültigkeitsbereiche wichtig ist, wird hier eine obere Grenze des Kurzzeitbereichs abgeschätzt. Die Grenze zwischen Kurz- und Langzeitbereich ist durch folgende Beziehung gegeben :

$$|t - TE|_{long}^{short} = \frac{1.5}{\delta\bar{\omega}} = \frac{1.5 \cdot \lambda}{R_2'} \quad (3.37)$$

Die Relaxationskonstante R_2' kann (mit $R_2' \approx R_2^* - R_2$) aus Literaturwerten für die Relaxationszeiten T_2^* und T_2 im Gehirn¹ abgeschätzt werden. Mit den typischen Werten $T_2^*(1.5T) \approx 70\text{ms}$, $T_2 \approx 100\text{ms}$ [Mey00] und einem Volumenanteil der Blutgefäße in der grauen Substanz von $\lambda \approx 5\%$ ergibt sich für die Grenze zwischen den asymptotischen Bereichen :

$$|t - TE_{SE}|_{long}^{short} \approx 17\text{ms} \quad (3.38)$$

Ein identischer Wert ergibt sich durch eine direkte Abschätzung von $\delta\bar{\omega}$ aus Gleichung (3.23) mit einer Suszeptibilitätsdifferenz zwischen Gefäßen und Gewebe² von $\Delta\chi = 0.5 \cdot 10^{-7}$. Diese theoriebasierte Abschätzung ist also sehr gut konsistent mit der semiempirischen Abschätzung.

Für die Messungen in dieser Arbeit werden aufgrund der Abschätzung alle Werte mit :

$$|t - TE_{SE}| > 20\text{ms} \quad (3.39)$$

dem Langzeitbereich zugerechnet. Für die entwickelten Sequenzvarianten (vgl. Tab. 3.3 und Tab. 3.4) resultieren daraus die in Tab. 3.5 aufgelisteten Werte für die jeweiligen Langzeit- und Kurzzeitbereiche :

Tab. 3.5 Aufteilung der Bereiche mit unterschiedlichem asymptotischen Signalverhalten (Kurz- und Langzeitbereich) für die entwickelten Sequenzvarianten

Variante #	TE _{SE} [ms]	Zeit vor / nach SE	Länge des Kurzzeitbereichs in [ms]	Abgetastete Echos im Kurzzeitbereich	Länge des Langzeitbereichs in [ms]	Abgetastete Echos im Langzeitbereich
1	80	30 ms	21 ms	7 Echos	9 ms	6 Echos
2	102	42 ms	21 ms	6 Echos	21 ms	7 Echos
3	118	48 ms	20 ms	5 Echos	28 ms	8 Echos
4	140	60 ms	20 ms	4 Echos	40 ms	9 Echos

¹ Die in dieser Arbeit gezeigten Messungen wurden ausschließlich am Gehirn durchgeführt.

² Dies entspricht der Suszeptibilitätsdifferenz eines Blutgefäßes mit einer typischen Blutsauerstoffsättigung von $Y=0.6$ und Hämatokrit 0.42.

3.2.3.1 Bestimmung von reversibler Relaxationsrate und relativem Volumenanteil

Durch eine Parameteranpassung der asymptotischen Signalgleichungen an die gemessenen Echozüge können die Parameter R_2' und λ simultan bestimmt werden. Im Folgenden werden dazu 2 Methoden vorgestellt, die im Rahmen dieser Arbeit als Auswertelgorithmen implementiert und untersucht wurden. Die erste Methode benutzt eine einfache lineare Regression an die logarithmischen Daten im Langzeitbereich, wobei die Bereiche vor und nach dem Spinecho unabhängig voneinander angepasst werden (vgl. [Yab98]). Als zweite Methode wird eine weiterentwickelte Fitprozedur vorgeschlagen, die die Daten im gesamten Bereich kombiniert fitet und damit eine stabilere Anpassung an die Daten und eine verbesserte Parameterbestimmung erlaubt.

Anpassung an die Daten im Langzeitbereich

Aus einer Logarithmierung des theoretischen Signalverlaufs (3.35) für den Langzeitbereich der Messung ergeben sich folgenden Geradengleichungen :

$$\begin{aligned} \ln(S_{up}(t - TE)) - \ln(S_{SE}) &= \lambda - R_2^{up} \cdot (t - TE) \\ \ln(S_{down}(t - TE)) - \ln(S_{SE}) &= \lambda - R_2^{down} \cdot (t - TE) \end{aligned} \quad (3.40)$$

Damit können durch zwei Geradenanpassungen an die logarithmierten Messdaten jeweils im Langzeitbereich vor und nach dem Spinecho :

$$\left\| \ln(S(TE_i - TE_{SE})) - (\lambda_{up,down} - R_2^{up,down} \cdot (TE_i - TE_{SE})) \right\|_{\chi^2} \rightarrow \min \quad (3.41)$$

die Konstanten λ_{up} und R_2^{up} bzw. λ_{down} , und R_2^{down} bestimmt werden. Diese Anpassungsstrategie wird im folgenden als „*unabhängige Anpassung*“ bezeichnet.

Der relative Volumenanteil der Einschlüsse kann aus den Achsenabschnitten der Fitgeraden am Spinecho $S_{up}(0)$, $S_{down}(0)$ (d.h. der linearen Extrapolation der Daten des Langzeitbereichs) und dem am Spinecho gemessenen Signal S_{SE} berechnet werden (vgl. auch Abb. 3.12). Er ergibt sich aus der Gleichung :

$$\lambda = \ln\left(\frac{S_{up}(0)}{S_{SE}}\right) = \ln\left(\frac{S_{down}(0)}{S_{SE}}\right) \quad (3.42)$$

Obwohl sich beide Fitgeraden nach der Vorhersage am Spinecho exakt schneiden sollten, ist dies bei den Messdaten aufgrund von Messfehlern nicht immer der Fall. Zur Ausmittlung dieser Fehler wird daher der relative Volumenanteil aus dem Mittelwert beider Geradenanpassungen bestimmt :

$$\lambda = \frac{1}{2}(\lambda_{up} + \lambda_{down}) \quad (3.43)$$

Die Ratenkonstanten R_2^{up} und R_2^{down} ergeben sich direkt aus der Steigung der jeweiligen Geradenanpassung. Aus der Definition (3.36) lassen sich dann die reversiblen und irreversiblen Relaxationsraten nach folgenden Beziehungen bestimmen :

$$\begin{aligned} R_2' &= \frac{1}{2}(R_2^{down} - R_2^{up}) \\ \text{bzw. } R_2 &= \frac{1}{2}(R_2^{down} + R_2^{up}) \end{aligned} \quad (3.44)$$

Kombinierte Anpassung an beide Äste des Langzeitbereichs

Der oben beschriebene Fit zweier unabhängiger Geraden an die linearisierten Daten hat den Nachteil, dass die Parameter λ_{up} und λ_{down} , bzw. R_2^{up} und R_2^{down} trotz ihrer Abhängigkeit völlig unabhängig voneinander betrachtet werden. Dadurch wird insbesondere λ redundant bestimmt. Für eine solche Anpassung wird also prinzipiell ein Parameter zuviel benötigt. Zudem bedarf es zur Bestimmung der Werte λ_{up} und λ_{down} einer echten Extrapolation der jeweiligen Äste vor und nach dem Spinecho auf $S_{up}(0)$ bzw. $S_{down}(0)$. Dies kann zu Instabilitäten in der Parameterbestimmung führen. Insbesondere wenn zur Korrektur makroskopischer Magnetfeldinhomogenitäten ein quadratischer Fit an die Daten durchgeführt werden soll (vgl. Abschnitt 3.2.3.3), können diese Instabilitäten die Datenauswertung erheblich beeinträchtigen.

An dieser Stelle wird daher eine verbesserte Methode vorgeschlagen, die das Problem der redundanten Parameterbestimmung und Extrapolationsinstabilitäten durch eine andere Minimierungsstrategie löst. Das vorgestellte Verfahren betrachtet beide Langzeitbereiche vor und nach dem Spinecho als zusammenhängend. Die beiden Gleichungen (3.35) werden zu diesem Zweck durch explizites Einsetzen von (3.36) und Betragsbildung für die R_2' -Zeitabhängigkeit kompakter geschrieben als :

$$\begin{aligned} S(t - TE_{SE}) &= S_{SE} \cdot \exp(\lambda) \cdot \exp((-R_2 \cdot (t - TE_{SE}))) \cdot \exp(-R_2' \cdot |t - TE_{SE}|) \\ &\text{für } |t - TE_{SE}| > 1.5 \cdot \delta\bar{\omega}^{-1} \end{aligned} \quad (3.45)$$

Der Betrag in der Zeitabhängigkeit von R_2' sorgt dabei für die Gültigkeit der Signalgleichung im gesamten Langzeitbereich der Daten.

Die Logarithmierung von (3.45) liefert eine in den Koeffizienten λ , R_2 und R_2' lineare Gleichung :

$$\ln(S(t - TE)) - \ln(S_{SE}) = \lambda - R_2(t - TE) - R_2' \cdot |t - TE| \quad (3.46)$$

Diese Parameter können nun durch eine direkte Anpassung der rechten Seite von (3.46) an die logarithmierten Messdaten im Langzeitbereich bestimmt werden.

Es wird dabei folgende χ^2 -Minimierung mit den drei Parametern λ , R_2 und R_2' durchgeführt :

$$\left\| \ln(S(TE_{GE,i} - TE_{SE}) / S_{SE}) - (\lambda - R_2(TE_{GE,i} - TE_{SE}) - R_2'|TE_{GE,i} - TE_{SE}|) \right\|_{\chi^2} \rightarrow \min \quad (3.47)$$

Durch die direkte Anpassung der Parameter an beide Äste der Langzeitdaten werden zum Einen die relevanten Parameter ohne Umweg über $R_2^{up,down}$ bestimmt und zum Anderen ist für die Bestimmung des relativen Volumens keine Extrapolation mehr nötig, da der Achsenabschnitt zwischen beiden Ästen liegt. Die Parameterbestimmung wird dadurch deutlich stabiler. Ein experimenteller Vergleich der Stabilitäten beider Anpassungsstrategien wird in Abschnitt 4.2.1.3 anhand von Phantommessungen durchgeführt.

Bei der Implementierung der Methode für diese Arbeit wurde zur Kurvenanpassung der nichtlineare Levenberg-Marquardt Algorithmus verwendet [Num92]. Die Anpassung kann aber auch (einfacher) über die analytische Bestimmung der Parameter aus einem linearen Gleichungssystem geschehen, ähnlich wie z.B. bei einer Polynom-Anpassung (vgl. z.B. [Bev92]).

Im Folgenden wird diese Methode als „*kombinierte Anpassung*“ bezeichnet.

Fehlerbetrachtung

Für beide Fitmethoden ist das Bildrauschen der Einzelbilder der limitierende Faktor in der Genauigkeit der Parameterbestimmung. Der Parameterfehler in λ und R_2' wird in beiden Fällen durch die Fortpflanzung der Fehler der Datenpixel in der Echoserie bestimmt.

Die Einzelfehler der gemessenen Datenpunkte ergeben sich dabei aus dem Bildrauschen, das in Bildbereichen mit hohem SNR als gaußförmig angenommen werden kann. Die σ -Breite der Gaussfunktion wird dabei aus dem Mittelwert einer signalfreien ROI bestimmt, bei der das Bildrauschen einer Rayleigh-Verteilung folgt [Haa99]. Der Mittelwert dieser Verteilung hängt mit der mit der σ -Breite der Gaussverteilung durch folgende Beziehung zusammen :

$$\langle ROI_{NoSignal} \rangle = \sqrt{\frac{\pi}{2}} \cdot \sigma \quad (3.48)$$

Der Fehler eines logarithmierten Datenpunktes ist nach Fehlerfortpflanzung umgekehrt proportional zum Signal/Rausch Verhältnis in diesem Punkt:

$$\Delta(\ln(S)) = \frac{\sigma}{S_{pix}} = \frac{1}{SNR_{pix}} \quad (3.49)$$

Die Fehler der Fitparameter ergeben sich daraus wiederum durch Fehlerfortpflanzung, wie z.B. bei [Mou98] oder [Bev92] beschrieben und berechnen sich für die beiden Anpassungsstrategien wie folgt.

Parameterfehler für die unabhängige lineare Anpassung :

Die Berechnung der Fehler der Achsenabschnitte ($\Delta\lambda_{up,down}$) und Steigungen ($\Delta R_2^{up,down}$) erfolgt aus den Einzelfehlern der Datenpunkte über die bekannten Gleichungen für die lineare Regression [Bev92].

Aus den Fehlern der Steigungen (R_2^{up} , R_2^{down}) ergeben sich die Unsicherheiten in R_2' aus einer Fehlerfortpflanzung nach Gleichung (3.44).

Zur Bestimmung der Fehler in λ werden in der Implementierung der unabhängigen linearen Regression zwei Fälle unterschieden, da sich beide Fitgeraden wie oben erwähnt nicht immer im selben Punkt schneiden :

1. Wenn der Abstand beider Achsenabschnitte innerhalb der Parameterfehler liegt, d.h. wenn gilt $SDEV(\lambda_{up}, \lambda_{down}) < \sqrt{\Delta\lambda_{up}^2 + \Delta\lambda_{down}^2}$, so wird der Fehler aus einer einfachen Fehlerfortpflanzung nach Gleichung (3.43) berechnet.
2. Ist der Abstand beider Achsenabschnitte größer als ihre Fehler, d.h. wenn gilt $SDEV(\lambda_{up}, \lambda_{down}) > \sqrt{\Delta\lambda_{up}^2 + \Delta\lambda_{down}^2}$, so wird die Standardabweichung beider Werte als Fehler für λ angenommen.

Parameterfehler für die kombinierten Anpassung :

Als Fehler der Parameter für den kombinierten Fit werden die Standardabweichungen in den Parametern verwendet, die sich aus den Diagonalelementen der Kovarianzmatrix der Anpassung ergeben. Durch die direkte Bestimmung der relevanten Parameter ist keine weitere Fehlerfortpflanzung nötig.

3.2.3.2 Bestimmung von Suszeptibilitätsdifferenz und Sauerstoffextraktionfraktion

Die durch die beschriebenen Anpassungsmethoden ermittelten Werte von R_2' und λ kann nach der Theorie von [Yab98] die mittlere Suszeptibilitätsdifferenz zwischen homogenem Medium („Gewebe“) und den Einschlüssen („Blutgefäßen“) bestimmt werden. Für den Fall statistisch verteilter Zylindereinschlüsse ergibt sich :

$$\Delta\chi = \frac{3}{4\pi \cdot \gamma \cdot B_0} \cdot \frac{R_2'}{\lambda} \quad (3.50)$$

Bei *in-vivo* Messungen am Gehirn wird diese Suszeptibilitätsdifferenz den magnetischen Eigenschaften des Blutes zugeschrieben, so dass aus dieser Messgröße nach Gleichung (2.61) die Sauerstoffsättigung des venösen Blutes und die mittlere Sauerstoffextraktion im Voxel bestimmt werden kann :

$$OEF = \frac{\Delta\chi}{\Delta\chi_{OxDeox} \cdot Hct} \quad (3.51)$$

$$Y_v = 1 - OEF$$

Zur Berechnung der O₂-Extraktion müssen noch Werte für die Suszeptibilitätsdifferenz zwischen oxygeniertem und vollständig deoxygeniertem Blut $\Delta\chi_{OxDeox}$ und den Hämatokrit Hct angenommen werden. Dabei wird von den Literaturwerten für $\Delta\chi_{OxDeox}=0.27$ ppm [Spe01] und einem

Hämatokritwert von $Hct=0.44$ beim Mann und $Hct=0.42$ bei der Frau ausgegangen [The95]. Aus diesen Werten wird mit dem Faktor von 0.85 ein reduzierter Hämatokritwert für kleine Gefäße berechnet [Eic75], [An00].

3.2.3.3 Korrektur makroskopischer Magnetfeldinhomogenitäten

Die reversible Relaxationsrate R_2' wird nicht nur durch den -für die Messung der Sauerstoffsättigung-erwünschten Effekt von Suszeptibilitätseinschlüssen innerhalb eines Voxels beeinflusst, sondern reagiert auch sensitiv auf makroskopische Feldinhomogenitäten. Solche Inhomogenitäten können von makroskopischen Suszeptibilitätssprüngen hervorgerufen werden, wie sie z.B. an Luft/Gewebe-Grenzflächen auftreten oder von Inhomogenitäten in der Abstimmung des Grundmagnetfeldes des Tomographen herrühren. Die Messung der Relaxationsrate und damit der Sauerstoffextraktion kann dadurch verfälscht werden. In diesem Abschnitt wird eine Methode beschrieben, wie diese makroskopischen Feldinhomogenitäten von den mikroskopischen Inhomogenitäten getrennt werden können.

Betrachtet man das Gesamtmagnetfeld als Superposition der Kapillarfelder und makroskopischer Effekte

$$B_s = B_{cap} + B_{makro} \quad (3.52)$$

so kann die Dephasierung des Signals nach Gleichung (2.28) wie folgt geschrieben werden :

$$S(t) \sim \int_{\text{voxel}} \exp(-i\gamma \cdot (B_{cap}(\vec{r}) + B_{makro}(\vec{r})) \cdot t) d\vec{r} \cdot \exp(-R_2 \cdot t) \quad (3.53)$$

Das im Experiment gemessene Signal zerfällt damit in einen Anteil S_{cap} , der die Signaldephasierung durch die Gewebehomogenitäten darstellt (Glg. (3.34), (3.35)), und einen zusätzlichen Dephasierungsanteil S_{makro} , der durch unerwünschte makroskopische Felder hervorgerufen wird:

$$S(t) = S_{cap}(t) \cdot S_{makro}(t) \cdot \exp(-R_2 \cdot t) \quad (3.54)$$

mit $S_{makro}(t) = \int_{\text{voxel}} \exp(-i \cdot \gamma \cdot B_{makro}(\vec{r}) \cdot t) d\vec{r}$

Wenn die Magnetfeldverteilung $B_{makro}(r)$ innerhalb des Voxels bekannt ist, so kann das Integral in Gleichung (3.54) gelöst und damit S_{makro} vom Signalanteil S_{cap} getrennt werden.

Die Verteilung $B_{makro}(r)$ innerhalb des Voxels ist prinzipiell durch die Aufnahme hochaufgelöster Phasenkarten (vgl. z.B. [Jez95]) bestimmbar, wobei diese Karten allerdings eine deutlich höhere Auflösung aufweisen müssten, als die zur Bestimmung der Signalrelaxation verwendete Echoserie.

Wenn die Inhomogenitäten klein sind gegen das Grundmagnetfeld, dann kann das makroskopische Feld in eine Taylorreihe entwickelt werden :

$$B_{makro}(r) = B_{makro}^0 + \frac{\partial B_{makro}(r)}{\partial r} r + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 B_{makro}(r)}{\partial r^2} r^2 + \dots \quad (3.55)$$

Der konstante erste Term führt im gemessenen Signal (3.54) nur zu einer konstanten Phase, erzeugt aber keine zusätzliche Phasendispersion. Die Amplitudenbilder $|S(t)|$ werden davon also nicht beeinflusst. Die Summanden höherer Ordnung führen dagegen zu einer zusätzlichen Signaldephasierung.

Der wesentliche Beitrag rührt dabei aus dem linearen Term, also von einem linearen Gradientenfeld G_{makro} innerhalb des Voxels her. Ein solcher Gradient führt zu einem Signalzerfall S_{makro} mit *sinc*-förmiger Zeitabhängigkeit, deren Argument durch die Gradientenstärke G_{makro} und die Voxelgröße Δx gegeben ist [Haa99]:

$$S_{makro}(t) = \frac{\sin(\frac{1}{2} \gamma G_{makro} \Delta x \cdot t)}{\frac{1}{2} \gamma G_{makro} \Delta x \cdot t} \quad (3.56)$$

Im Falle kleiner Gradientenstärken G_{makro} kann dieser Signalverlauf gut durch einen gaussförmigen Zerfall beschrieben [Yab98]¹ werden:

$$S_{makro}(t) \sim \exp(-c \cdot t^2) \quad (3.57)$$

Durch lineare Feldgradienten, die von makroskopischen Feldvariationen erzeugt werden, kommt es also zu einem zusätzlichen exponentiellen Signalzerfall mit einer quadratischen Zeitabhängigkeit.

Wird S_{makro} in dieser Form in Gleichungen (3.34) und (3.35) eingeführt, so ergibt sich in den logarithmierten Anpassungsgleichungen (3.41) und (3.47) ein zusätzliches quadratisches Glied.

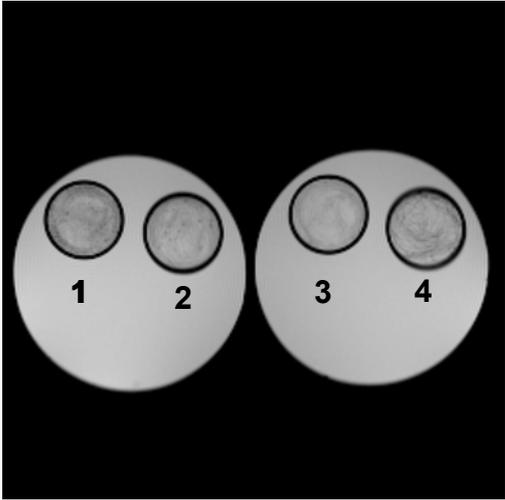
Eine Anpassung einer quadratischen Gleichung an die Messdaten kann damit zur Korrektur der Messdaten auf makroskopische Inhomogenitäten dienen. Die Korrektur der Messdaten durch eine solche Anpassung wird in Abschnitt 4.2.1.2 experimentell untersucht.

¹ Numerische Abschätzungen zeigen [Yab98], dass diese Näherung innerhalb von 2% erfüllt ist, solange die Feldvariationen innerhalb des Voxels 5Hz nicht überschreiten. Dies ist durch eine Magnetfeldabstimmung (shim) im verwendeten System leicht erreichbar.

3.2.4 Ein Messphantom zur Untersuchung der Messtechniken

Als Modellsystem zur genaueren Untersuchung der vorgestellten Mess- und Nachverarbeitungstechniken wurde ein Messphantom entwickelt, das die grundsätzlichen Eigenheiten des in Abschnitt 3.2.1.2 eingeführten Gewebemodells statistisch verteilter, zufällig orientierter Zylindereinschlüsse in einem Medium homogener Suszeptibilität widerspiegelt. Das Phantom ist die Erweiterung einer Idee von [Yab98] und besteht aus 4 Kompartimenten in einer Lösung bekannter Suszeptibilität, in die statistisch geknäuelte, monofile Nylonschnur mit jeweils unterschiedlichen Radien eingebracht wurde. Die Radien der verwendeten Schnüre wurden durch Ausmessen in einem Konfokalmikroskop bestimmt und sind zusammen mit den Herstellerangaben in Abb. 3.13 aufgeführt. Die Länge der Nylonschnur wurde so gewählt, dass der relative Volumenanteil der Zylindereinschlüsse im Kompartiment $\lambda \approx 5\%$ entspricht. Zur Vermeidung von zusätzlichen Suszeptibilitätssprüngen durch Lufteinschlüsse wurde das Phantomlösung mit Nylonschnur nach der Befüllung in einer Vakuumkammer mehrfach entgast, bis optisch im Vakuum keine Luftblasen mehr erkennbar waren.

Ein Querschnitt durch das Phantom ist in der hochauflösenden transversalen MR-Aufnahme (FLASH, TE=10ms, $\Delta x = \Delta y = 0.8\text{mm}$, Schichtdicke = 5mm) in Abb. 3.13 gezeigt. Die technischen Daten der einzelnen Kompartimente des Messphantoms können der Tabelle entnommen werden.



Kompartiment #	1	2	3	4
Kapillarradius	32,5 μm	50,0 μm	79,3 μm	120 μm
Radius laut Hersteller	30 μm	50 μm	60 μm	120 μm
Kompartiment-Volumen	16,5 ml	20,0 ml	20,0 ml	20,0 ml
Kapillarlänge für $\lambda=5\%$	250,1 m	127,4 m	50,7 m	22,1 m
T ₂ -Zeit [ms]	87,8 \pm 0,4	90,0 \pm 0,4	89,2 \pm 0,4	89,6 \pm 0,4
Volumen-suszeptibilität	-6,46 \pm 0,1 $\times 10^{-7}$ für 4g/l NiSO ₄ +5g/l NaCl			

Abb. 3.13 Transversalschnitt durch das entwickelte Messphantom

Die kreisförmigen Bereiche innerhalb des Phantoms stellen die Phantomkompartimente mit statistisch verteilter Nylonschnur dar, die vom Kompartiment mit den kleinsten Einschlüssen aufsteigend durchnummert sind. Der Durchmesser der Phantomkompartimente beträgt 30 mm. Ausserhalb der Phantomkompartimente befindet sich eine homogene Lösung (NiSO₄(4g/l)+NaCl(5g/l)) mit angepasster Suszeptibilität.

Für die im experimentellen Teil (Abschnitt 4.2.1) vorgestellten Messungen wurde für alle Kompartimente als Phantmlösung 4g/l $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ + 5g/l NaCl mit einer Volumenssuszeptibilität von $\chi_V = -6,46 \pm 0,1 \times 10^{-7}$ verwendet, die so eingestellt wurde, dass die im Tomographen gemessenen mittleren Suszeptibilitätsdifferenzen¹ in etwa den erwarteten Werten im Gehirn entsprechen.

Die Volumenssuszeptibilität der Lösung wurde unabhängig durch eine Messung in einer magnetischen Waage nach dem Gouy-Verfahren [Fig60,Fon59,She03,She91] bestimmt. Die gemessene Abhängigkeit der Volumenssuszeptibilität von der NiSO_4 Konzentration in der Phantmlösung ist in Abb. 3.14 zusammen mit den im MRT gemessenen R_2 -Raten gezeigt. Die Relaxationsrate der verwendeten Lösung entspricht etwa den Werten im Gehirn.

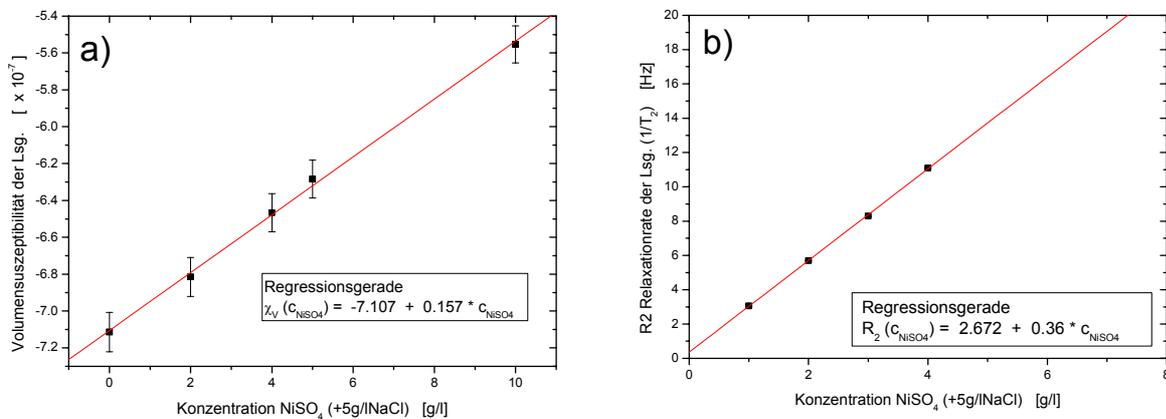


Abb. 3.14 Konzentrationsabhängigkeit der Suszeptibilität und Relaxationsrate der Phantmlösungen

Gemessene Abhängigkeiten der Volumenssuszeptibilität a) und R_2 -Relaxationsrate b) der verwendeten Phantmlösung von der NiSO_4 -Konzentration der Lösung

Für die Nylonschnur können Volumenssuszeptibilitäten aus geometrischen und technischen Gründen mit der vorhandenen apparativen Ausstattung (Gouy-Methode) nicht reproduzierbar bestimmt werden, so dass hier keine Werte angegeben werden können. Bei zukünftigen Versionen des Phantoms ist es aber von großem Interesse die Volumenssuszeptibilitäten der Einschlüsse mit anderen Verfahren ebenfalls zu messen, da hiermit eine unabhängige Verifikation der vorgestellten MR-Messtechniken ermöglicht wird.

Mittlere Anzahl von Einschlüssen im Voxel :

Das hier verwendete Gewebemodell setzt voraus, dass sich für die R_2 -Bestimmung eine große Zahl von Kapillaren ($N_c \gg 1$) im Voxel befinden. Es muss daher sichergestellt werden, dass diese Bedingung für das entwickelte Phantom erfüllt wird. Die Untergrenze der mittleren Anzahl von Kapillaren in einem Voxel der Kantenlänge $\Delta x, \Delta y, \Delta z$ kann unter der Annahme, dass alle Kapillaren die längste Voxeldimension (hier die z-Dimension) schneiden, folgendermaßen abgeschätzt werden :

¹ zur Definition vgl. Abschnitt 2.1.7.1

$$N_c^{\min} \approx \frac{\lambda \cdot \pi \cdot \Delta x \cdot \Delta y}{4 \cdot r_c^2} \quad (3.58)$$

Für das Phantom ergeben sich damit bei den typischerweise in dieser Arbeit verwendeten Sequenzparametern (Matrixgröße 128x128, FOV 220x220mm, Schichtdicke 8mm, vgl. Tab. 3.4) und dem relativen Volumenanteil der Einschlüsse $\lambda \approx 5\%$ für die Kompartimente folgende Untergrenzen für die mittlere Kapillarzahl im Voxel :

Kompartiment #	1	2	3	4
r_c	32,5 μm	50,0 μm	79,3 μm	120 μm
$\langle N_c^{\min} \rangle$	126	45	18	8

Für die angegebenen Voxeldimensionen kann die Bedingung $N \gg 1$ für Werte $N \approx 10$ als erfüllt angesehen werden [Yab94], bei kleineren Voxeldimensionen sind aber insbesondere für das Kompartiment 4 systematische Fehler durch die geringe Zahl von Einschlüssen im Voxel zu erwarten.

Kapitel 4 Ergebnisse

In diesem Kapitel werden die entwickelten Messmethoden experimentell untersucht. Dabei wird zunächst auf die Verfahren zur relativen Messung unter Atemgasinhalation eingegangen (Abschnitt 4.1) und im zweiten Teil die quantitative Bestimmung der Sauerstoffextraktionsfraktion behandelt (Abschnitt 4.2).

4.1 Relative Messung unter Atemgasinhalation

In diesem Abschnitt werden die Messungen mit Techniken zur Darstellung sauerstoffinduzierter Signaländerungen im Gewebe dargestellt. Dabei wird zunächst die für die Datenanalyse nötige Modellfunktion anhand von Experimenten unter Sauerstoffatmung optimiert. Nachfolgend wird eine Probandenstudie vorgestellt, die das Signalverhalten bei Sauerstoff- und Carbogenatmung untersucht. Dort wird auch die Auswirkung der Atemgasinhalation auf die Gewebepfusion untersucht. Am Ende dieses Abschnitts werden erste Experimente am Patienten vorgestellt, anhand derer evaluiert wird, ob die Messung von Signaländerungen bei Inhalation sauerstoffreicher Gase zusätzliche diagnostische Informationen über die Vitalität von Tumorgewebe liefern kann.

4.1.1 Optimierung der Modellfunktion zur Berechnung von Signalanstiegskarten

Die in Abschnitt 3.1.1.3 beschriebenen Auswertetechniken zur Berechnung von Signalanstiegskarten setzen eine Modellfunktion $R(t)$ für die Signalantwort unter Gasatmung voraus. Diese ist nicht *a-priori* bekannt und muss aus Modellvorstellungen zur Signalantwort auf die Gasatmung abgeleitet werden. Die einfachste vorstellbare Signalantwort wäre ein instantaner Signalanstieg beim Start der

Atemgasinhalation. In diesem Falle kann die Modellfunktion exakt als eine mit der Gasatmung synchrone „Boxcar“-Funktion beschrieben werden. Dies entspricht aber naturgemäß nicht dem Modell einer sukzessiven Sättigung des Blutes mit Sauerstoff in der Lunge, da durch die allmähliche Sauerstoffanreicherung eine zeitliche Verschiebung und Verschmierung der Signalantwort auftritt.

Es wurde daher an Probanden untersucht, wie sich eine Verschiebung und Verschmierung der Modellfunktion auf die Berechnung der Parameterkarten des Signalanstiegs auswirkt. Dazu wurden mit der in Abschnitt 3.1.1.2 beschriebenen optimierten FLASH-Technik Experimente unter 100% Sauerstoffatmung durchgeführt. Der grundsätzliche experimentelle Ablauf ist in Abschnitt 3.1.1.1 beschrieben.

Zur Auswertung der Bildserien wurden zunächst ausgehend von einer mit der Gasatmung simultanen Boxcar Funktion zehn weitere Modellfunktionen erzeugt, die jeweils um eine Zeit $\Delta t=10s$ gegen den Start der Gasatmung verschoben waren. Für alle Modellfunktionen wurden dann Parameterkarten berechnet.

Abb. 4.1 zeigt exemplarisch vier der berechneten Karten des relativen Signalanstiegs ($p=0.001$) für einen Probanden. Die Lage signifikanter Pixel (rot) korreliert generell gut mit der Lage der stark perfundierten grauen Substanz. In den zeitverschobenen Parameterkarten lassen sich Unterschiede in der Anzahl signifikanter Pixel erkennen. Die Karten mit einer Zeitverschiebung von 30-60s zeigen eine höhere Anzahl signifikanter Pixel und teilweise höhere Signalanstiege (vgl. Farbkodierung), als die Karten ohne (a) bzw. mit sehr großer Zeitverschiebung (d) der Modellfunktion. Ein Optimum wurde für das einfache Boxcar-Modell bei einer Verschiebung von etwa 50s gefunden. Durch die relativ langen Gasatmungsphasen (5 min) sind die berechneten BOLD-Karten aber im Bereich von 30-70s relativ stabil gegen Zeitverschiebungen der Boxcar-Funktion.

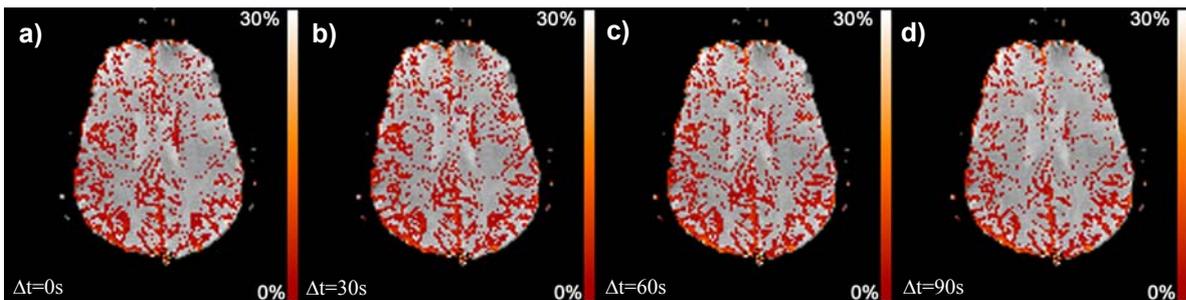


Abb. 4.1 BOLD-Signalanstiegskarten bei Sauerstoffatmung für verschobene Boxcar-Referenzfunktionen

Dargestellt sind die Signalanstiegskarten bei 100%-Sauerstoffatmung bei einer Signifikanzschwelle von $p=0.001$. Die Karten wurden jeweils auf ein Bild der FLASH-Messung überlagert. Zur Auswertung wurde die Referenzfunktion sukzessive verschoben. a) mit den Gasatmungsphasen synchrone Boxcar-Modellfunktion, b) um $\Delta t=30s$ verschobene Boxcar-Funktion, c) um $\Delta t=60s$ verschobene Boxcar-Funktion, d) um $\Delta t=90s$ verschobene Boxcar-Funktion

Zur Berücksichtigung der physiologischen „Verschmierung“ wurde die Modellfunktion zusätzlich mit einer Gaussfunktion der Breite $\sigma=50s$ geglättet¹. Dies führt zu einer verbesserten Anpassung der Modellfunktion an die Messdaten. Der Effekt der Glättung ist für die Parameterkarte in Abb. 4.2 gezeigt. In den berechneten Parameterkarten sind nach der Glättung (b) mehr signifikante Pixel und eine verbesserte Repräsentation der grauen Substanz zu erkennen. Abb. 4.2c zeigt den Signal-Zeitverlauf für ein Pixel der zugrundeliegenden Bildserie. Die Phasen der Sauerstoffatmung sind als rote Linie eingezeichnet. Eine um $\Delta t=50s$ verschobene Boxcar-Funktion (grün) spiegelt die Zeitverzögerung der Signalantwort gut wider. Die Glättung verbessert die Anpassung an den Signalverlauf zusätzlich (blau).

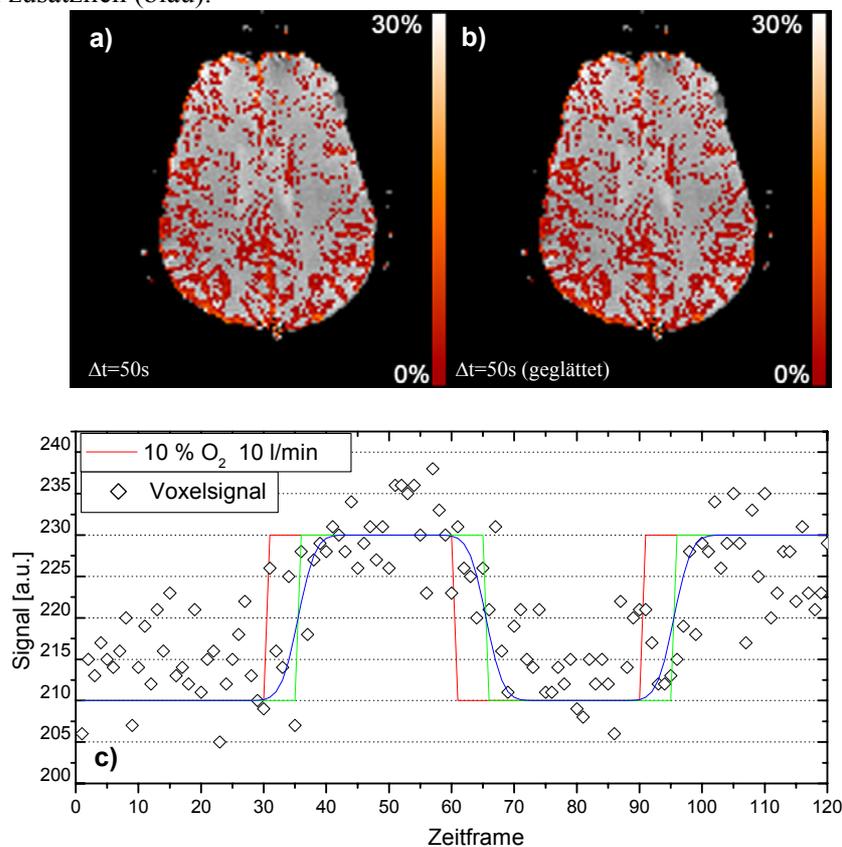


Abb. 4.2 Signalantwort und BOLD-Signalanstiegskarten der optimierten Referenzfunktion

Signalanstiegskarten unter Sauerstoffatmung bei einer Signifikanzschwelle von $p=0.001$, die jeweils einem Bild der FLASH-Messung überlagert wurden. a) Karte aus einer um 50s verschobenen Boxcarfunktion b) entsprechende Karte aus einer zusätzlich geglätteten Funktion (Gauß $\sigma=50s$). c) Signal-Zeitverlauf eines signifikanten Pixels mit den eingezeichneten Verläufen der Atmungsphasen (rot), der verschobenen Boxcar-Funktion (grün) und der mit einer Gauß-Funktion ($\sigma=50s$) geglätteten Referenzfunktion (blau).

¹ Die Wahl einer Gaußfunktion erfolgte aus rein praktischen Gründen und hat deshalb keine physiologische Entsprechung. In der Kontrastmitteldynamik und in der neurofunktionellen Bildgebung sind gammavariante Funktionen als Faltungskern gebräuchlich, die aber ebenfalls kein physiologisches Modell widerspiegeln (vgl. z.B. [Boy96])

4.1.2 Signalverhalten bei Sauerstoff und Carbogenatmung

In der Strahlentherapie spielen die Gase O_2 (100%) und Carbogen (95% O_2 + 5% CO_2) eine Rolle bei Versuchen zur Reoxygenierung hypoxischer Tumore [Mol98]. Eine Darstellung der Sauerstoffanlieferung durch diese Gase ist in der Tumortherapie von großem Interesse. Aus diesem Grunde wurde in einer Probandenstudie untersucht, ob sich die Erhöhung der Sauerstoffsättigung mit den entwickelten Techniken reproduzierbar darstellen lässt und wie sich O_2 - und Carbogenatmung auf das gemessene Signal auswirkt (vgl. auch [Bon01]).

Dazu wurden Probanden mit den in Abschnitt 3.1.1.2 vorgestellten optimierten EPI und FLASH-Techniken untersucht. Mit beiden Techniken wurden jeweils Experimente unter Sauerstoff- und Carbogenatmung durchgeführt. Der Experimentablauf ist in Abschnitt 3.1.1.1 dargestellt. Die Berechnung der Parameterkarten erfolgte durch pixelweise Korrelation mit der im vorigen Abschnitt optimierten Referenzfunktion.

Abb. 4.3 zeigt die Überlagerung der prozentualen Signalanstiegskarten auf ein Bild der aufgenommenen Bildserie ($p=0.001$). Daneben ist jeweils der Signal-Zeitverlauf für ein signifikantes Pixel gezeigt. Der $T2^*$ -Signalanstieg korreliert für alle Probanden gut mit der morphologischen Lage der stark perfundierten grauen Hirnsubstanz. Die weiße Substanz zeigt dagegen in den meisten Fällen keinen signifikanten Signalanstieg.

Unter Carbogenatmung können generell ausgedehntere Areale signifikanter Pixel beobachtet werden als bei Sauerstoffatmung. Diese Differenz zwischen O_2 und Carbogen ist bei der EPI-Technik ausgeprägter als bei den FLASH-Messungen. Hier macht sich das deutlich höhere Signal/Rausch-Verhältnis der FLASH-Technik (gemessenes SNR = 129) gegenüber der EPI-Technik (gemessenes SNR = 21) bemerkbar. Der unterschiedliche Rauschpegel ist auch direkt in den Signal-Zeitverläufen der beiden Techniken sichtbar.

Die Ergebnisse der Studie sind in Abb. 4.4 für das gesamte Probandenkollektiv zusammengefasst. Die linke Seite vergleicht dabei jeweils den mittleren gemessenen Signalanstieg unter Carbogenatmung und unter Sauerstoffatmung. Unter Sauerstoffatmung ergibt sich im Mittel über das Kollektiv etwa 4.5% für die EPI- bzw. 4% für die FLASH-Technik und unter Carbogenatmung von etwa 6.5% (EPI) bzw. 4.5% (FLASH). Carbogenatmung liefert also im Mittel einen um 44% (EPI) bzw. 12% (FLASH) höheren Signalanstieg. Auf der rechten Seite in Abb. 4.4 ist der relative Flächenanteil der signifikanten Pixel am Gesamthirn für beide Inhalationsgase aufgetragen. Im Mittelwert finden sich bei Carbogenatmung etwa 200% (EPI) bzw. 30% (FLASH) mehr signifikante Pixel als bei Sauerstoffatmung. Durch das geringere SNR der EPI-Technik fallen bei der Sauerstoffmessung deutlich mehr Pixel unter die Signifikanzschwelle als bei der FLASH-Technik. Dies kann auch durch die Verdopplung der Anzahl aufgenommener Bilder bei der EPI-Messung nicht ausgeglichen werden.

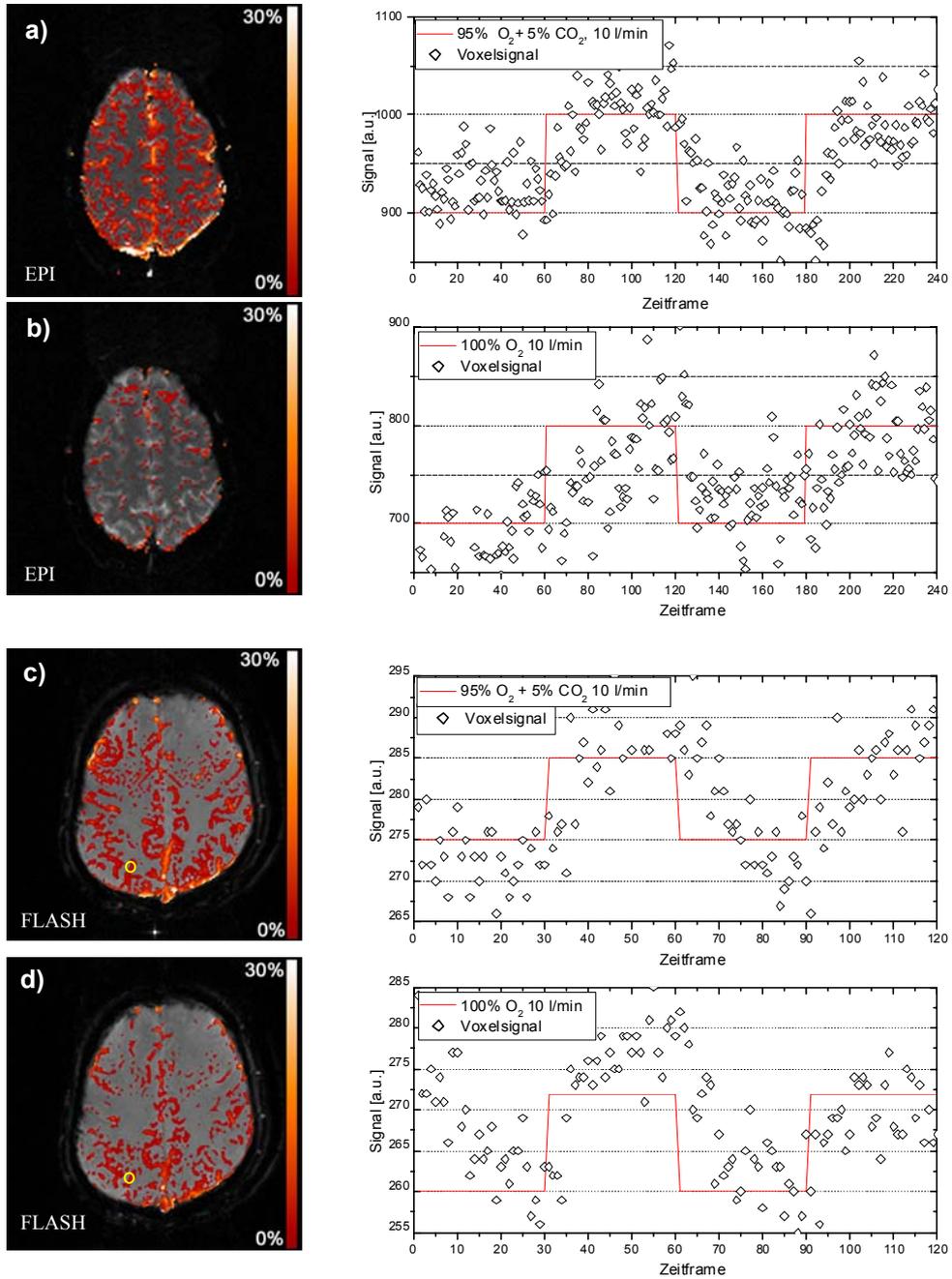


Abb. 4.3 BOLD-Signalanstiegskarten und Signalantworten für eine Messung bei Carbogen- und Sauerstoffinhalation mit EPI- und FLASH-Technik

Karten der Signalantwort auf Carbogen- und 100% O₂-Atmung in % bei einer Signifikanzschwelle von $p=0.001$. Die Karten wurden jeweils einem Bild der Zeitserie überlagert. Rechts daneben sind jeweils die Signal-Zeitverläufe für ein Pixel zusammen mit den Schaltzeiten der Gasatmung gezeigt. Die Lokalisation des Pixel ist in den Karten durch gelbe Kreise angedeutet. a) EPI-Messung unter Carbogenatmung, b) EPI Messung unter 100% O₂-Atmung, c) FLASH-Messung unter Carbogenatmung, d) FLASH-Messung unter 100% O₂ Atmung

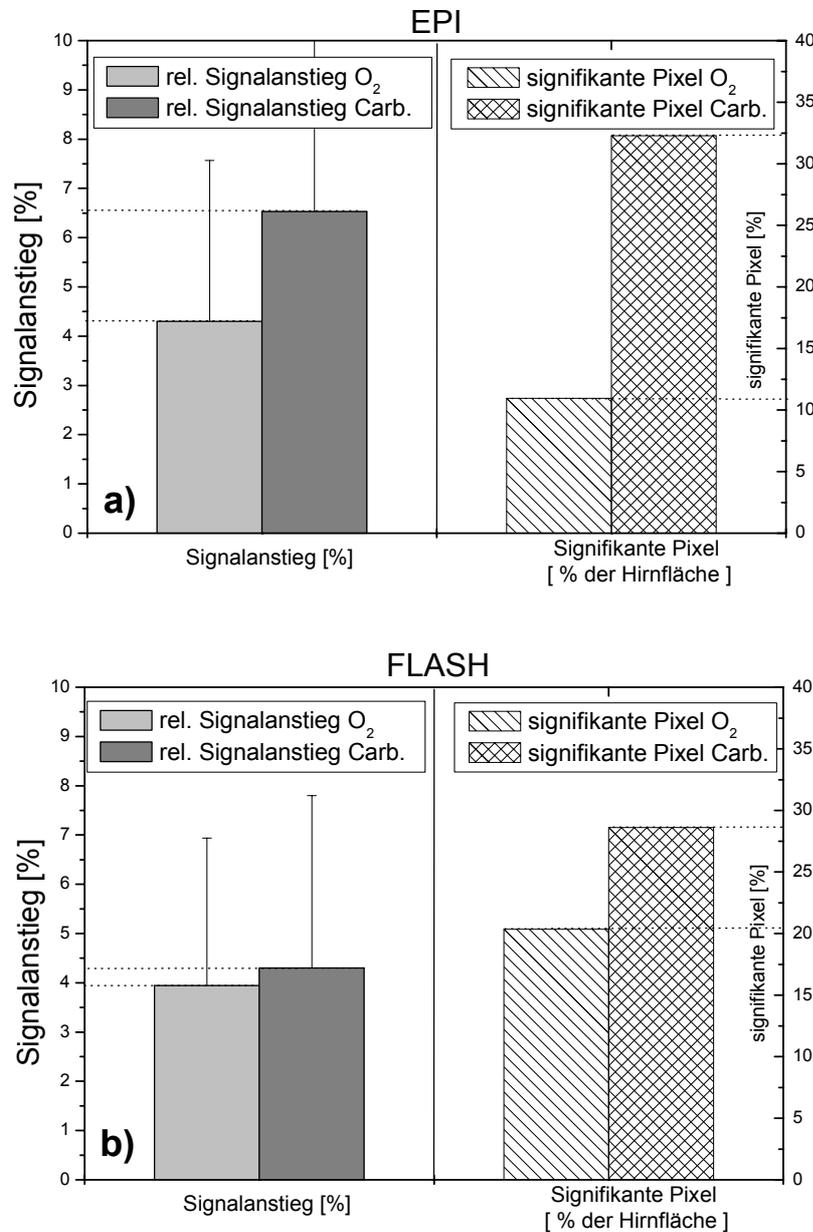


Abb. 4.4 Mittlerer Signalanstieg und Anteil signifikanter Pixel bei Carbogen- und O₂-Atmung für das Probandenkollktiv

Dargestellt ist jeweils im linken Balkendiagramm der Mittelwert der Signalanstiege aller signifikanten Pixel über das Gesamtkollektiv. Im rechten Balkendiagramm ist der Anteil signifikanter Pixel an der Gesamtfläche des Gehirns dargestellt. a) EPI-Technik b) FLASH-Technik

4.1.3 Perfusionsänderungen bei Sauerstoff- und Carbogenatmung

Eine unter Atemgasinhalation gemessene Signaländerung rührt einerseits aus einer Änderung der Sauerstoffsättigung her, wird andererseits aber auch durch eine damit verbundene Perfusionsänderung beeinflusst (vgl. Abschnitt 3.1.2.1). Aus einer Perfusionsänderung sind auch die im letzten Abschnitt gefundenen Unterschiede im Signalverhalten bei Sauerstoff und Carbogenatmung zu verstehen. Sauerstoff hat eine vasokonstriktive Wirkung auf das Gefäßsystem, so dass eine Perfusionsminderung zu erwarten ist, die dem Signalanstieg durch die Sauerstoffsättigung des Blutes entgegenwirkt. Das in Carbogen enthaltene CO₂ wirkt dagegen stark gefäßerweiternd.

Zur Klärung der Effekte der beiden Atemgase auf die Gewebedurchblutung wurden daher zusätzlich Perfusionsänderungen unter Sauerstoff- und Carbogenatmung gemessen. Für diese Messungen wurden die in Abschnitt 3.1.3.1 entwickelte, optimierte Arterial-Spin-Labeling-Technik (FAIR-Sequenzen) eingesetzt. Die verwendeten Sequenzparameter sind ebenfalls dort angegeben. Insgesamt wurden für jeden Probanden vier Messungen durchgeführt, die sich in je eine Messung unter Sauerstoffatmung und Carbogenatmung und zwei Messungen unter Luftatmung aufteilen. Die Messungen unter Luftatmung wurden jeweils zu Beginn des Experimentes und zwischen den beiden Perioden mit Gasinhalation durchgeführt. Bei jeder der 4 Messungen wurden 45 Mittelungen akquiriert, so dass sich eine Messzeit von 4 min pro Messung ergab.

Abb. 4.5 zeigt exemplarisch die an einem Probanden aufgenommenen, perfusionsgewichteten Bilder der 4 Messungen. In der oberen Zeile ist die Messung unter Luft- (a) und Sauerstoffatmung (b) und in der unteren Zeile unter Luft (d) und Carbogenatmung (e) gezeigt. Die Differenzen zwischen Luft und Gasatmung sind jeweils rechts dargestellt (c und f). In den Differenzen wird deutlich, dass es unter Sauerstoffatmung zu einer deutlichen Reduktion der Perfusion kommt, während unter Carbogenatmung im Parenchym keine Änderung der Perfusion gemessen werden kann. In den großen venösen Gefäßen kommt es zu einer leichten Perfusionssteigerung. Der CO₂-Anteil im Carbogengas kompensiert also weitgehend den vasokonstriktiven Effekt des Sauerstoffs.

In Tab. 4.1 sind die mittleren Perfusionsänderungen im Parenchym bei Sauerstoff und Carbogenatmung für das Probandenkollektiv zusammengefasst. Zur Berechnung dieser Werte wurden die Bilddaten zunächst anhand der Perfusionsbilder unter Luftatmung segmentiert, und so die Mittelwertbildung nur auf die gut perfundierten Paranchymbereiche eingeschränkt.

Während Sauerstoff zu einer deutlichen Verringerung der Perfusion gegenüber Normalluft führt, lässt sich im Mittel für Carbogen keine wesentliche Änderung feststellen. Die in Tab. 4.1 Standardabweichungen stellen die Schwankungen der ermittelten Differenzwerte innerhalb des gesamten Parenchyms dar.

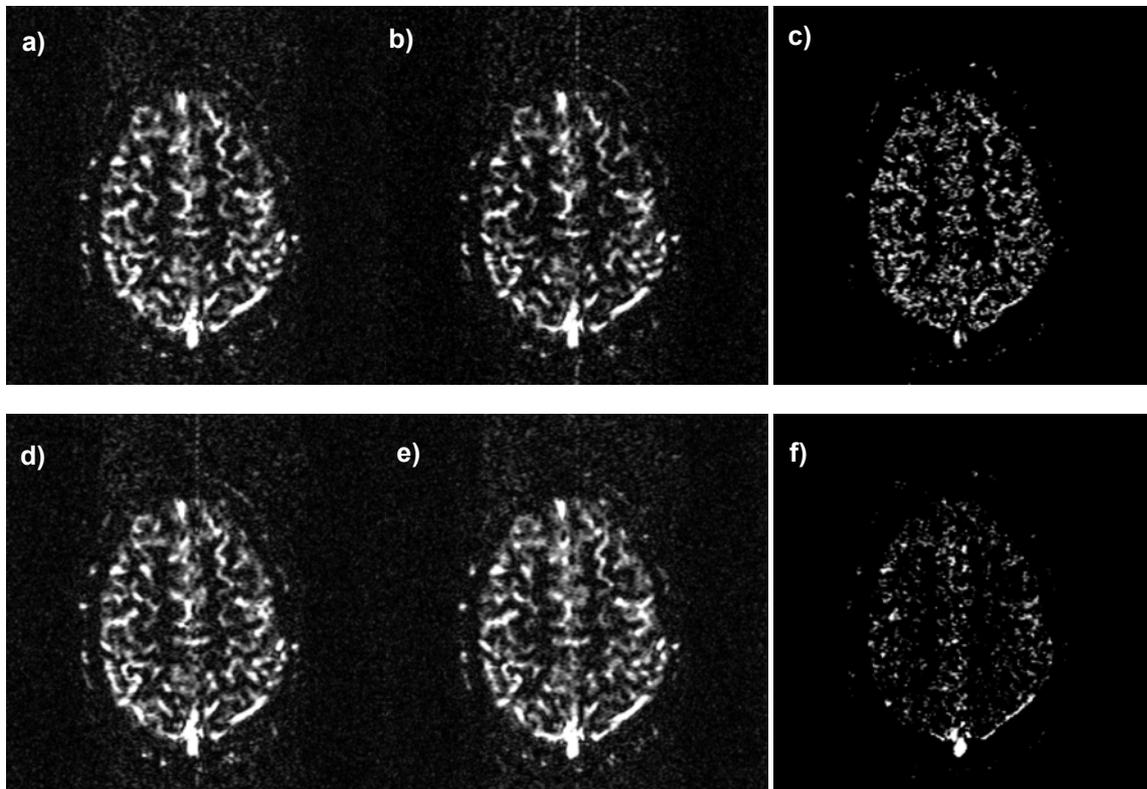


Abb. 4.5 Perfusionmessung (FAIR) bei Sauerstoff- und Carbogenatmung

In der oberen Zeile wird eine Messung unter Luftatmung (a) mit einer Messung unter 100% O₂ Atmung (b) verglichen. Wie im Differenzbild (Luft-O₂) (c) zu erkennen ist, kommt es unter Sauerstoffatmung zu einer deutlichen Reduktion der Gewebepfusion. In der unteren Zeile ist die Perfusion bei Luftatmung (d) und Carbogenatmung (e) gezeigt. In der Differenz (Carbogen-Luft) (f) ist keine signifikante Änderung der Perfusion erkennbar.

Tab. 4.1 Relative Perfusionsdifferenzen gegenüber Luftatmung bei Carbogen- und O₂-Atmung

	Mittlere Perfusionsdifferenz relativ zur Luftatmung	Standardabweichung der Differenzen im Parenchym
O ₂ Atmung 10 l/min	-17.9 %	24,8%
Carbogenatmung 10 l/min	2.4 %	29,8%

4.1.4 Klinische Anwendung

Die beobachteten Signaländerungen bei Atmung sauerstoffreicher Gase stellen Gewebereiche mit besonders hoher Sauerstoffversorgung dar und haben daher das Potenzial in der Tumordiagnostik wichtige Informationen über besonders vitale Bereiche in Tumorgeweben zu liefern. Damit kann diese Technik möglicherweise zusätzliche physiologische Informationen für die Planung einer Therapie liefern. Zur Evaluierung der diagnostischen Wertigkeit der Methode wurden daher erste Messungen am Patienten durchgeführt. Bei diesen Studien sollte an Hirntumoren untersucht werden, wie sich BOLD-Signaländerungen im Tumor darstellen.

4.1.4.1 Evaluierung am Patienten

In einer ersten Studie wurden Patienten mit verschiedenen Hirntumoren unter Atemgasinhalation untersucht (3x Astrocytome (WHO II), 2x Astrocytom (WHO III), 1x Metastase Bronchialkarzinom). Die Messungen wurden im Rahmen der Voruntersuchung für eine Strahlentherapie durchgeführt. Das Standardprotokoll am DKFZ sieht eine T₂-gewichtete und zwei T₁-gewichtete anatomische Aufnahmen (vor und nach Kontrastmittelgabe), jeweils in transversaler Schichtlage vor. Bei der gesamten Untersuchung sind die Patienten mittels einer Bestrahlungsmaske in einem MR-kompatiblen Bestrahlungsplanungssystem fixiert. In dieser Maske ist maximal eine 20minütige Verlängerung der Untersuchungszeit tolerabel, weshalb nur eine Messung unter Atemgasinhalation möglich war. Ausgehend von den Ergebnissen der Probandenexperimente (vgl. Abschnitt 4.1.1 und 4.1.2) wurde daher zur Signalmaximierung auf die FLASH-Technik (Sequenzparameter vgl. Abschnitt 3.1.1.2) in Kombination mit Carbogen-Inhalation (95% O₂ + 5% CO₂) zurückgegriffen. Der experimentelle Ablauf war identisch mit den in Abschnitt 4.1.2 vorgestellten Probandenmessungen (vgl. auch Abschnitt 3.1.1.1). Das Carbogen-Experiment wurde vor Beginn des Standardprotokolls eingefügt.

Die Berechnung der Signalanstiegskarten erfolgte nach dem in Abschnitt 3.1.1.3 dargestellten Korrelationsverfahren. Diese Karten wurden stereotaktisch mit den anatomischen Aufnahmen korreliert und der T₂-gewichteten anatomischen Aufnahme überlagert.

In Abb. 4.6 und Abb. 4.7 sind exemplarisch die Ergebnisse für die Metastase eines Bronchialkarzinoms und ein Astrocytom (WHO II) dargestellt. Die Überlagerung signifikanter BOLD-Signalanstiege ($P=0.001$) auf die T₂-Anatomie ist jeweils ganz rechts gezeigt. Zum Vergleich sind auf der linken Seite die T₁-gewichteten Aufnahmen vor und nach Kontrastmittelgabe abgebildet.

Die Parameterkarte der Metastase (Abb. 4.6) lässt einen signifikanten Signalanstieg mit $\Delta S \approx 5\%$ im Zentralbereich des Tumors erkennen. Dieser Anstieg korreliert mit der Anreicherung im Kontrastmittelbild, erscheint jedoch in einer Richtung ausgedehnter. Bei der kreisrunden Kontrastmittelanreicherung handelt es sich möglicherweise um einen Bereich mit defekter Blut-Hirnschranke, so dass an dieser Stelle Kontrastmittel in das Interstitium extravasiert. Ein signifikanter

BOLD-Anstieg ist dagegen in Bereichen mit hoher Dichte mikroskopischer venöser Gefäße zu erwarten, die mit hämoglobinhaltigem Blut perfundiert sein müssen. Man kann also vermuten, dass sich in der BOLD-Karte die Versorgung des Tumors mit intakten mikroskopischen Gefäßen darstellt. In der Signalanstiegskarte des Astrocytoms (Abb. 4.7) zeigt sich sowohl im Zentralbereich des Tumors als auch im Randbereich eine signifikante Antwort auf die Carbogenatmung ($\Delta S \approx 4\%$). Im Kontrastmittelbild findet man dagegen keine scharf abgegrenzte Anreicherung. Die Signalerhöhung in der BOLD Parameterkarte kann daher möglicherweise wiederum als Hinweis auf mikroskopische Gefäße mit intakter Blut-Hirnschranke gedeutet werden, die der Sauerstoffversorgung des Tumors dienen. Beide Fälle geben Hinweise darauf, dass die BOLD-Bildgebung bei Atmgasinhalation zusätzliche diagnostische Informationen über besonders vitale Tumorbereiche liefern kann, die in Kontrastmittelaufnahmen nicht direkt zugänglich sind.

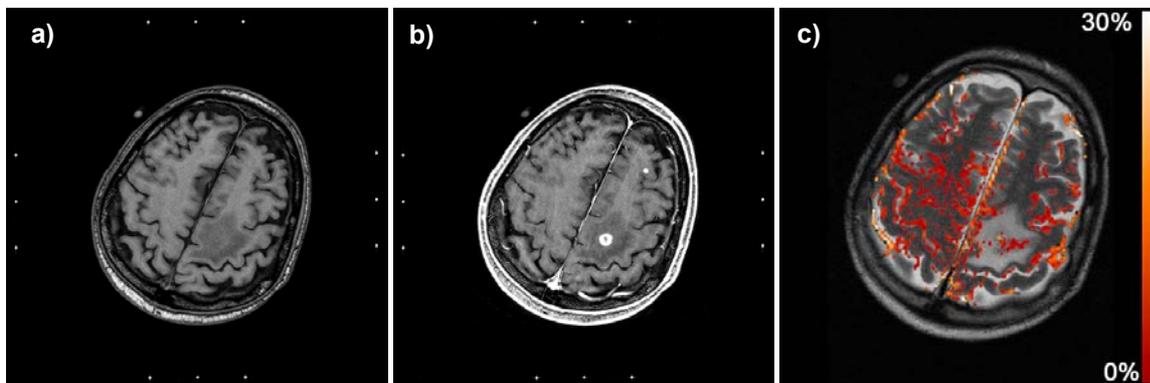


Abb. 4.6 BOLD-Signalanstiegskarte bei Carbogenatmung in einer Hirnmetastase

(a) T1-gewichtete Aufnahme einer Hirnmetastase eines Bronchialkarzinoms vor Kontrastmittelgabe (b) T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelgabe (c) Überlagerung der BOLD-Signalanstiegskarte (Signifikanzlevel $p=0.001$) auf eine T2-gewichtete anatomische Aufnahme. Im Zentralbereich der Metastase zeigt sich eine deutliche Kontrastmittelanreicherung und ein signifikanter BOLD-Effekt ($\Delta S \approx 5\%$).

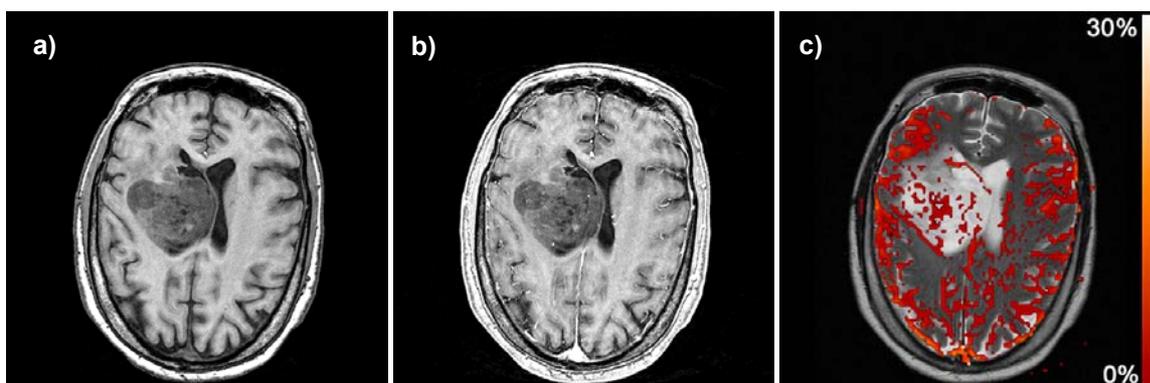


Abb. 4.7 BOLD- Signalanstiegskarte bei Carbogenatmung in einem Astrocytom (WHO II)

(a) T1-gewichtete Aufnahme vor Kontrastmittelgabe (b) T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelgabe (c) Überlagerung der BOLD-Signalanstiegskarte (Signifikanzlevel $p=0.01$) auf eine T2-gewichtete anatomische Aufnahme. Im Zentralbereich und am Rand des Tumors zeigt sich ein signifikanter BOLD-Effekt. Im Kontrastmittelbild ist kein scharf abgegrenzter Anreicherungsbereich zu erkennen.

4.1.4.2 Korrelation mit FDG-PET und IMT-SPECT Daten

Zur genaueren Klärung der Lokalisation des BOLD-Signalanstiegs im Tumor wurde eine Vorstudie begonnen, die zusätzlich zur MR-Bildgebung physiologische nuklearmedizinische Messungen mit einbezieht [Bon02b]. In Pilotexperimenten wurden dazu 5 Patienten mit Astrocytomen (WHO II und III) untersucht, die im Rahmen der Strahlentherapieuntersuchung auch einer nuklearmedizinischen Untersuchung mit ^{18}F -Fluor-Desoxy-Glucose-(FDG)-PET und ^{123}I -Iodo-Methyl-Tyrosin-(IMT)-SPECT unterzogen wurden. Das Messprotokoll der MR-Messung unter Carbogeninhalation entsprach dem in Abschnitt 4.1.4.1 beschriebenen. Die nuklearmedizinischen Patientendaten beider Modalitäten wurden freundlicherweise von Dr.med. Henze (nuklearmedizinische Abteilung am DKFZ) zur Verfügung gestellt¹.

FDG-PET bildet erhöhten Zuckerstoffwechsel ab und gilt daher als Methode zur Darstellung hochmaligner Tumorareale [Lan00]. In niedriggradigen Astrocytomen (WHO I-II) kommt es im Allgemeinen nicht zu einer erhöhten Anreicherung von FDG, während höhergradige Astrocytome (WHO III) eine verstärkte FDG-Aufnahme in besonders malignen Arealen zeigen [Lan00].

IMT-SPECT bildet die Aufnahme der Aminosäure Tyrosin in die Zelle ab. Es wurde gezeigt, dass bei Astrocytomen II und III die IMT Anreicherung gut mit der Gesamtfläche des Tumors korreliert, IMT aber unspezifisch von Astrocytomen WHO II und III gleichermaßen angereichert wird [Lan00].

In Abb. 4.8 sind exemplarisch die Ergebnisse einer Messung an einem höhergradigen Astrocytom (WHO III) gezeigt. Die berechneten Signalanstiegskarten wurden stereotaktisch einer T_2 -gewichteten MR-Aufnahme und den nuklearmedizinischen FDG-PET und IMT-SPECT Messungen überlagert.

Die Parameterkarte zeigt ausgedehnte Areale mit signifikanter Signalantwort im Randbereich des Tumors. Die im IMT-SPECT angezeigte Fläche mit erhöhtem Aminosäureumsatz korreliert gut mit den von erhöhtem BOLD-Signal umrandeten Bereichen². Im FDG-PET zeigt sich ein erhöhter Glukoseumsatz im Zentralbereich des Tumors. An einigen Stellen ist dieser Bereich mit signifikantem BOLD-Anstieg von 4-5% überlagert. Es ist zu vermuten, dass diese Bereiche die kapillären Versorgungsbereiche des malignen Tumorareals darstellen. Die BOLD-Bildgebung kann daher möglicherweise zusätzliche diagnostische Informationen zur Tumorphysiologie liefern.

Eine genauere Interpretation der Karten erfordert allerdings die Messung mit unabhängigen Methoden, die geeignet sind direkt die mikroskopische vaskuläre Struktur des Gewebes zu beobachten.

In einem ersten Schritt können zu diesem Zweck die BOLD-Messungen mit Perfusionsmessungen am Tumor kombiniert werden, wie dies in den Messungen an Probanden in Abschnitt 4.1.3 demonstriert wurde. Dies kann Aufschluss über die Beziehung zwischen Gewebedurchblutung und Signalanstieg geben. Bei den bisherigen Messungen waren solche zusätzlichen Messungen nicht möglich, da eine weitere Erhöhung der Messzeiten innerhalb des Strahlentherapieprotokolls intolerabel war. Mit den im

¹ Das verwendete nuklearmedizinische Meßprotokoll wird z.B. in [Jag01] beschrieben.

² Eine solche Übereinstimmung wurde bei allen untersuchten Astrocytomen beobachtet

Rahmen dieser Arbeit entwickelten, kombinierten BOLD/Perfusions Messtechniken (Abschnitt 3.1.3.2) ist dies aber zukünftig möglich, so dass eine Studie dieser Art geplant ist.

Um eine genaue Beziehung zwischen BOLD-Signalanstieg und besonders malignen Tumorarealen herzustellen, müssen zusätzlich unabhängige Experimente am Tiermodell mit nachfolgender Tumorresektion und histologischer Untersuchung durchgeführt werden. Wie erste Experimente im Rahmen dieser Arbeit gezeigt haben, sind BOLD-Messungen am Kleintier aber aufgrund der langen Echozeiten und niedrigen Signalanstiegen am Ganzkörpertomographen bei 1.5T nicht sinnvoll durchführbar. Daher muss auf einen Tierscanner mit höherer Feldstärke ausgewichen werden.

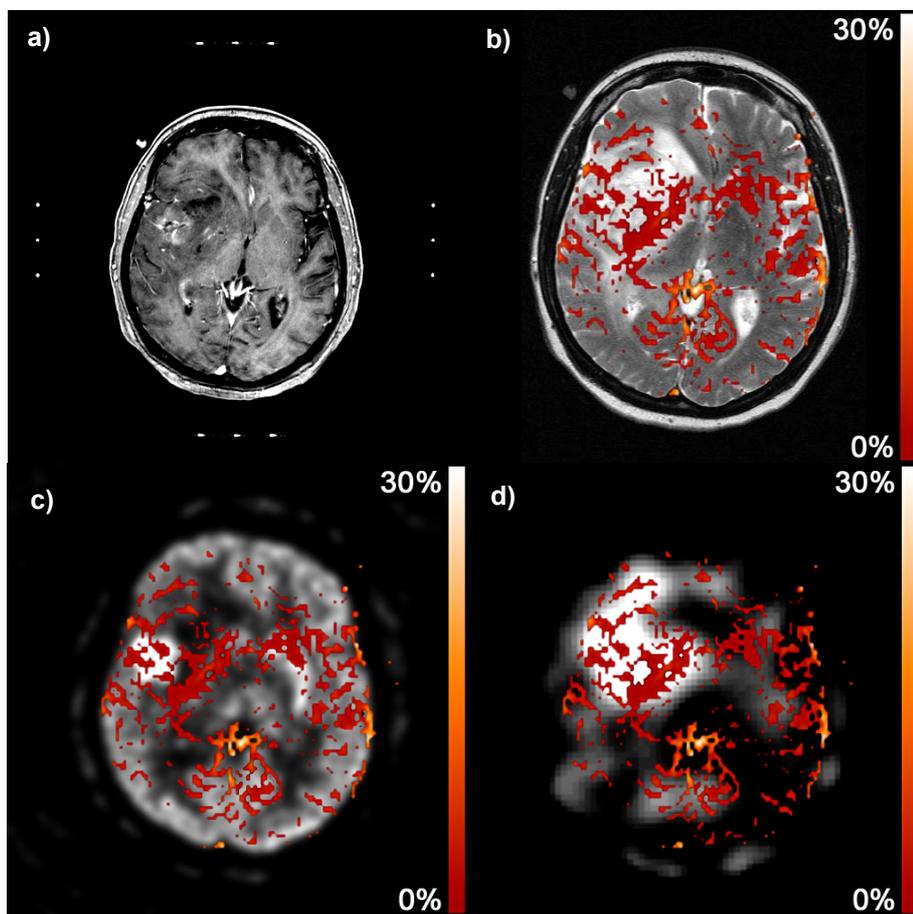


Abb. 4.8 Überlagerung einer BOLD-Signalanstiegskarte auf FDG-PET und IMT-SPECT Daten für ein Astrocytom III

a) T1-gewichtete Aufnahme nach Kontrastmittelgabe, b) Überlagerung der berechneten BOLD-Signalanstiegskarte (Signifikanzlevel $p=0.001$) auf eine T₂-gewichtete anatomische Aufnahme. Es zeigt sich ein ringförmiger Signalanstieg im Tumorrandbereich. c) Überlagerung der BOLD-Karte auf die korrespondierende FDG-PET Aufnahme. d) Überlagerung der BOLD-Karte auf die korrespondierende IMT-SPECT Aufnahme.

4.2 Absolute Messung der Sauerstoffextraktion

In Abschnitt 3.2 wurden Methoden vorgestellt, die es erlauben die Sauerstoffextraktion des Gewebes in absoluten Einheiten zu bestimmen. Die entwickelten Messsequenzen und Auswertetechniken werden in den nachfolgenden Abschnitten zunächst am Phantom experimentell untersucht und dann am Gehirn *in-vivo* zur orts aufgelösten Bestimmung der Sauerstoffextraktionsfraktion angewendet.

4.2.1 Experimentelle Untersuchung der Messtechniken am Phantom

Hier werden Messungen vorgestellt, die an einem im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Messphantom (vgl. Abschnitt 3.2.4) durchgeführt wurden. Diese demonstrieren die Anwendung der in Abschnitt 3.2 dargestellten Techniken zur Bestimmung orts aufgelöster Parameterkarten für R_2' , das relative Volumen λ und die Suszeptibilitätsdifferenz $\Delta\chi$ zwischen Einschlüssen und Phantomlösung. Dabei werden auch die dort vorgestellten unterschiedlichen Strategien zur Auswertung der Messdaten genauer untersucht. Zunächst wird dabei der einfachste Fall der unabhängigen linearen Anpassung betrachtet, wie sie in Abschnitt 3.2.3.1 eingeführt wurde. Danach werden die Auswirkungen der Korrektur makroskopischer Feldinhomogenitäten (vgl. Abschnitt 3.2.3.3) und der in Abschnitt 3.2.3.1 vorgestellten unterschiedlichen Anpassungsstrategien auf die Qualität der Parameterbestimmung untersucht. Dabei wird besonderes Augenmerk auf die resultierenden Parameterfehler gelegt. Am Ende dieses Abschnittes werden die am Messphantom bestimmten Werte für R_2' , λ und $\Delta\chi$ angegeben und die Abhängigkeit der Suszeptibilitätsbestimmung vom Radius der Einschlüsse untersucht.

4.2.1.1 Parameterkarten aus linearer Parameteranpassung

Zur Untersuchung der Messsequenzen und Auswertetechniken wurden Messungen am Phantom durchgeführt. Abb. 4.9 zeigt exemplarisch eine Bildserie für eine solche Messung, die mit der Sequenzvariante 3 aus Tab. 3.3 (Abschnitt 3.2.2.2) aufgenommen wurde. Jedes Bild stellt dabei das Signal eines aufgenommenen Gradientenechos dar. Die Abtastung der 25 Gradientenechos erfolgte symmetrisch um das Spinecho ($TE_{SE} = 118\text{ms}$) mit einem konstanten Echoabstand $\Delta TE = 4.0\text{ms}$. Bei der Messung wurden 16 Akquisitionen gemittelt, so dass sich eine Gesamtmesszeit von 32 min ergab. Die weiteren Sequenz- und Anpassungsparameter können Abschnitt Tab. 3.4 und Tab. 3.5 entnommen werden.

In der Bildserie ist gut der Effekt der Dephasierung durch die Zylindereinschlüsse innerhalb der Kompartimente zu erkennen. Die Signalintensität nimmt dort für weit vom Spinecho entfernt liegende Zeitpunkte deutlich stärker ab, als in den Bereichen außerhalb der Kompartimente. Während das

Phantom im Spinechobild annähernd homogen erscheint, stellen sich die Kompartimente z.B. im ersten Gradientenechobild (70ms) mit deutlich geringerer Intensität dar, als die homogenen Bereiche. Das typische Zeitverhalten des Signals innerhalb der inhomogenen Phantombereiche ist in Abb. 4.10 jeweils für ein Pixel in jedem Kompartiment gezeigt. In den logarithmierten Daten ist erkennbar, dass

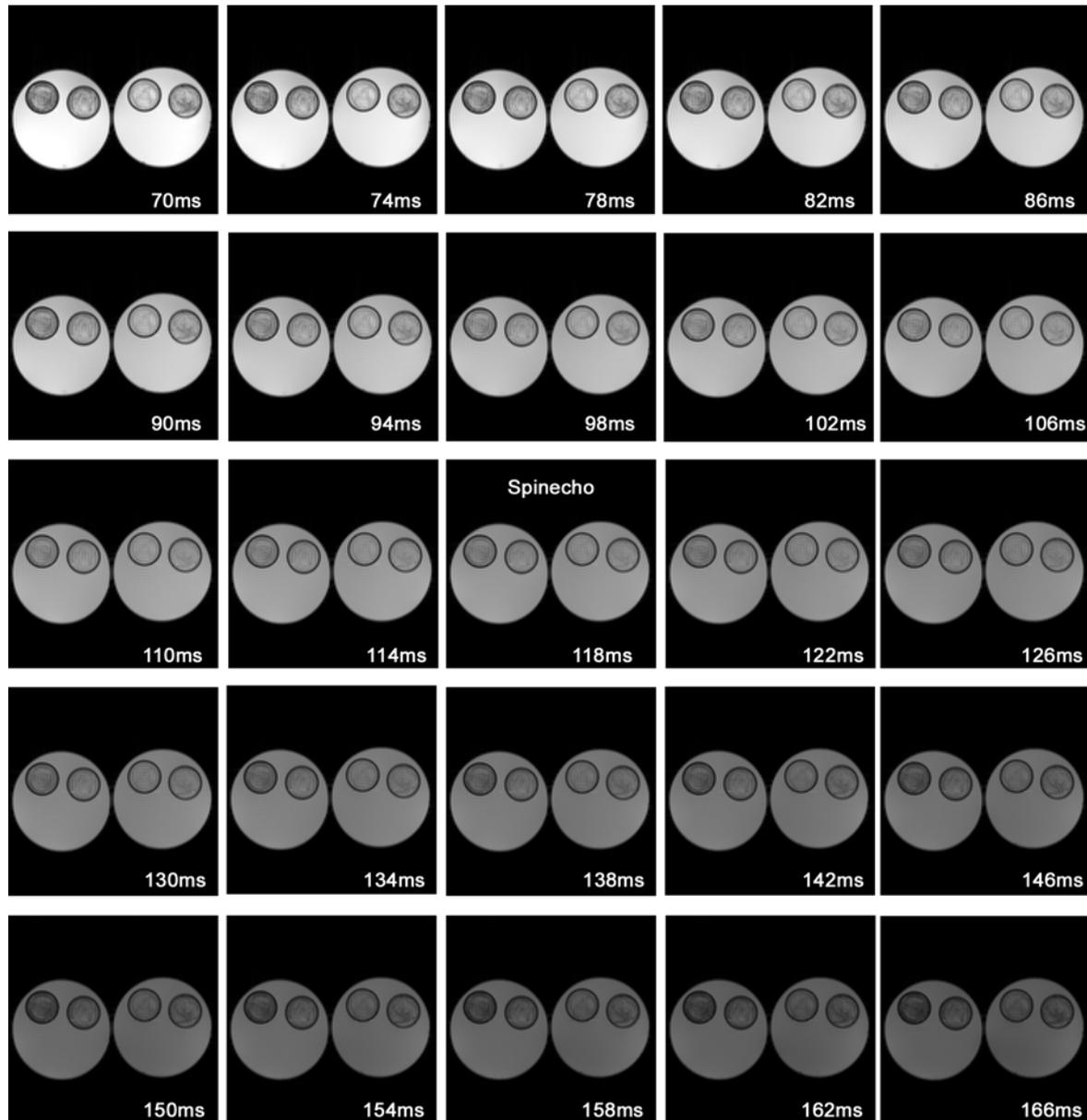


Abb. 4.9 Bildserie einer Gradientenecho/Spinecho Messung am Messphantom

Messung am Phantom mit der in Abschnitt 3.2.4 vorgestellten kombinierten Gradientenecho/Spinecho-Sequenz (Variante 3 in Tab. 3.3) (Sequenzparameter vgl Text). Die Gradientenechozeit TE_{GE} ist im jeweiligen Bild vermerkt. Das Spinechobild in der Mitte der Zeitserie ($TE_{SE}=118ms$) ist gesondert gekennzeichnet. Die vier runden Kompartimente beinhalten jeweils statistisch geknäuelte Nylonschnur mit den Radien $32,5\mu m$, $50\mu m$, $80\mu m$ und $120\mu m$ (von links nach rechts).

die abgetastete Signal-Zeitkurve für lange Zeiten vor und nach dem Spinecho asymptotisch in einen linearen Verlauf einmündet, während sie in der Nähe des Spinechos (Kurzzeitbereich) von der Geraden abweicht. Beide Beobachtungen stehen im Einklang mit den Vorhersagen des in Abschnitt 3.2.1.2 beschriebenen Gewebemodells.

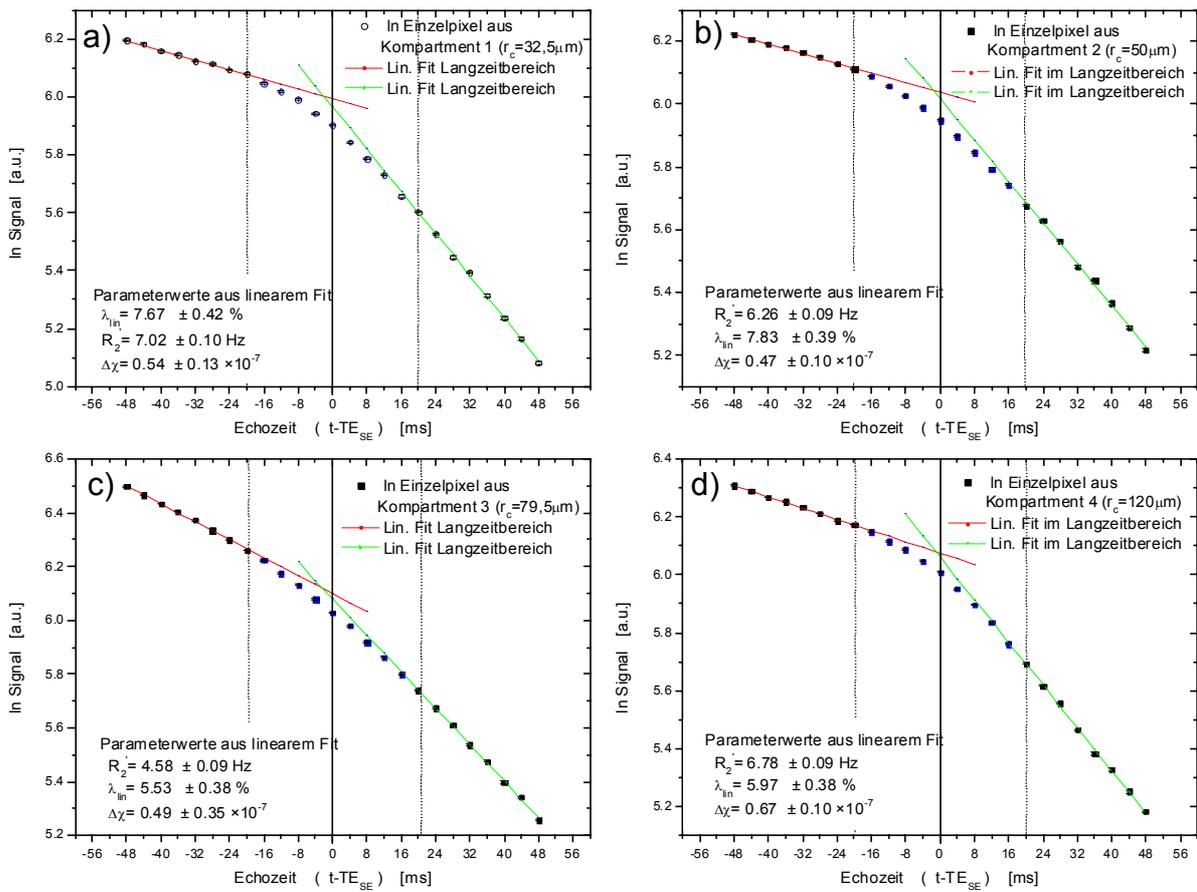


Abb. 4.10 Signal-Zeitverläufe innerhalb der vier Phantomkompartimente

Zeitverlauf des Signals aus einer Messung mit Sequenzvariante 3 (vgl. Tab. 3.3) (Messzeit 34 min) jeweils für ein Einzelpixel in logarithmischer Skalierung. Die Zeitskala ist um das Spinecho ($TE_{SE}=118\text{ms}$) zentriert. Die durchgezogenen Linien stellen den linearen Fit an 8 Punkte im Langzeitbereich dar, die sich im Idealfall am Spinecho schneiden. a) Kompartiment 1 : Nylonschnur $r=32,5 \mu\text{m}$, b) Kompartiment 2 : Nylonschnur $r=50,0 \mu\text{m}$, c) Kompartiment 3 : Nylonschnur $r=79,5 \mu\text{m}$, d) Kompartiment 4 : Nylonschnur $r=120 \mu\text{m}$ Im Diagramm sind jeweils die aus der Anpassung berechneten Parameterwerte angegeben .

Zur Bestimmung der Relaxationsrate R_2' und des relativen Volumenanteil λ der Einschlüsse im Phantom (vgl. Abschnitt) wurde an diesen Signal-Zeitverlauf jeweils eine Regressionsgerade vor und

nach dem Spinecho angepasst. Der Fit erfolgte unter Auslassung der Datenpunkte des Kurzzeitbereichs, der in der Darstellung durch die vertikalen Linien abgegrenzt ist¹.

Eine solche lineare Anpassung für jedes Bildpixel liefert aus der aufgenommenen Echoserie Parameterkarten für R_2' und λ . Diese resultierenden Karten sind in Abb. 4.11 a) und b) gezeigt. Die daraus berechnete Karte der Suszeptibilitätsdifferenz $\Delta\chi$ zwischen den Einschlüssen und der Lösung ist in Abb. 4.11 c) dargestellt².

In allen Darstellungen dieser Arbeit sind die Karten für das relative Volumen und die Relaxationsraten R_2' (und R_2) in einer linearen schwarz-weiß Skala gedruckt. Die Grauwerte kodieren jeweils das relative Volumen der Einschlüsse in % bzw. die Relaxationsrate in s^{-1} . In den Suszeptibilitätsdifferenz-Karten sind generell (einheitenlose) Volumensuszeptibilitäten ($\Delta\chi_v$) in cgs-Einheiten in einer linearen Farbskala dargestellt, wobei die Kodierung der Pixelwerte jeweils in den nebenstehenden Farbbalken angegeben ist.

Im Parameterbild für R_2' ist gut zu erkennen, dass die Einschlüsse innerhalb der Kompartimente - wie zu erwarten - eine erhöhte Signalrelaxation erzeugen. Diese geht mit Messwerten im Bereich von $\lambda \approx 5-10\%$ für das relative Volumen λ der Einschlüsse innerhalb der Kompartimente einher³. Die Karten des relativen Volumenanteils zeigen innerhalb der Kompartimente eine leicht inhomogene Messwertverteilung, die sich durch eine inhomogene Packung der Nylonschnur im jeweiligen Kompartiment erklären lässt. Die Steifigkeit der Nylonschnur macht es sehr schwierig, eine vollständig gleichmäßige Verteilung der Einschlüsse innerhalb der Kompartimente zu erreichen. Insbesondere in den Randbereichen ist ein leicht erhöhter Volumenanteil trotz großer Aufmerksamkeit bei der Packung kaum vermeidbar.

Die berechnete Suszeptibilitätskarte zeigt dennoch innerhalb der Kompartimente eine gute Homogenität. Hier wird deutlich, dass die Bestimmung der Suszeptibilitätsdifferenzen nur wenig von Schwankungen im relativen Volumen der Einschlüsse beeinflusst wird, da sich die Größen R_2' und λ bei der Berechnung von $\Delta\chi$ kompensieren. Dadurch wird die Messung der Suszeptibilitätsdifferenz relativ unabhängig von Volumenschwankungen der Einschlüsse. Die gemessenen Differenzen der Volumensuszeptibilitäten liegen daher sowohl innerhalb der Kompartimente als auch in verschiedenen Kompartimenten relativ konstant im Bereich³ von $\Delta\chi \approx 0.5 \cdot 10^{-7}$.

In den homogenen Bereichen des Phantoms außerhalb der Kompartimente lassen sich in den Parameterkarten allerdings unerwünschte Artefakte erkennen. Obwohl in diesen Bereichen keine Suszeptibilitätsdifferenz gemessen werden sollte, ergeben sich auch hier singifikant von 0 verschiedene Werte für $\Delta\chi$.

Hier machen sich makroskopische Inhomogenitäten im Magnetfeld des Tomographen bemerkbar, die trotz messtechnischer Vorkehrungen (exakter Shim des Tomographen in einem angepassten Volumen) nicht immer vollständig beseitigt werden können. Die hier zur Berechnung der Parameterkarten

¹ Eine Abschätzung zur Abgrenzung der asymptotischen Bereiche ist in Abschnitt 3.2.3 gegeben.

² Die Berechnung der $\Delta\chi$ Karten erfolgte nach Glg. 3.50

³ Eine genauere quantitative Betrachtung der berechneten Werte wird in Abschnitt 4.2.1.7 gegeben

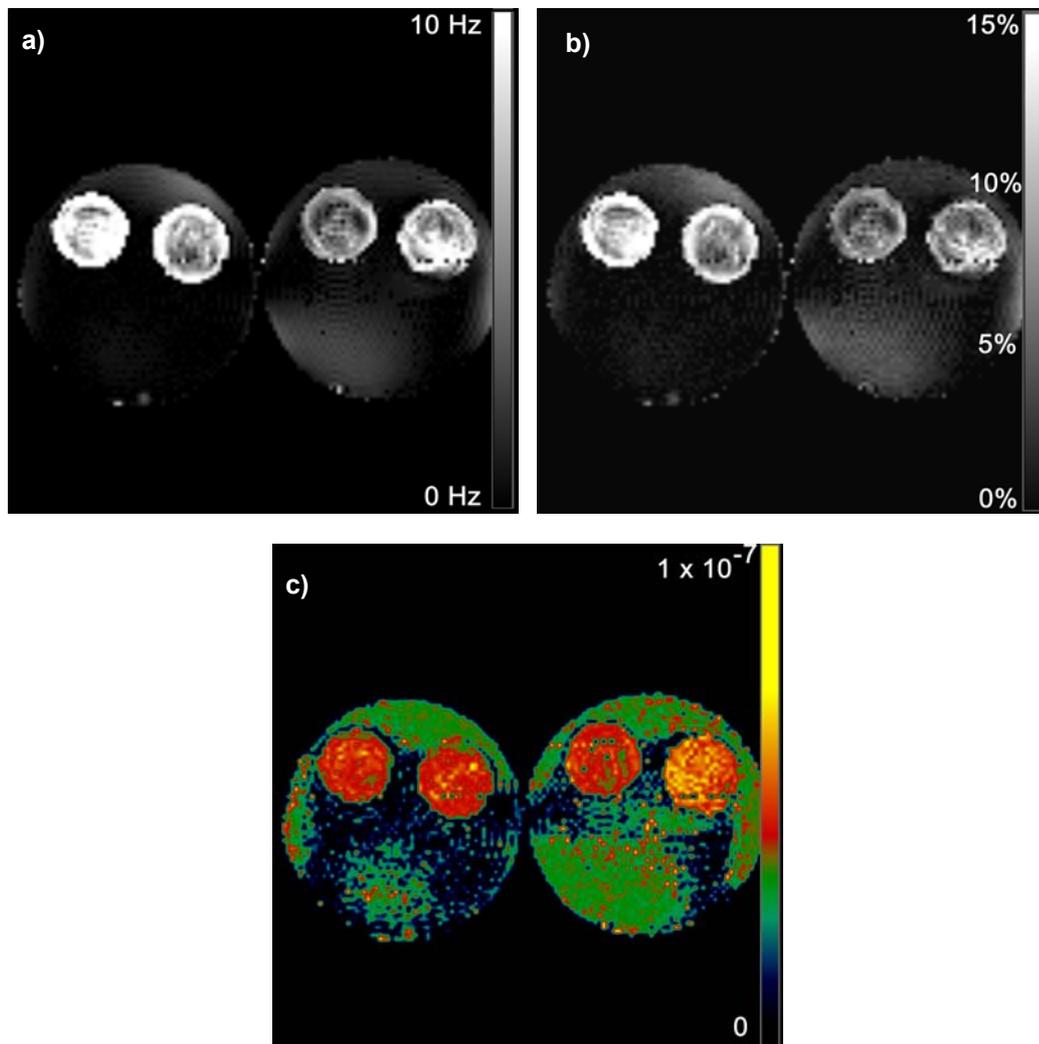


Abb. 4.11 Parameterkarten für R_2' , λ und $\Delta\chi$ im Phantom aus einer linearen Anpassung an die Messdaten

Ortsaufgelöste Karten aus einer Messung mit Sequenzvariante 3 (Messzeit 34 min) für a) reversible Relaxationsrate R_2' , b) relatives Volumen der Einschlüsse λ , c) Differenz zwischen den Volumenssuszeptibilitäten $\Delta\chi$ der Einschlüsse und der Phantomlösung.

verwendete lineare Anpassung der Messdaten unterscheidet nicht zwischen solchen residualen Inhomogenitäten im Grundmagnetfeld des Tomographen und denjenigen Inhomogenitäten, die durch die interessierenden Suszeptibilitätsdifferenzen induziert werden. Somit erzeugen makroskopische Feldinhomogenitäten ebenfalls eine Erhöhung der Relaxationsrate R_2' und es wird auch in homogenen Phantombereichen fälschlicherweise eine von 0 verschiedene Suszeptibilitätsdifferenz gemessen.

Die durch makroskopische Felder erzeugten Relaxationseffekte liegen für den verwendeten Tomographen bei allen durchgeführten Phantommessungen unterhalb von etwa $R_2' = 2\text{-}3\text{Hz}$. Diese

Werte sind aber vom aktuellen Wartungszustand des Tomographen und von makroskopischen Suszeptibilitätssprüngen (z.B. durch große Luft-Wasser Grenzflächen) abhängig.

4.2.1.2 Korrektur makroskopischer Inhomogenitäten

Zur Veranschaulichung des Effektes makroskopischer Magnetfeldinhomogenitäten auf die Bestimmung der Parameter sind in Abb. 4.12 die Signal-Zeitverläufe zweier Einzelpixel aus dem homogenen Bereich (ohne Einschlüsse) des Phantoms dargestellt.

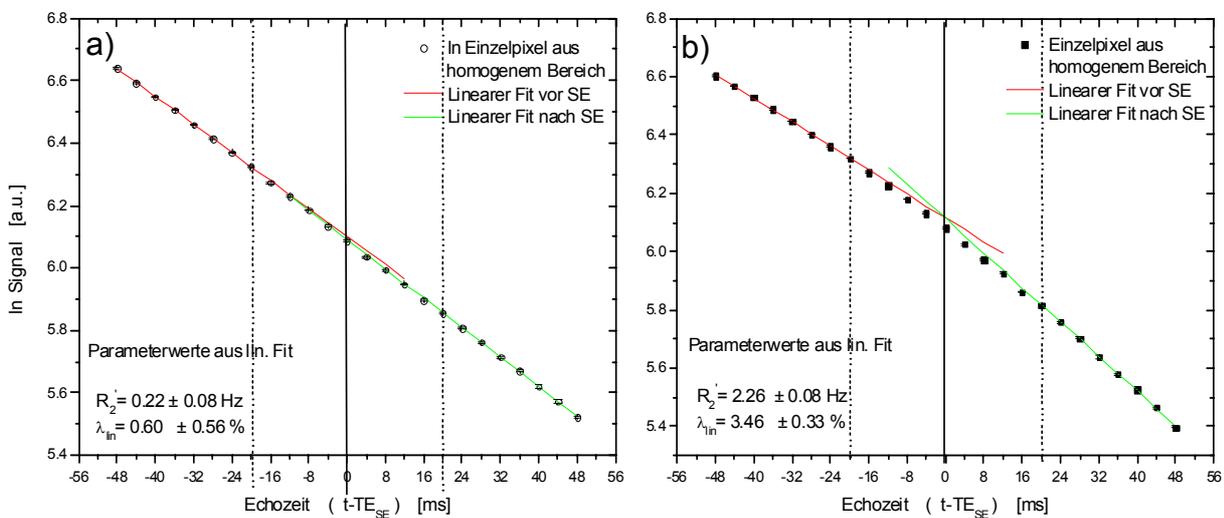


Abb. 4.12 Signal-Zeitverläufe in einem homogenen Phantombereich mit linearer Anpassung

Signalverlauf einer Messung mit Sequenzvariante 3 für zwei Pixel aus Bereichen, die aus reiner Phantomlösung ohne Einschlüsse bestehen : a) Für ein Pixel aus einem Bereich ohne makroskopische Feldinhomogenitäten ergibt sich für die logarithmierten Daten ein linearer Zeitverlauf mit der Steigung R_2 b) Für ein Pixel in einem Bereich mit makroskopischen Inhomogenitäten ist das Signalverhalten nicht mehr monoexponentiell, so dass der logarithmierte Zeitverlauf von der Geraden abweicht. Für dieses Pixel ergeben sich große systematische Fehler in der Parameterbestimmung.

Pixel a) zeigt den Verlauf, wie er in einem Bereich auftritt in dem die Relaxationsrate R_2' mit 0 verträglich ist. In diesem Bereich ergibt sich ein monoexponentieller Zerfall mit der Relaxationsrate R_2 , der sich in den logarithmierten Daten als Gerade darstellt. Eine Geradenanpassung jeweils vor und nach dem Spinecho liefert für beide Geraden identische Steigung und einen Achsenabschnitt der sehr nahe am Messwert für das Signal am Spinecho liegt. Der lineare Fit liefert deshalb einen relativen Volumenanteil, der innerhalb der Messfehler mit 0 verträglich ist.

Bei Pixel b) machen sich dagegen die Effekte der makroskopischen Feldvariationen bemerkbar. Trotz fehlender Einschlüsse ($\lambda = 0\%$) ergibt sich hier kein monoexponentieller Verlauf, was sich als leichte Krümmung in den logarithmischen Daten bemerkbar macht. Die einfache lineare Anpassung an die

Langzeitdaten liefert daher fälschlicherweise ein relatives Einschlussvolumen, das deutlich von $\lambda=0\%$ verschieden ist.

Wie in Abschnitt 3.2.3.3 dargestellt wurde, erzeugen makroskopische Felder näherungsweise einen zusätzlichen gaußförmigen Signalzerfall. Zur Korrektur wird daher ein quadratisches Modell an die logarithmierten Daten angepasst. Der entsprechende quadratische Fit an den Echozug für die Pixel der vorhergehenden Abbildung ist in Abb. 4.13 gezeigt. Für beide Pixel ergibt sich eine gute Datenanpassung, so dass sich die Anpassungskurven am Spinecho mit dem dort gemessenen Signal decken. Die bestimmten Volumenanteile sind innerhalb der Fehler mit 0 verträglich.

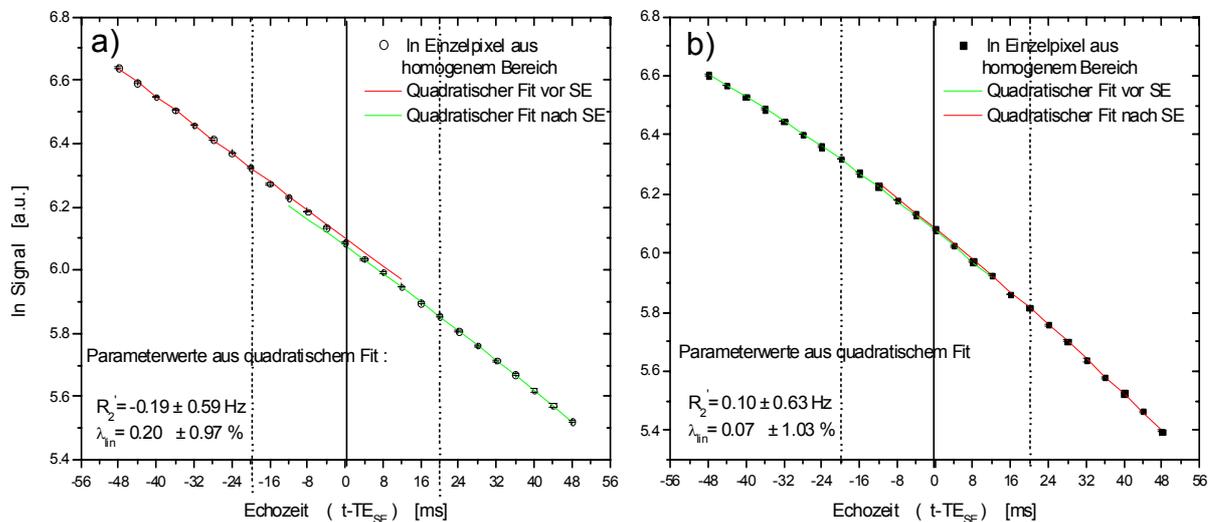


Abb. 4.13 Signal-Zeitverläufe in einem homogenen Phantombereich mit quadratischer Anpassung

Signalverlauf für dieselben Pixel wie Abb. 4.12 aus Phantombereichen ohne Einschlüsse. Zur Korrektur makroskopischer Felder wird hier eine quadratische Anpassung vorgenommen a) Für ein Pixel aus einem Bereich ohne makroskopische Feldinhomogenitäten hat die Einführung eines quadratischen Gliedes kaum Einfluss b) Für ein Pixel in einem Bereich mit makroskopischen Inhomogenitäten werden die Daten durch das quadratische Modell deutlich besser angepasst. Im Gegensatz zur linearen Anpassung sind die Parameterwerte hier mit 0 verträglich.

Der Effekt der Magnetfeldkorrektur auf Bereiche im Phantom mit Nylonschnur-Einschlüssen ist in Abb. 4.13 dargestellt. Zum Vergleich sind hier jeweils die quadratische und die lineare Anpassung (für ein Pixel aus Kompartiment 1 und Kompartiment 4) gegenübergestellt.

Für die hier dargestellten Pixel bleiben die bestimmten Parameterwerte durch die Korrektur mittels quadratischer Anpassung weitgehend (im Bereich von 10%) unbeeinflusst¹. Bei vorhandenen Einschlüssen kann der Signalverlauf –wie erwartet– nicht durch ein quadratisches Modell erklärt

¹ In manchen Bereichen sinken die für λ bestimmten Werte leicht ($\sim 10\%$), die Fitwerte für die Steigung (und damit R_2) bleiben aber weitgehend konstant (vgl. auch Abschnitt 4.2.1.7)

werden, so dass die Magnetfeldkorrektur die gewünschte Messgröße erhält, dabei aber makroskopische Fehler eliminiert.

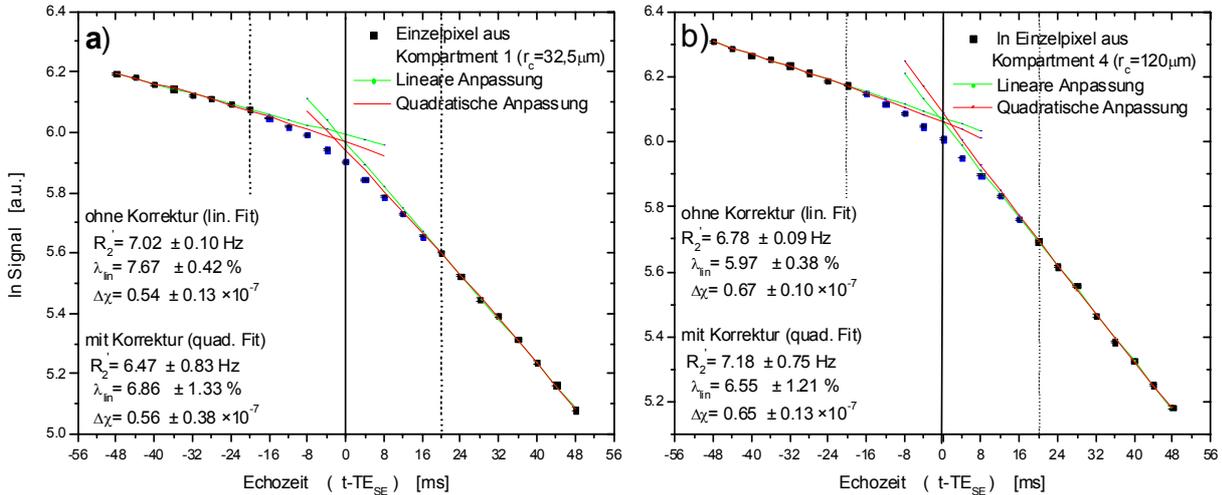


Abb. 4.14 Signal-Zeitverläufe in einem Phantomkompartiment mit Einschlüssen mit und ohne Korrektur makroskopischer Felder

Signalverlauf für zwei Pixel aus Bereichen mit Nylonschnur-Einschlüssen mit linearer (grün) und quadratischer (rot) Anpassung an die Messdaten a) Kompartiment 1 b) Kompartiment 4

Die ermittelten Parameterwerte mit und ohne Magnetfeldkorrektur unterscheiden sich für beide Pixel nur um etwa 10%. In Bereichen mit Einschlüssen kann der Signalverlauf nicht durch das quadratische Modell erklärt werden

Abb. 4.15 zeigt die resultierenden Parameterkarten für R_2 , λ und $\Delta\chi$, die durch den quadratischen Fit auf makroskopische Magnetfeldinhomogenitäten korrigiert wurden.

Der Vergleich mit den entsprechenden Karten der linearen Anpassung (Abb. 4.11) zeigt deutlich die bessere Homogenität in den Bereichen ohne Einschlüsse. Die Parameterwerte sind in solchen Bereichen im Gegensatz zu Abb. 4.11 alle mit 0 verträglich.

Die in Karte (b) dargestellten Werte für die Volumenanteile innerhalb der Kompartimente liegen im Bereich von 3-7% und schwanken damit um den Wert von $\lambda=5\%$, der beim Bau des Phantoms eingestellt wurde. Die durch die quadratische Anpassung bestimmten relativen Volumenwerte liegen etwa 20% unterhalb derjenigen Werte, die ohne Korrektur bestimmt wurden (vgl. Abschnitt 4.2.1.1). Die lineare Parameterbestimmung scheint das relative Volumen aufgrund von makroskopischen Feldern tendenziell zu überschätzen.

In den Parameterkarten Abb. 4.15 ist gegenüber der Anpassung ohne Magnetfeldkorrektur ein deutlich erhöhtes Rauschniveau zu erkennen, das durch die steigende statistische Unsicherheit der Parameteranpassung hervorgerufen wird. Die Einführung des quadratischen Gliedes erfordert einen weiteren Parameter für die Anpassung, was zwangsläufig zu einer größeren Instabilität führt. In der

Suszeptibilitätskarte zeigen sich deshalb an manchen Stellen „Löcher“ (z.B. in Kompartiment 3), die dadurch entstehen, dass die Anpassung an diesen Stellen versagt und der Parameterfehler größer als der Messwert wird. An solchen Stellen wird im Auswertalgorithmus der Wert als mit 0 verträglich angesehen und deshalb auf 0 gesetzt. Die zuverlässige Parameterbestimmung unter Berücksichtigung makroskopischer Inhomogenitäten ist daher auf ein hohes SNR der Ausgangsdaten angewiesen. Die Fehler bei der Parameterbestimmung in Abhängigkeit vom SNR werden in Abschnitt 4.2.1.5 genauer untersucht.

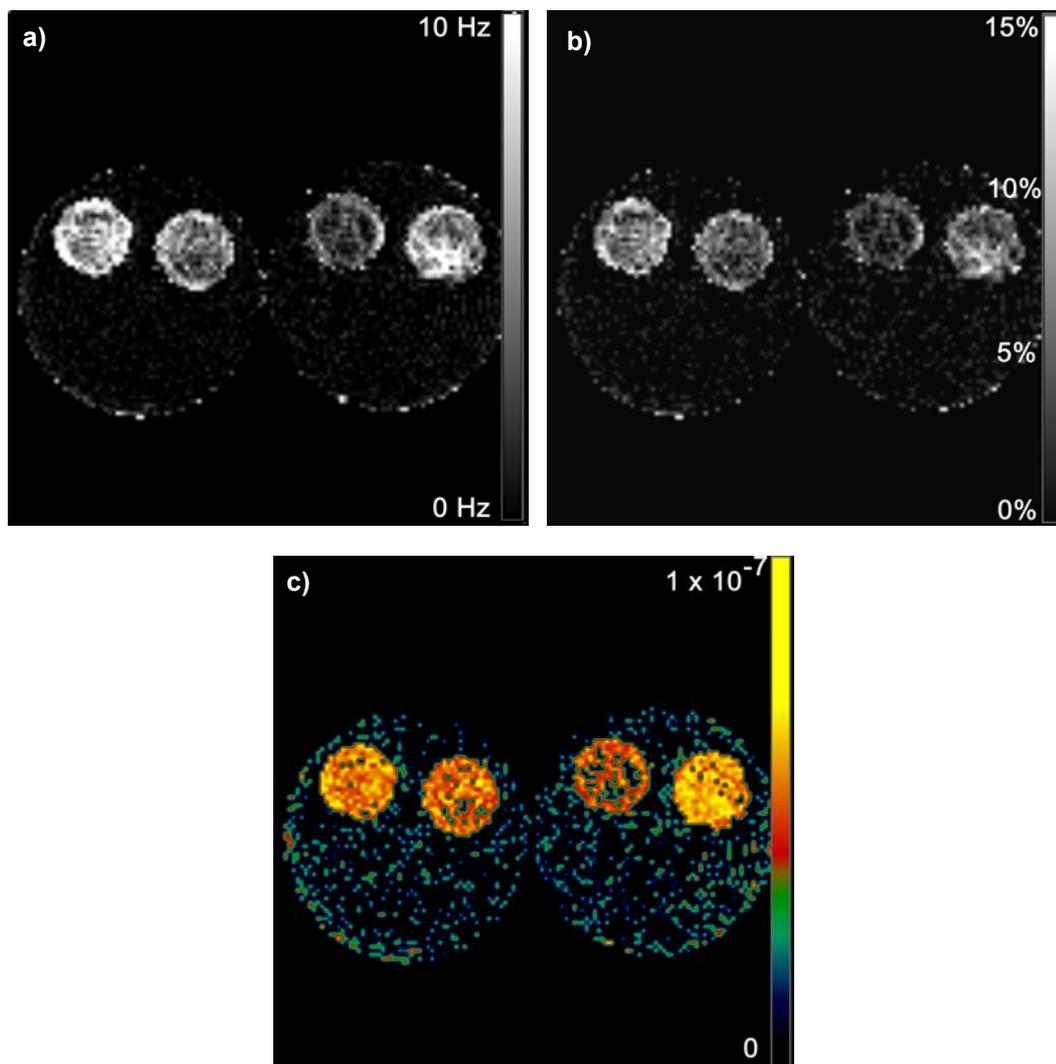


Abb. 4.15 Parameterkarten für R_2' , λ und $\Delta\chi$ im Phantom mit Korrektur makroskopischer Felder

Ortsaufgelöste Karten aus einer Messung mit Sequenzvariante 3 (Messzeit 34 min) für a) reversible Relaxationsrate R_2' , b) relatives Volumen der Einschlüsse λ , c) Differenz zwischen den Volumenssuszeptibilitäten $\Delta\chi$ der Einschlüsse und der Phantomlösung.

4.2.1.3 Vergleich verschiedener Anpassungsstrategien

In Abschnitt 3.2.3 wurden zwei unterschiedliche Methoden vorgestellt, mit denen die Parameter R_2' und λ aus den Messdaten der Echoerien bestimmt werden können.

Die erste Methode ermittelt die Parameter durch zwei unabhängige Anpassungen, die vor und nach dem Spinecho getrennt durchgeführt werden. Dadurch sind bei einfachem linearen Fit 4 Parameter, und mit Korrektur magnetischer Inhomogenitäten durch ein quadratisches Modell 6 Parameter nötig. Die zweite Methode betrachtet den gesamten Echozug als kombinierten Datensatz und bestimmt die Parameter direkt aus einem Mehrparameterfit (mit 3 bzw. 4 Parametern) an den gesamten Echozug. Diese Prozedur reduziert die Gesamtzahl der nötigen Anpassungsparameter und verspricht dadurch gegenüber der ersten Methode eine verbesserte Stabilität.

Zum Vergleich der Stabilität beider Anpassungsstrategien wurden Messungen am Phantom bei unterschiedlichen Signal/Rauschverhältnissen durchgeführt und die Daten mit beiden Methoden ausgewertet. Die Signal/Zeitverläufe bei zwei unterschiedlichen Signal/Rauschverhältnissen ist in Abb. 4.16 dargestellt. Die Diagramme zeigen jeweils den Signal-Zeitverlauf für ein Einzelpixel, der bei zwei unterschiedlichen Messzeiten (obere und untere Zeile) aufgenommen wurde. Die Zeitserie der oberen Zeile (a und b) wurde mit einer langen Akquisitionszeit von 34 min (16 Mittelungen) aufgenommen. Das Signal/Rauschverhältnis im Spinechobild wurde aus den Messdaten zu $\text{SNR}=281$ bestimmt. Die untere Zeile (b und c) zeigt dieselbe Zeitserie, bei einer um den Faktor 8 verkürzten Messzeit. Das Signal/Rauschverhältnis sinkt dadurch auf $\text{SNR}=109$. Die unterschiedlichen Fitmethoden werden in der linken und rechten Spalte gegenübergestellt, wobei links (a und c) die unabhängige - und rechts (b und d) die kombinierte 3-Parameter Anpassung gezeigt wird. In rot sind dabei jeweils die quadratischen Anpassungen zur Korrektur makroskopischer Magnetfelder gezeigt.

Bei hohem SNR zeigen beide Fitmethoden für das dargestellte Pixel gute Stabilität. Beide Prozeduren liefern in diesem Falle Parameterwerte für R_2' und λ , die innerhalb ihrer Fehler sehr gut übereinstimmen (vgl. Werte in a und b). Im Falle eines niedrigen SNR können die Daten durch eine lineare Anpassung noch stabil bestimmt werden, die Korrektur makroskopischer Inhomogenitäten versagt aber, wenn das quadratische Modell unabhängig an beide Äste vor und nach dem Spinecho angepasst wird. Die bestimmten Parameterwerte steigen für diese Anpassungsstrategie stark an, so dass eine zuverlässige Parameterbestimmung nicht mehr gegeben ist. Insbesondere bei der Extrapolation kommt es zu großen Instabilitäten.

Eine simultane quadratische Anpassung an beide Äste des Langzeitbereichs liefert dagegen bei niedrigem SNR deutlich stabilere Parameterwerte.

Ein Vergleich der mit beiden Fitmethoden berechneten Suszeptibilitätsdifferenzkarten ist in Abb. 4.17 dargestellt. Die dargestellten Parameterkarten wurden durch quadratische Anpassung auf makroskopische Feldvariationen korrigiert. Die obere Zeile zeigt eine Gegenüberstellung der berechneten Karten bei hohem Signal/Rauschverhältnis ($\text{SNR}=276$) für die unabhängige Anpassung (a) und kombinierte Anpassung (b). Zum Vergleich sind die Karten für ein niedrigeres SNR ($\text{SNR}=170$)

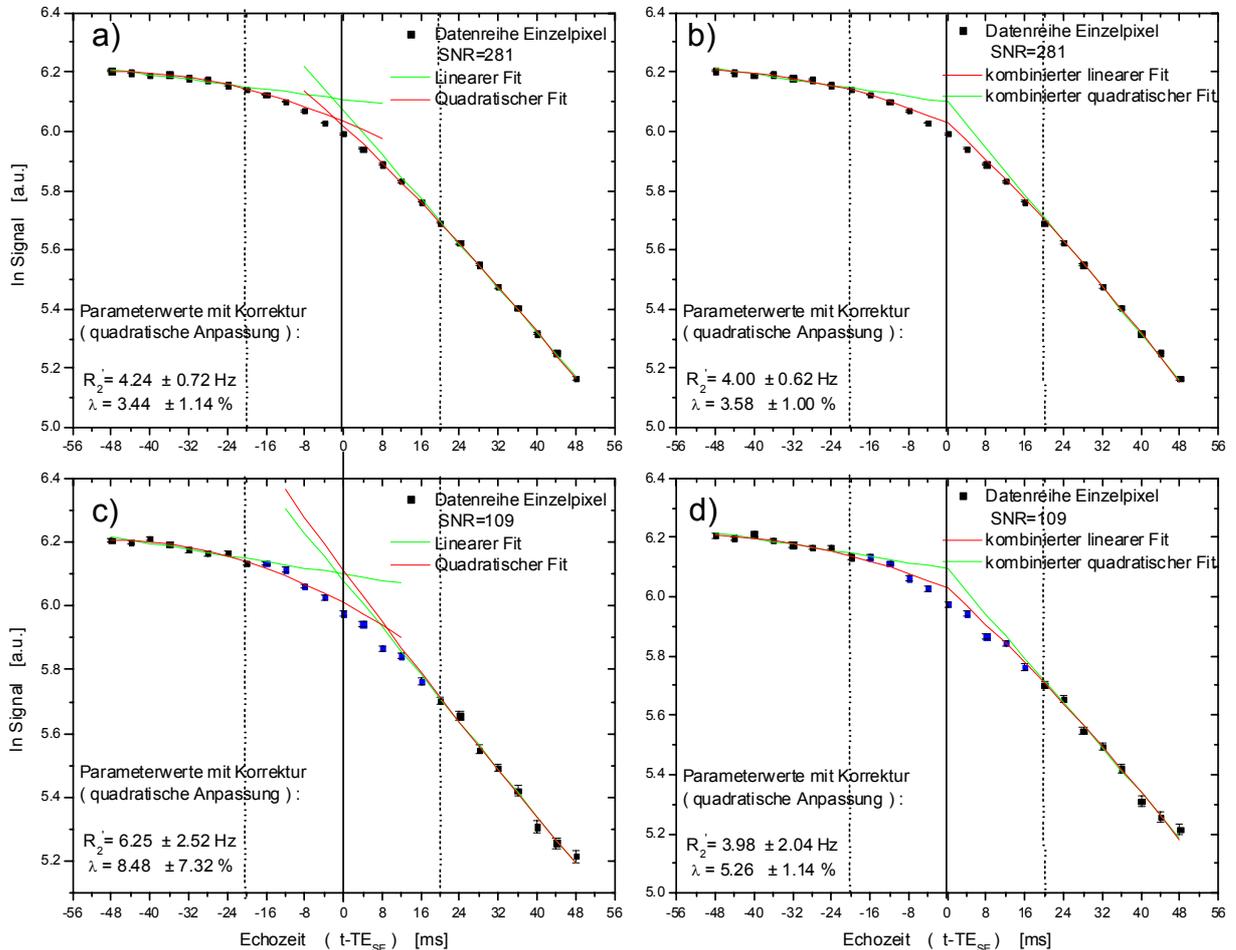


Abb. 4.16 Vergleich kombinierter und unabhängiger Anpassung bei unterschiedlichem SNR

Signalverlauf für ein Pixel (Kompartiment 2) bei hohem (a und b) und niedrigem SNR (c und d) aufgenommen mit Sequenzvariante 3. In der linken Spalte wurden die Daten vor und nach dem Spinecho unabhängig angepasst. In der linken Spalte wurde der gesamte Datenbereich durch einen 3- bzw. 4-Parameter Fit angepasst. Die lineare Anpassung ist jeweils in grün und die quadratische Anpassung in rot dargestellt. Während die unabhängige quadratische Anpassung bei niedrigem SNR leicht instabil wird, bleibt die kombinierte Anpassung weitgehend stabil. a) unabhängige Anpassung SNR=281, b) kombinierte Anpassung SNR=281 c) unabhängige Anpassung SNR=109 d) kombinierte Anpassung SNR=109.

im unteren Bildteil dargestellt (c und d). Der Vergleich der Parameterkarten bei jeweils gleichem SNR macht deutlich, dass die kombinierte Anpassung an die Daten im gesamten Datenbereich innerhalb der Kompartimente eine bessere Stabilität liefert. Die Kompartimente stellen sich dort homogener dar und zeigen gegenüber der unabhängigen Anpassung weniger „Löcher“. Dies ist darauf zurückzuführen,

dass die kombinierte Anpassung kleinere Unsicherheiten in der Bestimmung von R_2' und λ und demit mehr signifikant von 0 verschiedene Pixel liefert.

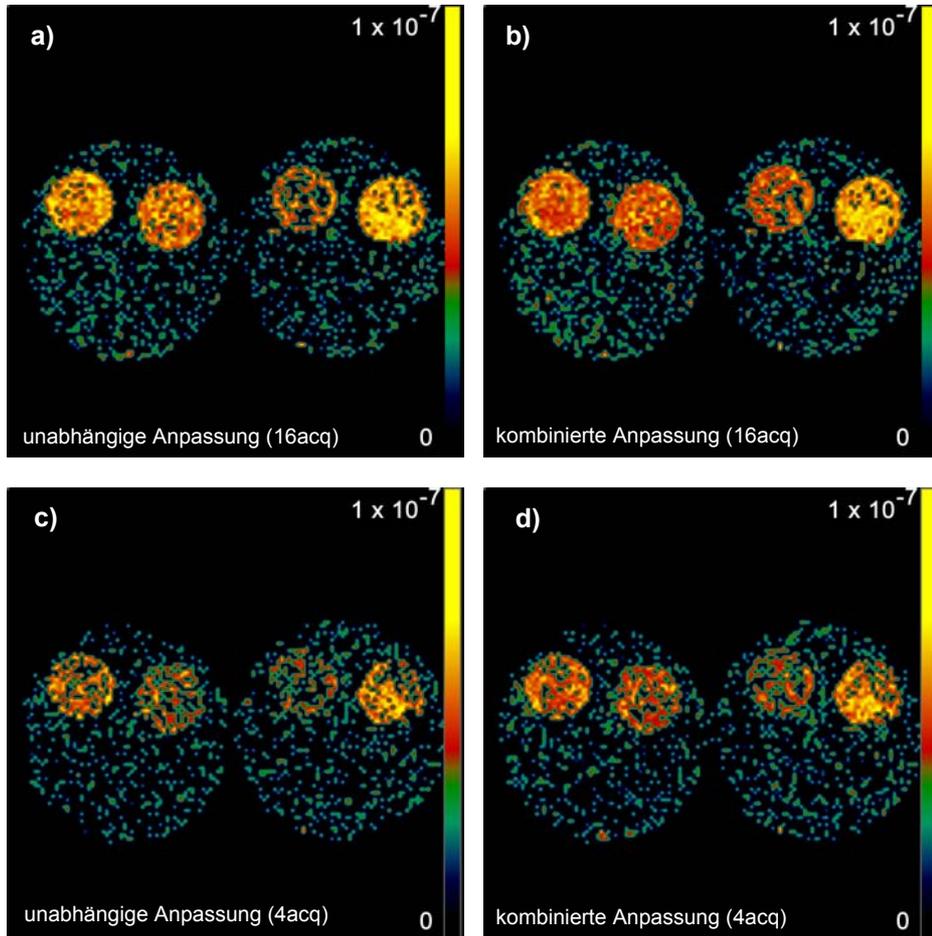


Abb. 4.17 Vergleich der $\Delta\chi$ -Karten aus unabhängiger und kombinierter Anpassung mit Korrektur makroskopischer Felder

$\Delta\chi$ -Parameterkarten aus eine Messung mit Sequenzvariante 2 ($TE_{SE}=102$ ms) für zwei unterschiedliche Messzeiten (obere und untere Zeile). Die gezeigten Karten wurden durch eine quadratische Anpassung auf makroskopische Felder korrigiert. In den Zeilen sind jeweils die verschiedenen Anpassungsstrategien gegenübergestellt. a) SNR der Ausgangsdaten =276, *unabhängige Anpassung*, b) SNR der Ausgangsdaten =276, *kombinierte Anpassung*, c) SNR der Ausgangsdaten =170, *unabhängige Anpassung*, d) SNR der Ausgangsdaten =170, *kombinierte Anpassung*. In den Karten der rechten Spalte (*kombinierte Anpassung*) ist eine verbesserte Homogenität der Werte innerhalb der Kompartimente zu erkennen, was auf die verbesserte Stabilität zurückzuführen ist.

4.2.1.4 Abhängigkeit der Fitstabilität vom Anpassungsbereich

Die Abhängigkeit der Stabilität der Parameterkarten beider Fitprozeduren vom Bereich der Datenpunkte, die zur Anpassung genutzt werden, ist in Abb. 4.18 verdeutlicht. Die hier dargestellten Suszeptibilitätskarten resultieren aus einer Messung (Sequenzvariante 2 in Tab. 3.3) bei einem SNR=276 (16 Mittelungen). Der Echoabstand zwischen 2 Gradientenechos betrug $\Delta TE_{GE}=3,5\text{ms}$ (Spinechozeit $TE_{SE}=102\text{ms}$). In jeder Zeile wurde der Kurzzeitbereich sukzessive von links nach rechts um einen Datenpunkt verlängert, d.h. die Extrapolationsstrecke wird von links nach rechts zunehmend größer. Für die Anpassungsbereiche gilt $|t-TE_{SE}| > t_{\text{short}}=17,5\text{ms}$ (a und d), $|t-TE_{SE}| > t_{\text{short}}=21\text{ms}$ (b und e) und $|t-TE_{SE}| > t_{\text{short}}=24,5\text{ms}$ (c und f).

In den beiden Zeile sind jeweils die Karten der unabhängigen (oben) und kombinierten (unten) quadratischen Anpassung gegenübergestellt. Es ist eine Zunahme des Anteils der Rauschpixel in den Kompartimenten mit steigender Extrapolationsstrecke erkennbar. Dies spiegelt die zunehmende Unsicherheit in der Parameterbestimmung wider. Die kombinierte Fitprozedur zeigt dabei gegenüber der unabhängigen Anpassung eine verbesserte Stabilität.

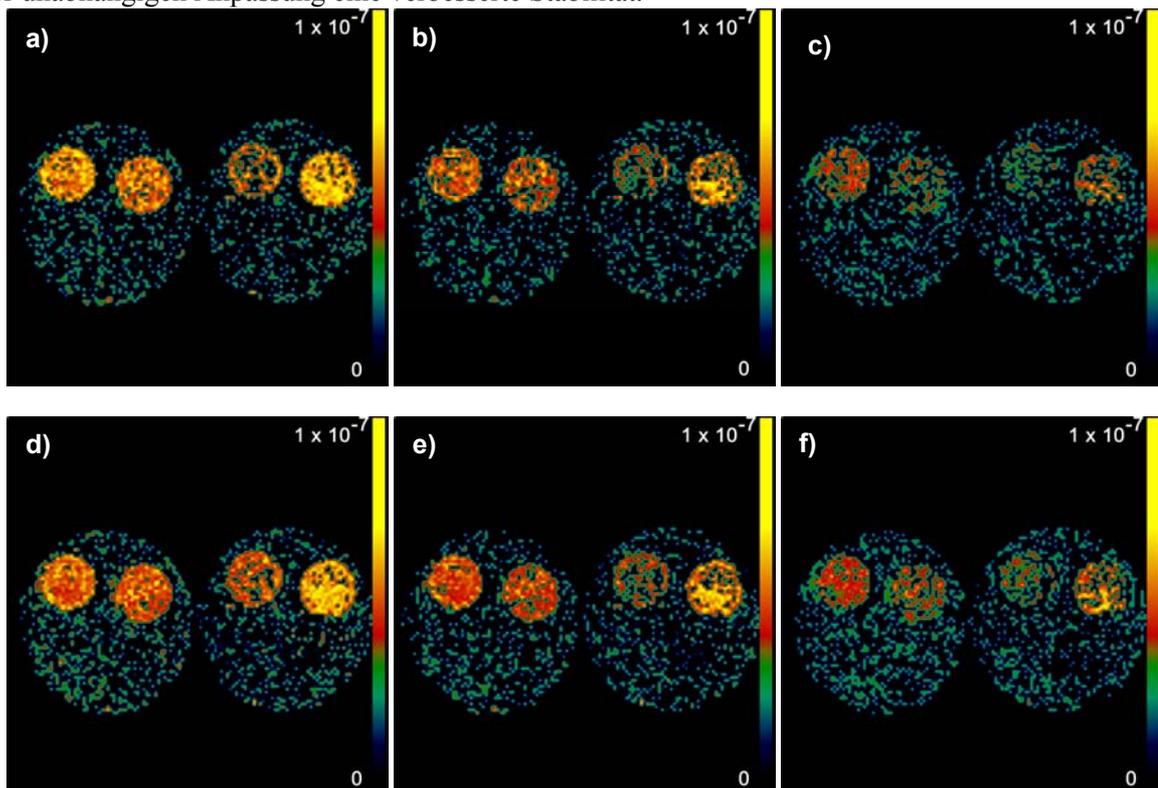


Abb. 4.18 Vergleich der $\Delta\chi$ -Karten bei sukzessive verlängerter Extrapolationsstrecke

Parameterkarten für die unabhängige Anpassung (oben) und die kombinierte Anpassung (unten) mit Korrektur makroskopischer Felder. Von rechts nach links steigt die Extrapolationsstrecke: a,d) $|t-TE_{SE}| > t_{\text{short}}=17,5\text{ms}$, b,e) $|t-TE_{SE}| > t_{\text{short}}=21\text{ms}$, c,f) $|t-TE_{SE}| > t_{\text{short}}=24,5\text{ms}$. Die Anpassung wird mit zunehmender Extrapolationsstrecke instabiler, Die Parameterkarten der kombinierten Anpassung weisen ein geringeres Rauschen auf.

4.2.1.5 Abhängigkeit der Parameterfehler vom Signal/Rauschverhältnis

Die statistischen Fehler bei der Bestimmung der Parameterkarten für R_2' , λ und $\Delta\chi$ hängen direkt vom Bildrauschen der aufgenommenen Echoserie und damit – bei sonst konstanten Parametern – von der verwendeten Messzeit ab. Es stellt sich daher die Frage, wie lang die Messzeit gewählt werden muss, um eine ausreichende statistische Genauigkeit der Parameter zu erreichen.

Zur experimentellen Untersuchung dieses Sachverhaltes wurden daher verschiedene Messserien mit sukzessive steigendem Signal/Rauschverhältnis in den Bilddaten durchgeführt. Dazu wurden für jede der Sequenzvarianten (vgl. Abschnitt 3.2.2.2, Tab. 3.3) 6 Echoserien mit jeweils 1,2,4,8,16 und 32 Mittelungen mit Messzeiten von 2:08min, 4:16min, 8:32min, 17:04min, 34min und 68min aufgenommen. Für die Echoserien wurde dann jeweils das Signal/Rauschverhältnis im Spinechobild bestimmt¹.

Die so erhaltenen Messdaten wurden jeweils mit den unterschiedlichen Anpassungsstrategien mit und ohne Korrektur auf makroskopische Felder ausgewertet und die relativen Fehler in den Parametern R_2' , λ und $\Delta\chi$ in Abhängigkeit von Signal/Rauschverhältnis ermittelt.

Eine Auftragung der relativen Parameterfehler in R_2' , λ und $\Delta\chi$ gegen das gemessene SNR ist in Abb. 4.19 gezeigt. Die hier gezeigten Daten wurden mit der Sequenzvariante 2 ($TE_{SE}=102ms$ erstes GE $TE_{GE1}=60ms$ vgl. Tab. 3.3) aufgenommen². Die vier Diagramme stellen die relativen Fehler für die beiden Anpassungsstrategien jeweils mit und ohne Korrektur auf makroskopische Felder dar (obere und untere Zeile).

In der oberen Zeile (a und b) sind die Parameterfehler der Anpassungen ohne Korrektur auf makroskopische Felder (linearer Fit) zu sehen.

Die aufgetragenen Parameterfehler zeigen eine starke Abhängigkeit vom SNR der Ausgangsdaten. In den Diagrammen wird deutlich, dass bei der linearen Anpassung der wesentliche Beitrag zum Fehler in $\Delta\chi$ aus der Bestimmung des relativen Volumens herrührt, wohingegen der Fehleranteil durch die Bestimmung von R_2' nahezu vernachlässigbar ist.

Auf der rechten Seite sind die Fehler für die kombinierte Fitprozedur dargestellt. Die kombinierte Fitprozedur (b) liefert für alle SNR ca. 30-40% kleinere Fehler als die entsprechende unabhängige Anpassung (a). Bei gleichem angestrebtem Bestimmungsfehler kann die Messzeit bei Anwendung der simultanen Anpassung also nahezu um die Hälfte verkürzt werden.

Bei der hier verwendeten Auflösung und Bandbreite ($\Delta x = \Delta y = 1,6mm$, $\Delta z = 8mm$, $BW_{pix} = 500Hz/Pixel$) ist für die lineare Anpassung ein $\Delta\chi$ -Fehler im 10% Bereich bei einer Messzeit von etwa 10-15 min erreichbar.

In der unteren Zeile der Abbildung (c und d) sind die entsprechenden Fehler für die Anpassungen mit Korrektur makroskopischer Inhomogenitäten gezeichnet.

¹ Zur Bestimmung des SNR wurde das Bildrauschen ermittelt, wie in Abschnitt 3.2.3.1 beschrieben. Das Signal wurde aus einer Mittelung der Werte innerhalb des jeweils untersuchten Phantomkompartiments berechnet.

² Sequenzparameter vgl. Abschnitt 3.2.2.2.

Zunächst fallen die gegenüber der linearen Anpassung deutlich erhöhten Bestimmungsfehler auf. Die relativen Fehler liegen auch bei sehr langer Messzeit von einer Stunde (SNR > 250) noch im Bereich

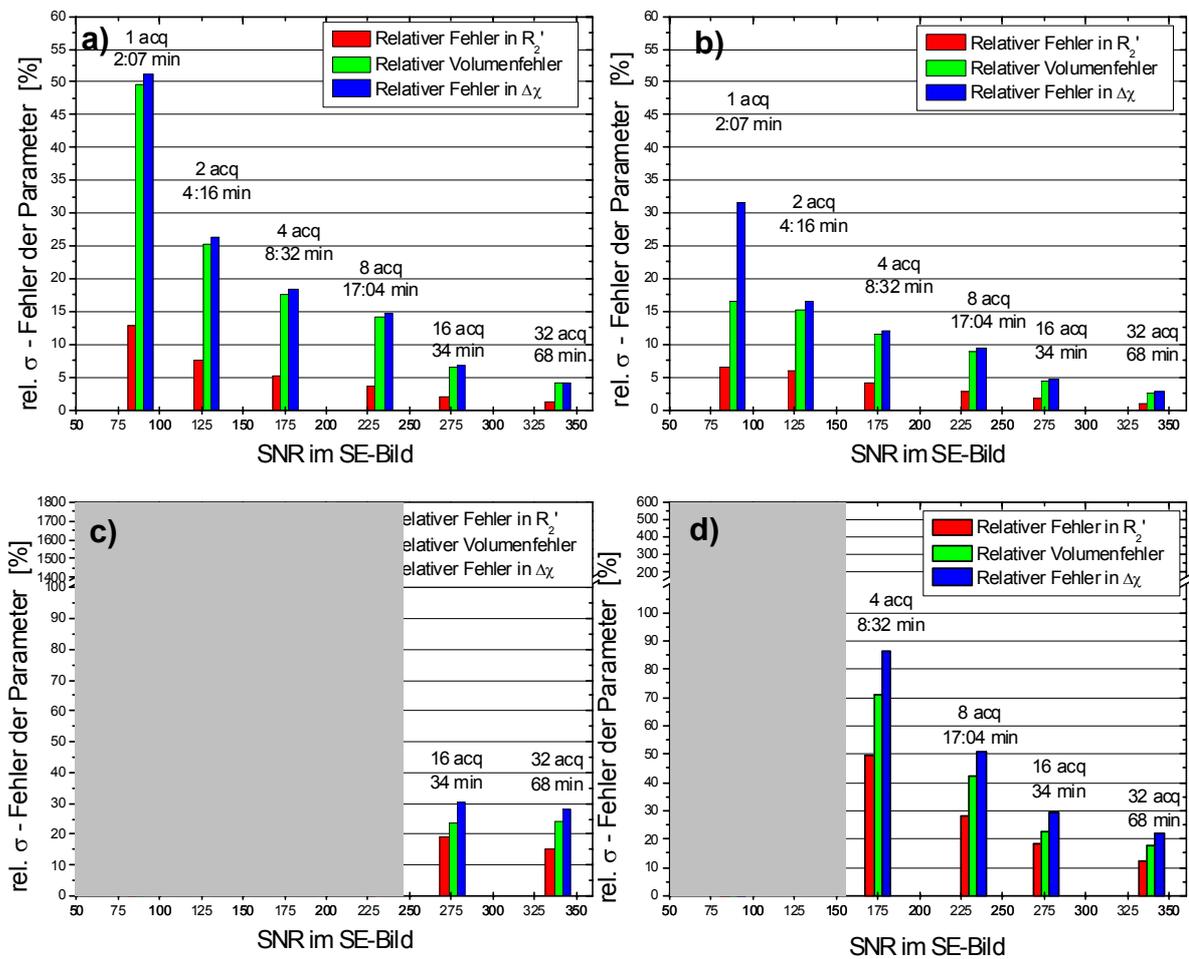


Abb. 4.19 Abhängigkeit der Parameterfehler vom SNR der Echoserie

Relative Fehler der Parameter R_2' (rot), λ (grün) und $\Delta\chi$ (blau), für ein Pixel in Kompartiment 2 in Abhängigkeit vom Signal/Rausch Verhältnis im Spinecho Bild (Pixelsignal/Standardabweichung). Gezeigt ist eine Messung mit Sequenzvariante 2 ($TE_{SE} = 102ms$) bei der jeweils das SNR durch Verdoppelung der Messzeit von 1 auf 16 Akquisitionen erhöht wurde. (Sequenzparameter der Aufnahme siehe Tab. 3.3) a) *unabhängige lineare Anpassung* der Bereiche vor und nach dem Spinecho, b) *kombinierte lineare Anpassung* der drei Parameter an den gesamten Datenbereich, c) *unabhängige quadratische Anpassung* der Bereiche vor und nach dem Spinecho, d) *kombinierte quadratische Anpassung* an den gesamten Datenbereich. Bei der quadratischen Anpassung wird die Parameterbestimmung bei niedrigem SNR instabil, dieser Bereich ist grau unterlegt.

von etwa 20%. Die Einführung eines quadratischen Gliedes zur Feldkorrektur macht sich also deutlich in einer vergrößerten Ungenauigkeit bei der Parameterbestimmung bemerkbar. Bei der Anpassung mit Korrektur steigt auch der relative Anteil des Fehlers in R_2' am Gesamtfehler für $\Delta\chi$.

Für niedrige Signal/Rauschverhältnisse wird die Anpassung leicht instabil. Dies wird durch die grau unterlegten Felder in den Diagrammen c und d angedeutet. Diese zeigen den Bereich in dem eine zuverlässige Parameterbestimmung für die gezeigten Daten nicht mehr möglich ist. Hier nehmen die relativen Fehler teilweise deutlich größere Werte als 100% an und sind nicht mehr systematisch vom SNR abhängig, da die bestimmten Parameterwerte erratisch schwanken. Eine Parameterbestimmung ist daher in diesem „Niedrig-SNR-Bereich“ nicht mehr möglich.

Für die hier betrachteten Sequenzparameter sind stabile Werte für die kombinierte Fitprozedur ab einem Signal/Rauschverhältnis von etwa $\text{SNR} \approx 150$ erreichbar, was bei den hier verwendeten Sequenzparametern eine Messzeit von etwa 10 min entspricht. Die unabhängig Prozedur liefert eine schlechtere Stabilität, so dass hier eine minimale Messzeit von etwa 30 min nötig ist.

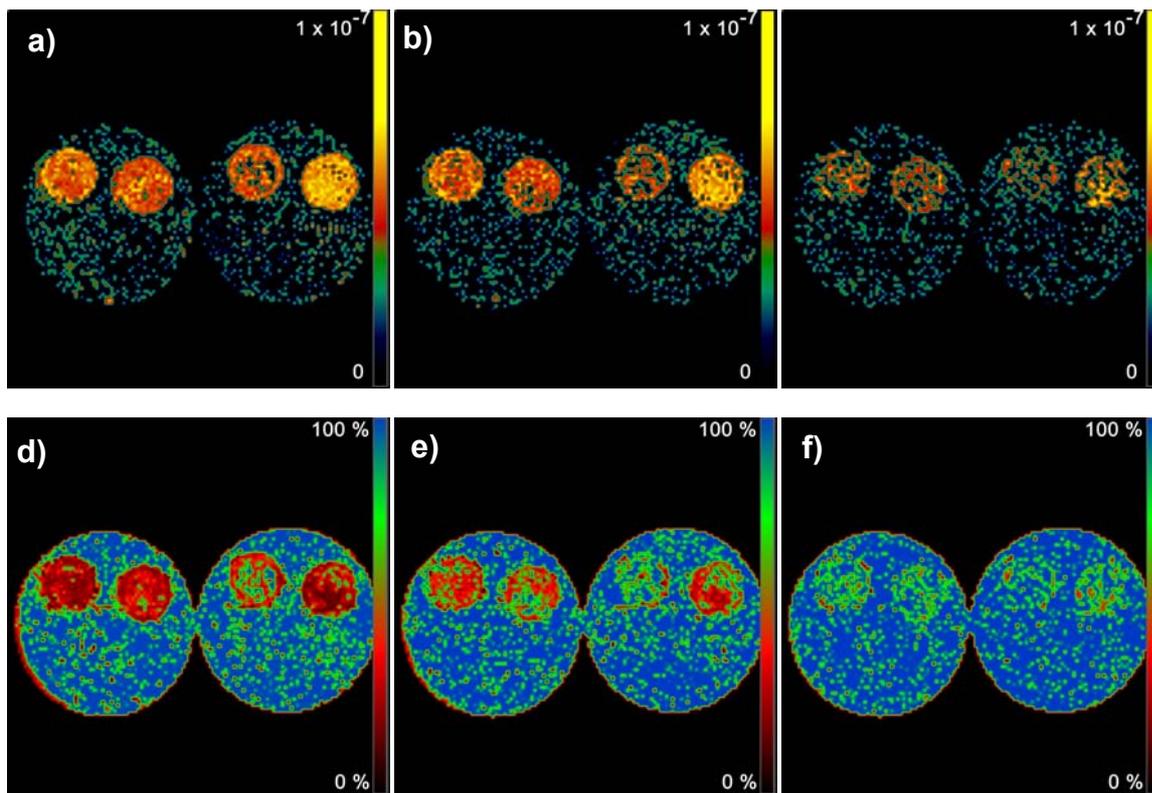


Abb. 4.20 Karten für $\Delta\chi$ und relativen Pixelfehler bei unterschiedlichen SNR

(a-c) $\Delta\chi$ -Parameterkarten aus einer Echoserie mit $\text{TE}_{\text{SE}}=102\text{ms}$ (Sequenzvariante 2), a) SNR am Spinecho = 330, Messzeit 68 min, b) SNR am Spinecho = 230, Messzeit 17 min, c) SNR am Spinecho = 130, Messzeit 4 min (d-f) Karten des zugehörigen relativen Pixelfehlers in $\Delta\chi$. Alle Werte $> 100\%$ sind in blau dargestellt, Werte $< 50\%$ sind in Rottönen farbkodiert.

Die Auswirkungen des SNR auf die berechneten $\Delta\chi$ -Karten sind in Abb. 4.20 gezeigt. Hier sind exemplarisch die Karten der kombinierten quadratischen Anpassung für 32 (SNR=330), 8 (SNR=230) und 2 (SNR=130) Mittelungen aus einer Echoserie der Sequenzvariante 2 dargestellt (a-c). In der unteren Zeile sind die relativen Pixelfehler farbkodiert, wobei alle Fehler >100% im selben Blauton dargestellt sind. Für solche Pixel ist der bestimmte $\Delta\chi$ -Wert innerhalb der Fehler mit 0 verträglich. Die hohen Fehler im homogenen Phantombereich kommen durch die nahe bei null liegenden Parameterwerte zustande. Bei hohem SNR liegen die Fehler der Parameterwerte im Bereich der Kompartimente bei etwa 20%. Für abnehmendes SNR steigt die Unsicherheit in der Parameterbestimmung deutlich an, so dass für ein SNR=130 (Bild c und f) nur noch wenige signifikant von 0 verschiedene Pixel gefunden werden können. Eine Bestimmung der Parameterwerte ist daher mit einer Messzeit von unter 15 min nicht sinnvoll möglich.

Der hier gezeigten Daten wurden mit der Sequenzvariante mit kürzester Spinechozeit aufgenommen. Wie im Folgenden Abschnitt gezeigt wird, sinken die statistischen Fehler mit zunehmender Spinechozeit durch den steigenden Anpassungszeitraum. Der hier gezeigte Fall stellt daher den ungünstigsten Fall unter den in Abschnitt 3.2.2.2 beschriebenen Sequenzvarianten dar.

4.2.1.6 Abhängigkeit der Parameterfehler von der Spinechozeit

Durch die Verlängerung des Bereichs der Parameteranpassung bzw. der Anzahl der Punkte im Fit, kann der Anpassungsfehler reduziert und die Stabilität der Parameterbestimmung erhöht werden (vgl. Abschnitt 3.2.3). Der maximale Abtastzeitraum und die Anzahl der Abtastpunkte ist aber bei den entwickelten Techniken durch die Zeit zwischen 180°-Inversionspuls und dem Auftreten des Spinechos begrenzt. Daher geht eine längere Abtastung notwendigerweise mit einer Verlängerung der Spinechozeit einher. Dies hat zur Folge, dass sich das gemessene Signal am Spinecho durch die verlängerte Relaxationszeit reduziert. Der Fehlerreduktion durch einen größeren Fitbereich steht damit eine Zunahme der Fehler der Ausgangsdaten gegenüber.

Im Folgenden wird daher der Bestimmungsfehler der Parameter in Abhängigkeit von der Spinechozeit der benutzten Sequenz untersucht. Dazu wurden Messungen mit drei unterschiedlichen Spinechozeiten von $TE_{SE} = 102\text{ms}$, $TE_{SE} = 118\text{ms}$ und 140ms (entsprechend den Sequenzvarianten 2-4 in Tab. 3.3) mit einer Gesamtmesszeit von jeweils 34min (=16 Akquisitionen) durchgeführt. Die übrigen Sequenzparameter entsprechen den in Tab. 3.4 aufgeführten Einstellungen. Die so erhaltenen Messdaten wurden jeweils mit den unterschiedlichen Anpassungsstrategien mit und ohne Korrektur auf makroskopische Felder ausgewertet und die relativen Fehler in den Parametern R_2' , λ und $\Delta\chi$ für die jeweilige Sequenzvariante bestimmt. Für die Parameteranpassungen wurden dabei die in Tab. 3.5 angegebenen Langzeitbereiche für die entsprechenden Sequenzen gewählt, so dass für die Sequenzvarianten 2, 3 und 4 jeweils 7, 8, bzw. 9 Punkte in die Anpassung mit einbezogen wurden.

In Abb. 4.21 sind die daraus resultierenden Parameterfehler in Abhängigkeit von der Spinechozeit TE_{SE} aufgetragen. Dabei sind in der oberen Zeile (a und b) die relativen Fehler aus dem linearen Fit dargestellt, während die untere Zeile (c und d) den quadratischen Fit zeigt. Die Spalten stellen jeweils die unabhängige und simultane Parameteranpassung gegenüber.

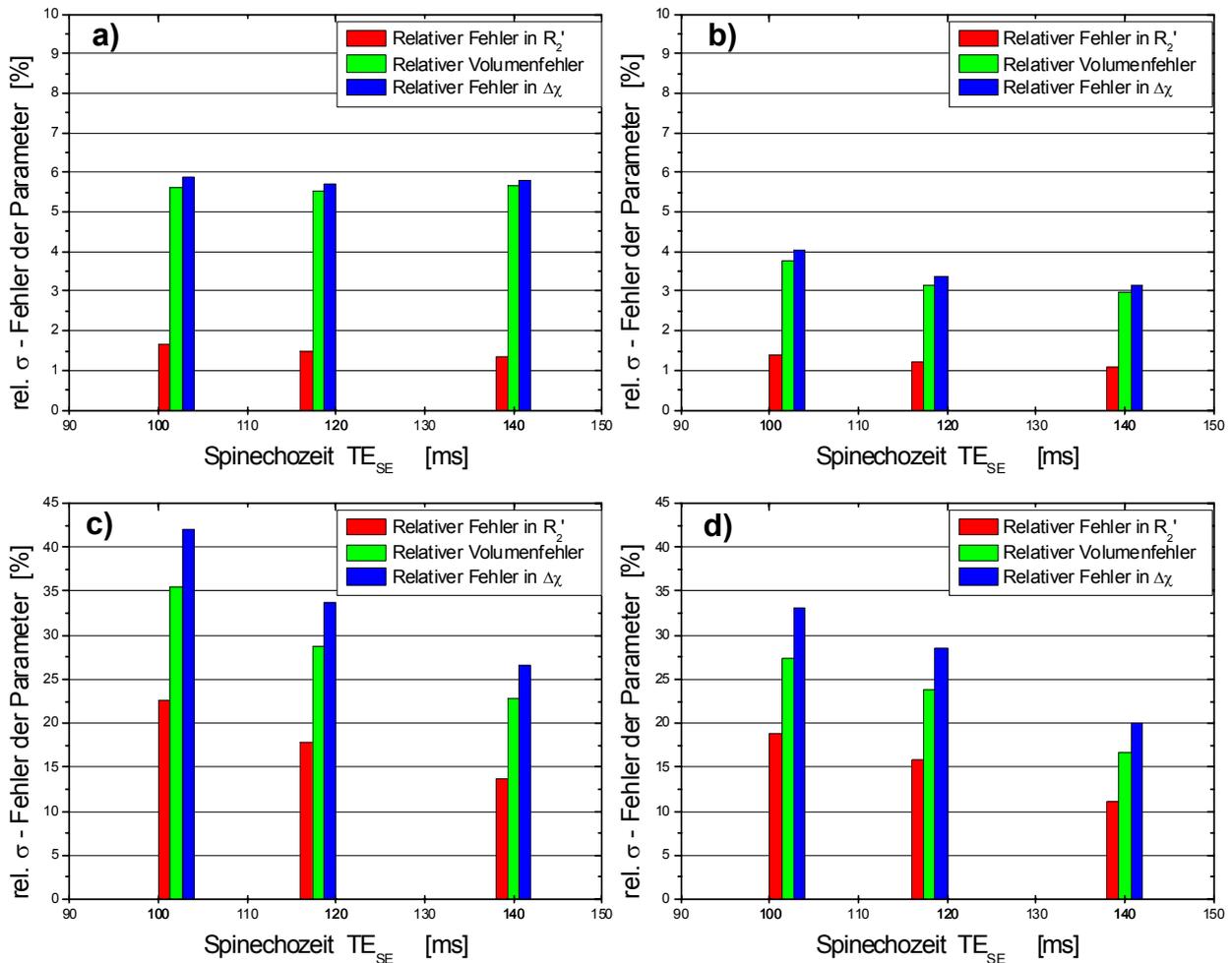


Abb. 4.21 Abhängigkeit der Parameterfehler von der Spinechozeit der Gradientenecho/Spinecho-Sequenz
Relative Fehler der Parameter R_2' (rot), λ (grün) und $\Delta\chi$ (blau), in Abhängigkeit von der Spinechozeit der benutzten Sequenzvariante (Varianten 2-4 aus Tab. 3.3), bei einer Messzeit von 34 min. (Sequenzparameter der Aufnahme vgl. Tab. 3.4) a) *unabhängige lineare Anpassung* der Bereiche vor und nach dem Spinecho, b) *kombinierte lineare Anpassung* der drei Parameter an den gesamten Datenbereich, c) *unabhängige quadratische Anpassung* der Bereiche vor und nach dem Spinecho, d) *kombinierte quadratische Anpassung* an den gesamten Datenbereich

Für die beiden linearen Anpassungen (a und b) sind die Fehler relativ unabhängig von der Spinechozeit und liegen für die verwendete Messzeit bei ca. 5% für die unabhängige und bei 3% für die kombinierte Prozedur. Für die Anpassung mit Korrektur makroskopischer Felder ist die Abhängigkeit von der Spinechozeit größer. Für beide Anpassungsstrategien sinkt der $\Delta\chi$ -Fehler für längere Spinechozeiten deutlich von ca. 40% auf 25% für den unabhängigen bzw. von ca. 35% auf 20% für den kombinierten Fit.

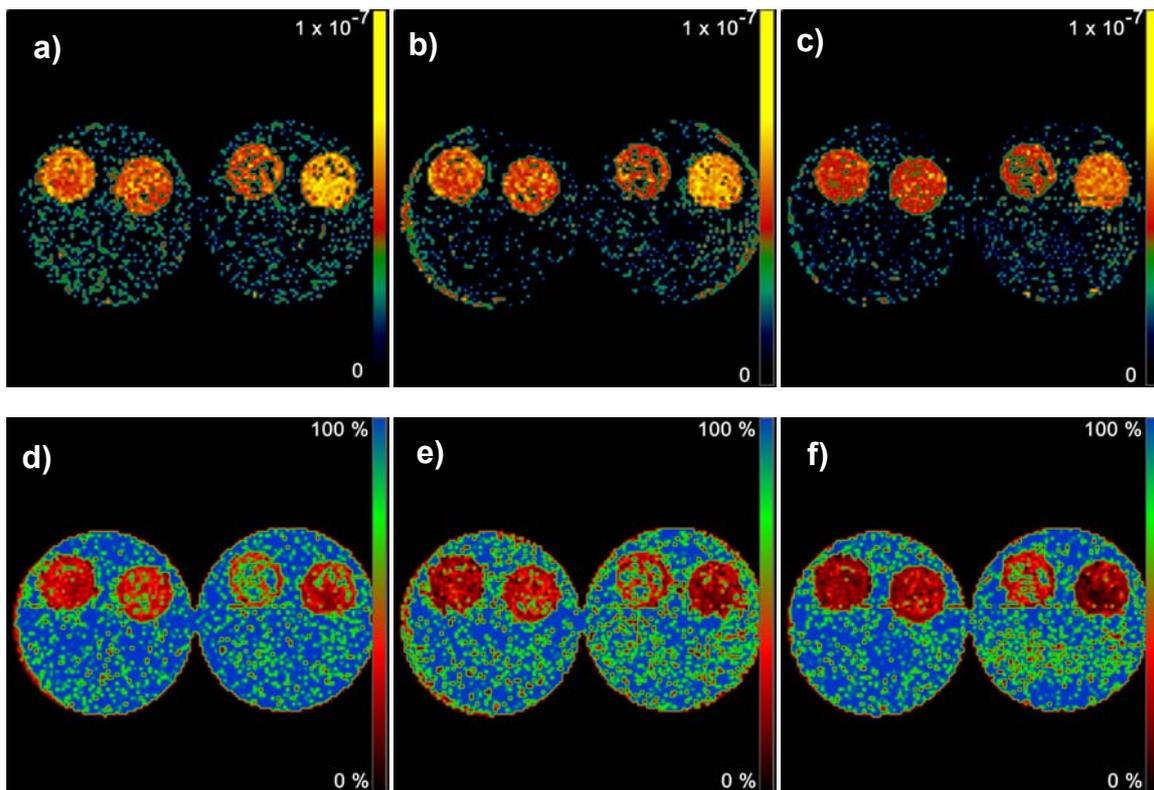


Abb. 4.22 Karten für $\Delta\chi$ und relativen Pixelfehler bei unterschiedlichen Spinechozeiten

Karten der berechneten Suszeptibilitätsdifferenzen mit Korrektur auf makroskopische Inhomogenitäten (kombinierte quadratische Anpassung) a) Spinechozeit $TE_{SE}=102$ ms (Sequenzvariante 2), b) Spinechozeit $TE_{SE}=118$ ms (Sequenzvariante 3), c) Spinechozeit $TE_{SE}=140$ ms (Sequenzvariante 4), d-f) zugehörige Fehlerkarten (rel. Fehler in $\Delta\chi$). Die Stabilität der Parameterkarten verbessert sich mit zunehmendem TE_{SE} , die relativen Fehler innerhalb der Kompartimente nehmen entsprechend ab.

Die Suszeptibilitätskarten der kombinierten quadratischen Anpassung sind in Abb. 4.22 zusammen mit den entsprechenden Karten des relativen Fehlers¹ gezeigt. In den Fehlerkarten ist erkennbar, dass der statistische Fehler für die Bestimmung der Suszeptibilitätsdifferenz innerhalb der Kompartimente systematisch mit zunehmender Echozeit TE_{SE} sinkt. Dies geht einher mit einem sinkenden Rauschanteil in den Suszeptibilitätskarten. Während der relative Fehler bei einer Echozeit $TE_{SE}=102$ ms in den Kompartimenten im Bereich von 30-50% liegen, reduziert er sich für die Messung mit

¹ Blau bedeutet hier wiederum relativer Fehler >100% (vgl. vorhergehender Abschnitt)

$TE_{SE}=140\text{ms}$ in einigen Bereichen auf Werte von unter 10% (dunkelrote Bereich in den Kompartimenten 1,2,4).

Die Verlängerung des Abtastzeitraumes kompensiert also den Signalverlust durch das verlängerte TE_{SE} über. Im hier betrachteten Parameterbereich für Messungen am Gehirn ist es daher sinnvoll, die Spinechozeit zu erhöhen, um eine größere Anzahl von Abtastpunkten im Fitbereich zu erreichen.

4.2.1.7 Messwerte für R_2' , λ und $\Delta\chi$ im Messphantom

Das in Abschnitt 3.2.1 vorgestellte Modell zur Bestimmung von Suszeptibilitätsdifferenzen aus R_2' -Messungen sagt voraus, dass der Kapillarradius der Einschlüsse in den Kompartimenten keinen Einfluss auf die Messung der Suszeptibilitätsdifferenz haben sollte. Diese Vorhersage soll im Folgenden anhand von Phantommessungen verifiziert werden. Hier werden daher die quantitativen Ergebnisse der Messungen für unterschiedliche Kapillarradien untersucht.

In Tab. 4.2 und Tab. 4.3 sind die mittleren Werte der Parameter R_2' , λ und die daraus berechneten mittleren Suszeptibilitätsdifferenzen $\Delta\chi$ angegeben, die für jedes der 4 Kompartimente ermittelt wurden¹. Die Parameterbestimmung erfolgte durch pixelweise, kombinierte lineare bzw. quadratische Anpassung an die Messdaten und Mittelung einer kreisförmigen ROI über das jeweilige Kompartiment.

Tab. 4.2 zeigt die Messwerte für die einzelnen Kompartimente ohne Korrektur makroskopischer Inhomogenitäten. Die bestimmten Werte für das relative Volumen der Zylindereinschlüsse im Kompartiment liegen hier systematisch oberhalb von 5%. Durch die fehlende Korrektur makroskopischer Felder wird das beim Phantombau vorgegebene relative Volumen der Einschlüsse $\lambda \approx 5\%$ systematisch leicht überschätzt. Die Schwankungen zwischen den bestimmten Volumenwerten sind dabei vermutlich auf die inhomogene Packung der Einschlüsse innerhalb der Kompartimente zurückzuführen, die beim Phantombau aufgrund der Steifigkeit der Nylonschnüre auftraten (vgl. Abschnitt 4.2.1.1).

In Tab. 4.3 sind die auf makroskopische Inhomogenitäten korrigierten Messwerte dargestellt: Die Korrektur makroskopischer Feldinhomogenitäten bewirkt eine systematische Absenkung der ermittelten Werte für das relative Volumen, so dass die berechneten Werte um den vorgegebenen Wert schwanken. Ein Vergleich der korrigierten und unkorrigierten $\Delta\chi$ -Werte macht außerdem deutlich, dass sich die Korrektur in einer systematischen Erhöhung der bestimmten Suszeptibilitätsdifferenzen um etwa 20% auswirkt.

Die ermittelten Suszeptibilitätsdifferenzen zwischen Einschlüssen und Phantomlösung sind in Abb. 4.23 graphisch gegen den Kapillarradius aufgetragen. Die Werte sind weitgehend unabhängig vom Kapillarradius der Einschlüsse. Zwischen den gemessenen Suszeptibilitätsdifferenzen für die 3 kleinsten Kapillarradien ($r_c = 32.5\mu\text{m}$, $50.0\mu\text{m}$, $79.5\mu\text{m}$) sind nur minimale Schwankungen

¹ Die zugrundeliegende Echoserie wurde mit Sequenzvariante 2 ($TE_{SE}=118\text{ms}$) und 16 Akquisitionen aufgenommen

festzustellen, die deutlich unterhalb der statistischen Fehler liegen. Die gemessene Suszeptibilitätsdifferenz für den größten Kapillarradius ($r_c=120\mu\text{m}$) liegt dagegen leicht (ca. 20%) über den Werten für die anderen Kapillarradien. Möglicherweise ist dies ein Effekt der relative geringen Zahl von Kapillaren im Voxel. Das der Auswertung zugrundeliegende Gewebemodell ist nur gültig für den Grenzfall sehr vieler Kapillaren im Voxel. Diese Annahme ist nach der Abschätzung in Abschnitt 3.2.4 für die Kapillaren mit dem größten Radius eventuell nicht mehr erfüllt, so dass aus diesem Grunde systematische Abweichungen erwartet werden können.

Die mit Korrektur makroskopischer Felder ermittelten Werte stimmen dennoch innerhalb der statistischen Fehler für alle Kapillarradien überein, so dass diese Messungen die Vorhersage des analytischen Modells von [Yab94] innerhalb der Fehlergrenzen bestätigen.

Tab. 4.2 Mittlere Werte der Parameter R_2' , λ und $\Delta\chi$ in den PhantomKompartimenten ohne Korrektur auf makroskopische Inhomogenitäten (kombinierter linearer Fit)

Kompartiment Nr.	1 ($r_c = 32.5 \mu\text{m}$)	2 ($r_c = 50.0 \mu\text{m}$)	3 ($r_c = 79.5 \mu\text{m}$)	4 ($r_c = 120.0 \mu\text{m}$)
R_2' [Hz]	10.11 ± 0.09	6.27 ± 0.08	4.61 ± 0.07	8.31 ± 0.08
Rel. Volumen λ [%]	10.93 ± 0.29	7.94 ± 0.25	6.24 ± 0.24	7.95 ± 0.26
$\Delta\chi$ [cgs units $\times 10^{-7}$]	0.467 ± 0.011	0.468 ± 0.016	0.437 ± 0.018	0.617 ± 0.021

Tab. 4.3 Mittlere Werte der Parameter R_2' , λ und $\Delta\chi$ in den PhantomKompartimenten mit Korrektur auf makroskopische Inhomogenitäten (kombinierter quadratischer Fit)

Kompartiment Nr.	1 ($r_c = 32.5 \mu\text{m}$)	2 ($r_c = 50.0 \mu\text{m}$)	3 ($r_c = 79.5 \mu\text{m}$)	4 ($r_c = 120.0 \mu\text{m}$)
R_2' [Hz]	6.27 ± 0.74	3.87 ± 0.61	2.24 ± 0.57	7.72 ± 0.65
Rel. Volumen λ [%]	6.84 ± 1.18	4.17 ± 0.99	2.51 ± 0.92	7.054 ± 1.04
$\Delta\chi$ [cgs units $\times 10^{-7}$]	0.543 ± 0.113	0.550 ± 0.157	0.531 ± 0.239	0.649 ± 0.110

Eine Auftragung der Messwerte für die reversible Relaxationsrate R_2' gegen das relative Volumen der Einschlüsse λ in Abb. 4.24 zeigt die lineare Abhängigkeit zwischen diesen beiden Größen. Die Anpassung an die Messwerte schneidet die R_2' -Achse bei 0, so dass für den Grenzfall eines relativen Einschlussvolumens $\lambda \rightarrow 0$, die reversible Relaxationsrate -wie erwartet- verschwindet.

Die hier gemessene lineare Abhängigkeit zwischen R_2' und λ bestätigt Monte-Carlo Simulationen von [Box95], die für statistisch verteilte Zylindereinschlüsse eine Linearität zwischen relativem Volumenanteil der Einschlüsse und der Relaxationsrate R_2^* voraussagen¹.

¹ Die Auftragung R_2' gegen λ ist im Falle einer konstanten Spin-Spin Relaxationszeit bei unterschiedlichen Kapillarradien äquivalent zur Auftragung R_2^* gegen λ .

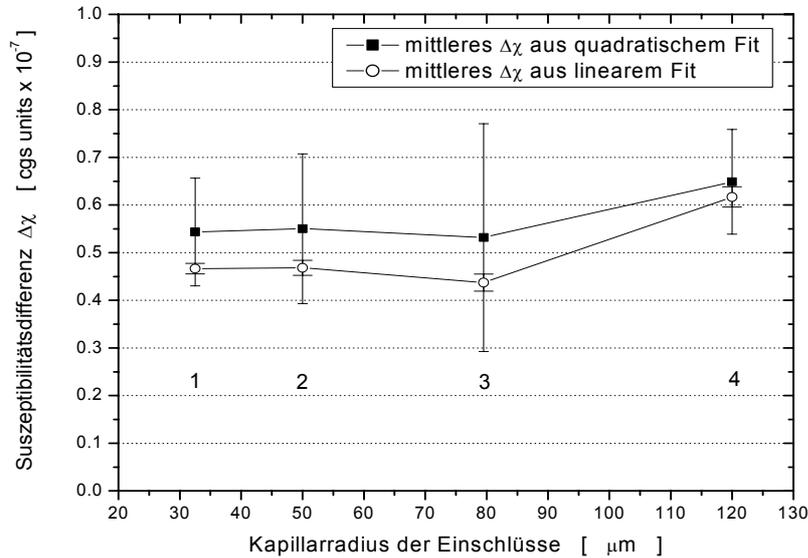


Abb. 4.23 Abhängigkeit der gemessenen Suszeptibilitätsdifferenz vom Radius der Zylindereinschlüsse in den Phantomkompartimenten

Die schwarzen Punkte zeigen die Werte mit Korrektur makroskopischer Felder. Unterhalb der Messpunkte sind jeweils die Kompartimentnummern angegeben. Die bestimmten \square -Werte sind weitgehend unabhängig vom Kapillarradius der Einschlüsse, wobei der Wert für den größten Kapillarradius leicht über den anderen Werte liegt. Dies ist vermutlich ein Effekt der geringen Kapillarzahl im Voxel.

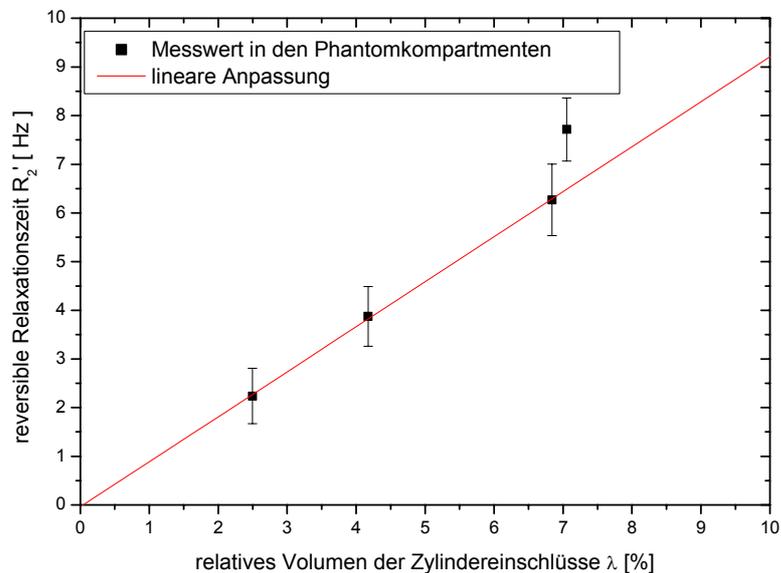


Abb. 4.24 Abhängigkeit der gemessenen R_2' -Rate vom relativem Volumen der Zylindereinschlüsse

Auftragung der in der Phantomkompartimenten gemessenen Relaxationsrate R_2' gegen den Volumenanteil (mit Korrektur makroskop. Felder). Die Anpassung an die Datenpunkte für die Kompartimente mit den kleinsten Kapillarradien zeigt eine gute Linearität. Diese Auftragung ist äquivalent zu Abb.4.23 zeigt jedoch direkt die Übereinstimmung mit Simulationsrechnungen von [Box95]

Dabei muss allerdings beachtet werden, dass die hier gezeigte Auftragung unterschiedliche Kapillarradien beinhaltet, die Simulationsrechnungen aber von einem konstanten Kapillarradius ausgehen. Da aber in dem hier betrachteten Bereich der Kapillarradien die R_2^* Werte unabhängig vom Kapillarradius sind [Box95], kann ein Vergleich dennoch angestellt werden. Messungen bei konstantem Kapillarradius und variablem Volumenanteil sind mit einem geänderten Phantomaufbau geplant, so dass zukünftig auch ein direkter Vergleich mit den Simulationen möglich wird.

4.2.2 Bestimmung der Sauerstoffextraktionsfraktion an Probanden

In den vorherigen Abschnitten wurden die Eigenschaften der entwickelten Mess- und Auswertetechniken an einem Modellsystem untersucht. Derartige Messungen müssen sich jedoch auf die Bestimmung von Suszeptibilitätsdifferenzen zwischen kapillären Einschlüssen und umgebendem Medium beschränken, da eine weitergehende physiologische Interpretation der Messgrößen am Phantom nicht möglich ist.

Im Folgenden wird daher die Bestimmung der Sauerstoffextraktionsfraktion (OEF) aus Suszeptibilitätsdifferenzwerten am Probanden untersucht.

Abb. 4.25 zeigt exemplarisch die transversale Bildserie einer Messung mit der in Abschnitt 3.2.2 vorgestellten Sequenztechnik am Gehirn eines Probanden. Die Echoserie wurde mit der Sequenzvariante 2 (vgl. Tab. 3.3) mit einer Messzeit von 18min (=9 Mittelungen) aufgenommen. Vor der Messung wurde eine manuelle lokale Magnetfeldabstimmung im Bereich der Messschicht vorgenommen. Bei der Aufnahme wurde das Spinecho ($TE_{SE}=118\text{ms}$) symmetrisch mit Gradientenechos im Abstand $\Delta TE=4\text{ms}$ abgetastet.

Der zeitliche Verlauf der Echoserie ist für zwei typische Pixel in Abb. 4.26 gezeigt, wobei zum Vergleich der Parameterbestimmung mit und ohne Feldkorrektur die linearen (grün) und quadratischen (rot) Anpassungen eingezeichnet sind. Die berechneten Parameterwerte können jeweils im entsprechenden Diagramm abgelesen werden. Im Zeitverlauf der Einzelpixel wird deutlich, dass die Differenz der Steigungen vor und nach dem Spinecho relativ gering ist. Dadurch wird die Bestimmung der Parameter relativ empfindlich auf Bildrauschen in den Ausgangsdaten.

Für beide dargestellten Pixel liegen die ohne Korrektur bestimmten Parameterwerte für R_2' und λ im Bereich der Werte, die für das Gehirn erwartet werden können¹.

Eine Korrektur makroskopischer Feldinhomogenitäten (quadratische Anpassung) hat in Pixel a) nur sehr geringen Einfluss auf die bestimmten Parameter - eine Folge der sorgfältig ausgewählten Schichtlage und genauen Magnetfeldabstimmung. Die Bestimmungsfehler in den Parametern werden aber wesentlich erhöht. Für Pixel b) ergibt sich dagegen durch die Korrektur makroskopischer Inhomogenitäten eine deutliche Absenkung der ermittelten Parameter. Dieser Effekt kann teilweise durch makroskopische Felder an der Grenzfläche zwischen cerebrospinaler Flüssigkeit und Gehirnsubstanz verursacht sein². Die quadratische Anpassung liefert aber für Pixel b) einen Wert für das relative Blutvolumen, der für die graue Hirnsubstanz deutlich zu klein ist. Es ist daher zu vermuten, dass es durch die großen statistischen Unsicherheiten in den Ausgangsdaten für Pixel b) zu

¹ In der grauen Substanz liegen die relativen Blutvolumenwerte bei $\lambda \approx 5\%$ [Eic75].

² Die Suszeptibilitätsdifferenzen sind aber klein, so dass dadurch kein großer Effekt zu erwarten sein sollte.

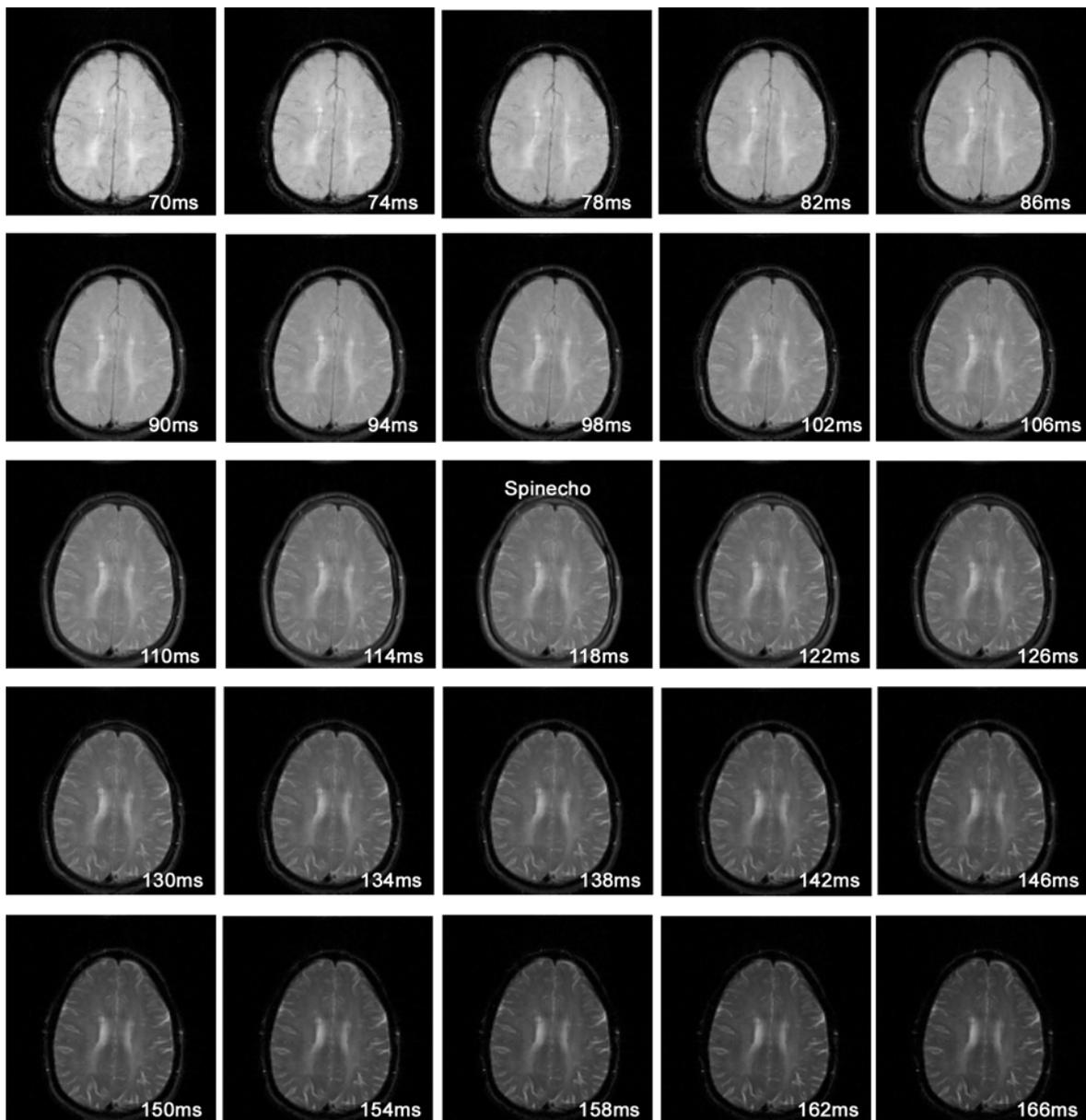


Abb. 4.25 Bildserie einer Gradientenecho/Spinecho Messung an einem Probanden

Transversalschicht einer Messung an einem Probanden mit der in Abschnitt 3.2.4 vorgestellten kombinierten Gradientenecho/Spinecho-Sequenz (Variante 3 in Tab. 3.3). Die Gradientenechozeit TE_{GE} ist im jeweiligen Bild vermerkt. Das Spinechobild in der Mitte der Zeitserie ($TE_{SE}=118\text{ms}$) ist gesondert gekennzeichnet.

einer deutlichen Überkorrektur kommt. Dies ist ein prinzipielles Problem bei der Korrektur makroskopischer Inhomogenitäten durch quadratische Anpassung am Gehirn. Die Korrektur erfordert für die relativ kleinen Werte für R_2' ein sehr hohes SNR, was nur mit unpraktikabel langen Messzeiten erreichbar ist.

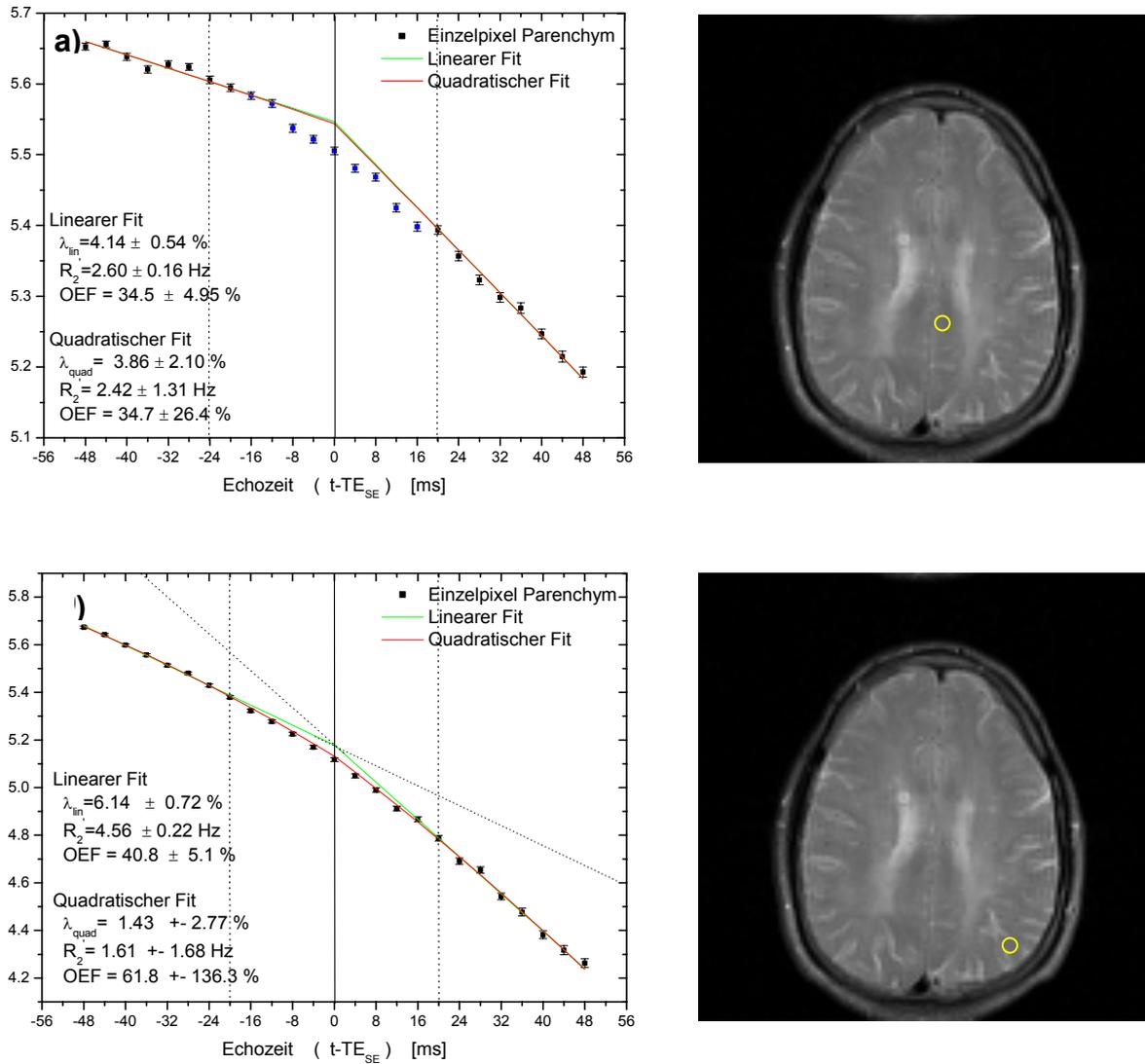


Abb. 4.26 Signal-Zeitverläufe der Echoserie im Hirnparenchym eines Probanden

Auf der linken Seite sind jeweils die Zeitverläufe für ein Pixel mit kombinierter linearer Anpassung (grüne Linie) und kombinierter quadratischer Anpassung (rote Linie) gezeigt (Sequenzvariante 3, $TE_{SE} = 118\text{ms}$, 9 Akquisitionen). Die für das jeweilige Pixel bestimmten Parameter sind in den entsprechenden Diagrammen angegeben. Rechts ist das Spinechobild der Zeitserie mit der Lokalisation der jeweiligen ROI zu sehen.

Die Parameterkarten für R_2' und relatives Blutvolumen sind in Abb. 4.27 dargestellt. Die Blutvolumenkarte der linearen Anpassung zeigt Werte, die gut mit den physiologischen/anatomischen Erwartungen korrelieren. Die mittels quadratischer Anpassung korrigierten Karten sind dagegen stark

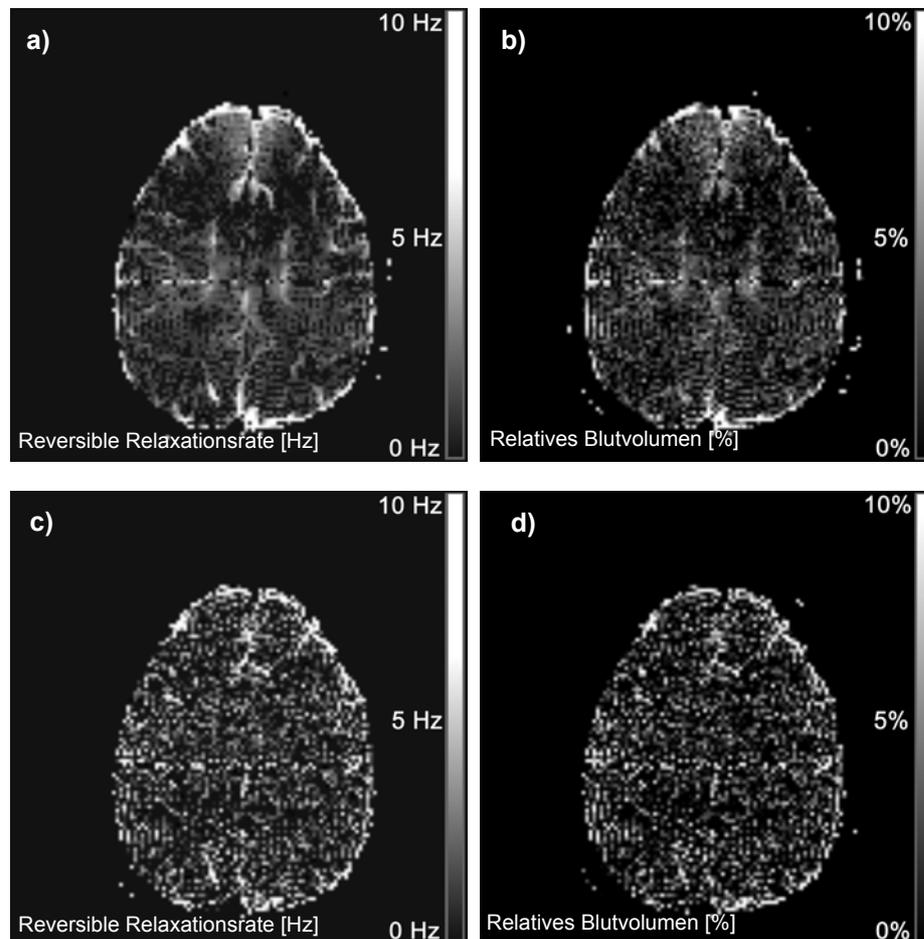


Abb. 4.27 Karten für R_2' und rel. Blutvolumen λ im Gehirn

(a) und b) : Parameterkarten für R_2' und rel. Blutvolumen λ ohne Korrektur makroskopischer Felder (linearer Fit) c) und d) : Parameterkarten für R_2' und rel. Blutvolumen λ mit Korrektur makroskopischer Felder (quadratischer Fit). Während die lineare Anpassung die Verteilung des relativen Blutvolumens physiologisch sinnvoll wiedergibt, zeigen die Karten aus quadratischer Anpassung nur noch bei sehr hohen Blutvolumenanteilen eine Struktur und insgesamt einen hohen Rauschpegel.

verrauscht und zeigen nur noch in Bereichen mit sehr hohem Blutvolumenanteil eine sichtbare Struktur mit signifikant von 0 verschiedenen Werten. Hier macht sich die oben dargestellte größere Anfälligkeit gegen geringes SNR in den Ausgangsdaten bemerkbar.

Aus den jeweiligen Karten wurden Histogramme der Werteverteilung für relativen Blutvolumenanteil und R_2' innerhalb der Gehirnofläche berechnet. Diese sind in Abb. 4.28 dargestellt.

Der relative Blutvolumenanteil zeigt für die linear gefittete Karte ein ausgeprägtes Häufigkeitsmaximum im Bereich 1.5-3%. Dies ist im wesentlichen auf die Werte innerhalb der weißen Substanz zurückzuführen und erscheint physiologisch sinnvoll. Die Werte aus der quadratischen Anpassung zeigen aufgrund des Rauschens eine deutlich breitere Verteilung.

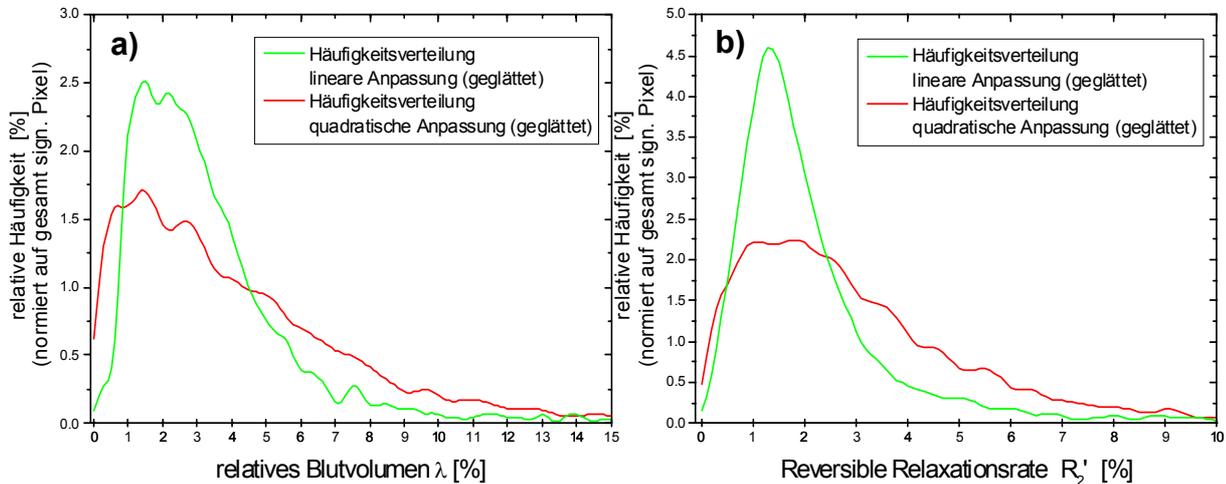


Abb. 4.28 Histogramm der R_2' - und Blutvolumenwerte im Gehirn

Histogramme der bestimmten Parameterwerte innerhalb der aufgenommenen Hirnfläche. Die Häufigkeiten wurden auf die Gesamtzahl der signifikanten Pixel normiert und in Prozent angegeben. grün = Häufigkeitsverteilung ohne Korrektur makroskopischer Felder, rot = Häufigkeitsverteilung mit Korrektur makroskopischer Felder. a) Histogramme der Blutvolumenkarten, b) Histogramme der R_2' -Karten.

In Abb. 4.29 sind die aus R_2' und λ nach Glg. (3.50) und (3.51) (vgl. Abschnitt 3.2.3.2) berechneten Parameterbilder der Sauerstoffextraktionsfraktion (OEF) und der jeweils zugehörigen relativen Pixelfehler gezeigt. Die Karte der linearen Anpassung (a) zeigt im Bereich der grauen Gehirnsubstanz Sauerstoffextraktionswerte von etwa 50%. Die Struktur der berechneten OEF-Karte spiegelt annähernd die Lage der grauen Substanz wider. Die relativen Pixelfehler für den linearen Fit (Karte b) liegen im Bereich 5-20%, wobei an wenigen Stellen die Fehler größer als 100% werden. Aufgrund der sehr kleinen Messwerte in diesen Pixeln, sind die dort bestimmten OEF-Werte innerhalb der Fehler mit 0 verträglich und wurden daher in der Parameterkarte (a) gleich 0 gesetzt.

Die entsprechende OEF-Karte mit Korrektur makroskopischer Felder (quadratischen Anpassung (c)), zeigt aufgrund der hohen statistischen Unsicherheiten bei der Parameterbestimmung eine schlechtere Qualität. Die relativen Fehler (Karte d) liegen nur für Pixel mit sehr hohen Parameterwerten unterhalb von 100%. Dementsprechend ist die OEF-Karte sehr verrauscht und zeigt zahlreiche mit 0 verträgliche Werte.

Im OEF-Histogramm (Abb. 4.30) ist die relative Häufigkeit der ermittelten Sauerstoffextraktionswerte im Verhältnis zu allen signifikanten (rel. Fehler < 100%) Pixeln dargestellt. Die Verteilung der OEF-Werte aus dem linearen Fit zeigt eine physiologisch sinnvolle Verteilung mit einem breiten Maximum im Bereich 30-40%. Demgegenüber ist das mit Korrektur makroskopischer Felder ermittelte Histogramm leicht zu höheren Werten verschoben (Maximum ~35-45%), zeigt aber eine ähnliche Form.

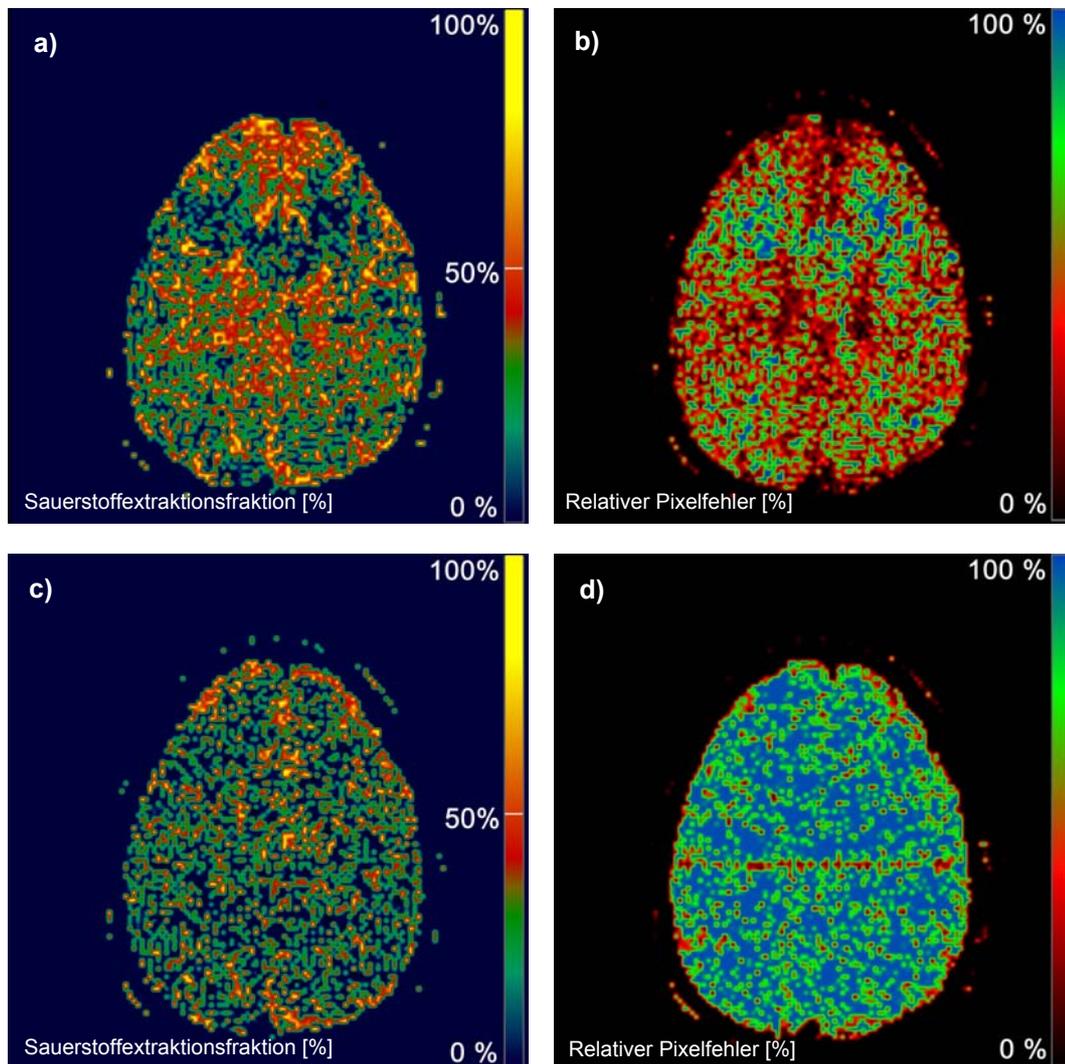


Abb. 4.29 Karten der Sauerstoffextraktion (OEF) und relativen Pixelfehler im Gehirn

a) OEF-Karte ohne Korrektur makroskopischer Felder (lineare Anpassung), b) relativer Fehler der linearen Anpassung, c) OEF-Karte mit Korrektur makroskopischer Felder (quadratische Anpassung), d) relativer Fehler der quadratischen Anpassung. Die Fehlerkarten sind so skaliert, dass Fehlerwerte $> 100\%$ in blau dargestellt werden.

Dies entspricht der Beobachtung im Phantom (vgl. Abschnitt 4.2.1.7), dass die Berücksichtigung makroskopischer Feldinhomogenitäten bei der Suszeptibilitätsbestimmung tendenziell zu höheren Werten für $\Delta\chi$ führt.

Eine Zusammenfassung der Mittelwerte der Standardabweichungen und des Medians der Messungen für R_2' , relativen Blutvolumenanteil λ und Sauerstoffextraktionswerte OEF im Gehirn ist in Tab. 4.4 und Tab. 4.5 gegeben.

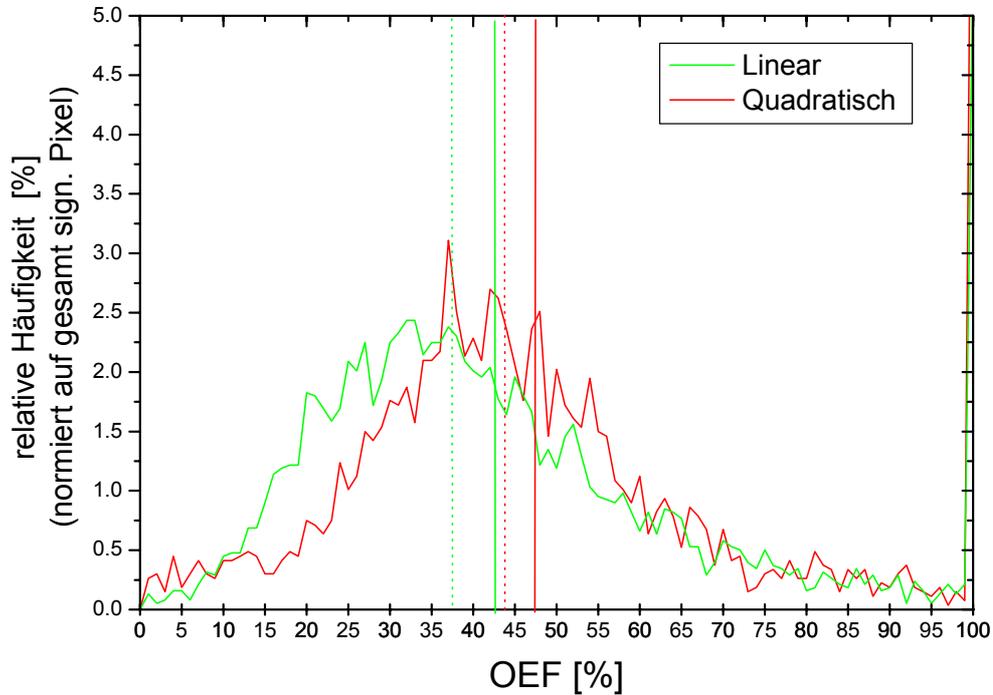


Abb. 4.30 Histogramm der Sauerstoffextraktionswerte (OEF) im Gehirn

Relative Häufigkeiten der bestimmten OEF-Werte innerhalb der aufgenommenen Hirnfläche. Die Häufigkeiten wurden auf die Gesamtzahl der signifikanten Pixel normiert und sind in Prozent angegeben. grün = Häufigkeitsverteilung ohne Korrektur makroskopischer Felder, rot = Häufigkeitsverteilung mit Korrektur makroskopischer Felder. Der Mittelwert (bzw. Median) ist jeweils als durchgezogene (bzw. gepunktete) vertikale Linie dargestellt.

Tab. 4.4 Mittlere Werte für R_2' , rel. Blutvolumen und Sauerstoffextraktion aus linearer Anpassung

	% sign.>0 Pix	Mittelwert	Standardabw.	Median
R_2' [Hz]	72.2	2.3	2.2	1.7
Blutvolumen [%]	72.0	3.4	2.9	2.7
OEF [%]	71.2	43.2	22.8	38.4

Tab. 4.5 Mittlere Werte für R_2' , rel. Blutvolumen und Sauerstoffextraktion aus quadratischer Anpassung

	% sign.>0 Pix	Mittelwert	Standardabw.	Median
R_2'	52.7	3.3	3.1	2.5
Blutvolumen	51.9	4.4	4.1	3.2
OEF	50.3	48.6	23.7	44.0

Kapitel 5 Diskussion

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Entwicklung und Untersuchung von Methoden zur nichtinvasiven Messung der Gewebesauerstoffversorgung mit Hilfe der Magnetresonanztomographie. Dabei wird die Abhängigkeit der Relaxationsraten R_2' bzw. R_2^* von der Sauerstoffsättigung des Blutes ausgenutzt, ein Phänomen, das in der neurofunktionellen Bildgebung unter dem Akronym BOLD¹-Effekt zusammengefasst wird. Obwohl diese Eigenschaft des Blutes prinzipiell wichtige Informationen zur Sauerstoffversorgung des Gewebes liefern kann, wurde diese Möglichkeit in der Onkologie bislang nur wenig untersucht.

Hier wurden zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt, um Messdaten zur Sauerstoffanlieferung und zum Sauerstoffverbrauch im Gewebe zu gewinnen.

Die erste Methode verwendet sauerstoffreiche Gase, um die Sauerstoffsättigung des Blutes periodisch zu modulieren. Wie gezeigt wurde, können dadurch Bereiche mit hoher Sauerstoffanlieferung dargestellt werden, so dass die Methode potentiell zur Abgrenzung aktiver Areale in Tumorgewebe genutzt werden kann. Die zweite Methode geht einen Schritt weiter und misst unter der Annahme eines Modells über die Gewebestruktur die Sauerstoffsättigung im Blut in absoluten Einheiten und ist dadurch in der Lage, die Sauerstoffextraktion des Gewebes quantitativ orts aufgelöst darzustellen.

¹ Blood Oxygenation Level Dependent

5.1 Relative Messung unter Atemgasinhalation

Pulssequenzen zur Darstellung von T_2^ -Signaldifferenzen bei Atemgasinhalation*

Die Darstellung von Signalantworten auf Inhalation sauerstoffreicher Gase beruht auf der Messung von Signaländerungen in einer Serie T_2^* -gewichteter MR-Aufnahmen. Die Signaländerungen aufgrund der Variation der Blutsauerstoffsättigung liegen in Geweben mit mikroskopischen Gefäßen im Bereich von etwa 3-5% und damit in der Nähe des Bildrauschens der akquirierten Daten. Eine reproduzierbare Darstellung der Signalantwort ist daher auf die Verwendung von Sequenzen mit optimiertem Kontrast/Rauschverhältnis (CNR) angewiesen.

Ein optimales CNR ist für relativ lange Echozeiten (50-70ms) im Bereich der T_2^* -Zeit des Gewebes gegeben, die im wesentlichen nur mit FLASH- und EPI-Techniken erreicht werden können¹. In dieser Arbeit wurden daher FLASH- und EPI-Techniken zur Messung von Signaländerungen bei Atemgasinhalation angepasst und optimiert.

Im Hinblick auf das CNR verhalten sich diese Techniken stark unterschiedlich. Bedingt durch das Akquisitionsschema der k-Raumzeilen, unterscheiden sich ihre Bandbreiten in Ausleserichtung und damit das SNR stark. Bei der FLASH-Technik ist eine Implementierung sehr kleiner Bandbreiten möglich, während Echo-Planar-Bildgebung durch die schnelle k-Raumauslese in einem Echozug auf hohe Bandbreiten angewiesen ist. Daher zeigt Ersterer bei *in-vivo* Messungen in Übereinstimmung mit der Theorie ein etwa 6-7fach höheres SNR. Zur Erreichung des gleichen SNR müssten also bei der EPI-Technik etwa 36 Bilder gemittelt bzw. die aufgenommene Zeitserie entsprechend verlängert werden. Durch die nötige Relaxationszeit von ca. 2-3s zwischen zwei EPI-Bildaufnahmen gleicher Schichtlage ist ohne Signaleinbußen aber maximal eine Erhöhung der Bildzahl um den Faktor 3-4 möglich. Zwar ist eine Erhöhung des SNR prinzipiell durch eine Verringerung der Auflösung möglich, Studien in der neurofunktionellen Bildgebung haben aber ergeben, dass dies sich nicht in einem besseren CNR auswirkt, da sich die gemessene Signaldifferenz aufgrund des Teilvolumeneffektes im gleichen Maße reduziert [Bau98]. In der Praxis muss deshalb beim Einsatz der vorgestellten EPI-Technik bei gleicher Echozeit immer ein geringeres Kontrast/Rauschverhältnis in Kauf genommen werden.

Durch ihr verringertes Bildrauschen ist die FLASH-Sequenz der EPI-Technik bei der Darstellung statistisch weniger signifikanter Signaländerungen überlegen. Bei Messungen im Rahmen dieser Arbeit wurde gezeigt, dass sich damit auch kleine Signale reproduzierbar darstellen lassen. Der SNR-Vorteil der FLASH-Sequenz macht sich bei der Darstellung von Parameterkarten bei den untersuchten Atemgasen Carbogen und Sauerstoff hauptsächlich bei Messungen mit Sauerstoff bemerkbar, da der Kontrast durch seinen vasokonstriktiven Effekt geringer ist. Bei Carbogenatmung ist der Einsatz der

¹ Bei Spinechotechniken z.B. TSE oder GRASE verringert sich der gemessene BOLD-Effekt

EPI-Technik weniger kritisch. Hier konnten generell die gleichen Areale detektiert wie bei der FLASH-Technik.

Bei Verwendung der FLASH-Technik muss allerdings in Kauf genommen werden, dass bei dieser Technik ohne Einbußen in der Zeitauflösung keine Mehrschichtakquisition möglich ist. Für viele diagnostische Einsatzbereiche wird dies als Ausschlusskriterium gelten.

Berechnung statistischer Parameterkarten

Die Berechnung statistischer Parameterkarten aus den aufgenommenen Bildserien erfolgte durch die pixelweise Berechnung der Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen Signalantwort und einer Referenzfunktion.

Die Korrelationsanalyse ist eng verwandt mit dem t-test zur Angabe der Signifikanz von Differenzen zwischen zwei Werten, der einer Korrelation mit einer Boxcarfunktion mit der Schaltfolge der Gasatmung entspräche. Die hier verwendete verallgemeinerte Korrelation hat aber den Vorteil, dass prinzipiell jede Modellfunktion zur Datenanalyse verwendet werden kann. Auch dieses Vorgehen ist aber grundsätzlich modellabhängig und daher auf die *a-priori* Kenntnis der Referenzfunktion angewiesen.

Im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Messungen zur Optimierung dieser Referenzfunktion zeigen, dass es zur Berechnung der Korrelationskarten nötig, ist eine Modellfunktion zu verwenden, die gegenüber der Schaltung der Atemgasinhalation verzögert und verschmiert ist. Eine direkte Verwendung der Atemgasschaltzeiten reduziert sowohl die Signifikanz der Pixel als auch den berechneten Signalanstieg. Es wurde gezeigt, dass eine um 50s gegen die Gasatmungsphasen verschobene, stark gaußgefilterte ($\sigma=50s$) Referenzfunktion die Daten optimal anpasst. Dies ist physiologisch erklärlich, wenn vereinfacht angenommen wird, dass die Sauerstoffsättigung des Blutes über eine einzige Lungenpassage erfolgt¹. Bei einem Herz-Zeitvolumen von 70ml/Herzschlag (beim Gesunden) ergibt sich eine Zeit für den gesamten Anreicherungsprozess von etwa 1-1.5min. Die Anstiegszeit (5%-95%) der optimierten Modellfunktion von etwa 75s korreliert gut mit dieser einfachen Annahme.

Allerdings ist die hier verwendete Modellfunktion eine heuristische Annahme, der keine direkte physiologische Bedeutung beigemessen werden kann. Obwohl durch ein solches physiologisches Modell kaum Vorteile für die Güte der berechneten Korrelationskarten zu erwarten sind, könnten daraus eventuell Rückschlüsse auf die Funktionalität der Lunge gezogen werden, die sich in den Übergangphasen zwischen Luftatmung und Atemgasinhalation widerspiegeln könnte.

Als Alternative zur Bestimmung der Modellfunktion wurde auch vorgeschlagen [Ban93,Los02], den Signal-Zeitverlauf innerhalb venöser Gefäße als Referenzfunktionen zu wählen. Eine solche Funktion beinhaltet prinzipiell alle physiologischen Effekte, die zu einer Verschmierung der Signalantwort

¹ In der Lunge findet bei den hohen vorhandenen Partialdrucken vollständiger Gasaustausch statt [The95]

führen können. Dies hat aber gegenüber dem hier vorgeschlagenen Ansatz den erheblichen Nachteil, dass in solchen Referenzfunktionen auch Bildartefakte und physiologisches Rauschen (z.B. Herzschlag und Atmung) nicht eliminiert werden und deshalb zu falschen Korrelationen führen können [Ban93]. Bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Probandenstudien hat sich auch gezeigt, dass dies häufig kein praktikables Verfahren ist, da oft nur einzelne, stark verrauschte Pixel in großen Venen gefunden werden können, die sich nicht zur Verwendung als Modellfunktion eignen.

Pulssequenzen zur Perfusionsmessung

Aus Messungen in der neurofunktionellen Bildgebung ist bekannt, dass der in T2*-gewichteten Bildern gemessene BOLD-Effekt von mehreren physiologischen Parametern abhängt [Hog99,Sce99]. Beim Auftreten solcher Signaländerungen spielen Variationen im Blutvolumen, in der Perfusion und in der Blutsauerstoffsättigung eine Rolle. Ähnliche Abhängigkeiten sind auch unter Inhalation sauerstoffreicher Atemgase zu erwarten. Zur Darstellung von Effekten durch Variationen in der Sauerstoffsättigung des Blutes ist es daher nötig, die Auswirkungen der Atemgasinhalation auf Blutfluss und Blutvolumen getrennt zu messen.

Zu diesem Zweck wurden Perfusionssequenzen implementiert, die auf der Markierung von Blut außerhalb der Ausleseschicht – dem sogenannten Arterial Spin Labeling (ASL) – beruhen. Im Gegensatz zu kontrastmittelgestützten Methoden erlauben diese mehrfache unabhängige Messungen in kurzen Zeitabständen und eignen sich deshalb auch zur Detektion von Perfusionsdifferenzen bei Atemgasinhalation.

Ein Nachteil von ASL-Methoden ist allerdings, dass die perfusionsbedingte Signaldifferenz durch den geringen Blutvolumenanteil sehr klein ($<2\%$) ist, wodurch die resultierenden perfusionsgewichteten Einzelbilder nur ein SNR in der Größenordnung von 1 aufweisen. Insbesondere zur Messung von Perfusionsänderungen ist es daher wichtig, diese Techniken im Signal/Rauschverhältnis zu optimieren und Rauschquellen auszuschließen.

Eine wichtige Fehlerquelle sind dabei Subtraktionsfehler aufgrund unscharfer Inversionsschichten bzw. unvollständiger Inversion. Dadurch wird das Restsignal des statischen Gewebes nicht vollständig unterdrückt, und tritt deshalb im Perfusionssignal als Rauschen auf.

Bei der Implementierung der Magnetisierungsinversion wurde deshalb ein FAIR-Schema verwendet [Kim97], das sich in Studien als robustes Verfahren erwiesen hat [Gün98]. Durch sein vollständig symmetrisches Präparationsschema bietet dieses im Vergleich zu anderen Methoden (STAR [Ede94]) zum Einen den Vorteil einer intrinsischen Magnetisierungstransferunterdrückung und zum Anderen erlaubt es die Wahl relativ dünner Inversionsprofile im Bereich der Schichtdicke des Ausleseblocks. Durch die damit verbundene Erhöhung der Schichtselektionsgradienten sind im Vergleich zu STAR-Techniken schärfere Schichtprofile und eine Reduzierung der Subtraktionsfehler bei der Perfusionsberechnung möglich.

Zur Invertierung der Magnetisierung werden in ASL-Sequenzen üblicherweise adiabatische hyperbolische Sekans-Pulse verwendet (vgl. z.B. [Luh99]). Diese liefern aber aufgrund der begrenzten RF-Amplitude unscharfe Inversionsprofile. Bei Verwendung von Standardpulsen dieser Art wurde bei Messungen am zur Verfügung stehenden Tomographensystem eine Zone unvollständiger Inversion von etwa 3cm gemessen [Bon03b]. Zur Vermeidung von Subtraktionsfehlern müssen also bei solchen Pulsen sehr breite Inversionsschichten verwendet werden. Dadurch erhöht sich die Einflusszeit des Blutes in die Ausleseschicht, so dass es zu deutlichen Einbußen im gemessenen Perfusionssignal kommen kann¹. Um dies zu vermeiden, wurden in den verwendeten Perfusionssequenzen optimierte gradientenmodulierte FOCI-Pulse [Ord96] implementiert, die in der Lage sind, bei gleicher maximaler RF-Amplitude etwa 10-fach schärfere Inversionsprofile zu liefern [Bon03a]. Dadurch kann die Inversionsschicht wesentlich besser an die Ausleseschicht angepasst werden, ohne Subtraktionsfehler in Kauf nehmen zu müssen. Die Reduktion des Abstandes zwischen Inversions- und Ausleseschicht auf 1cm reduziert die Einflusszeit auf etwa 500ms [Won98b], wodurch ein deutlicher Signalgewinn zu erwarten ist. Eine systematische *in-vivo* Untersuchung des Signalgewinns bei der Perfusionsmessung durch die implementierten FOCI-Pulse wird derzeit am DKFZ im Rahmen einer Diplomarbeit durchgeführt.

Bei der Verwendung der oben diskutierten FAIR-Perfusionssequenzen, sind zur Bestimmung der Perfusions- und BOLD-Effekte unter Atemgasinhalation generell zwei unabhängige Messungen nötig. Es wurde daher eine Doppelechotechnik entwickelt, die es ermöglicht, in einem Messgang sowohl eine T_2^* -gewichtete BOLD-Serie als auch eine ASL-Perfusionsserie simultan aufzunehmen. Diese Technik basiert auf der FAIR-Implementierung, nimmt in jedem Markierungszyklus aber ein zweites Bild mit unabhängig wählbarer Echozeit auf. Durch ein solches Akquisitionsschema sind Bewegungen des Probanden zwischen Perfusions- und BOLD-Messung ausgeschlossen, so dass eine pixelweise Korrespondenz zwischen BOLD- und Perfusionsaufnahme gewährleistet ist. Damit wird eine pixelweise Kalibrierung des BOLD-Signals (vgl. z.B. [Dav98]) möglich. Durch die Aufnahme zweier Echos muss aber eine Verlängerung der Akquisitionszeit in Kauf genommen werden. Eine Alternative zur hier vorgeschlagenen Doppelechotechnik bietet sich in der Verwendung der FAIR-Technik, bei der vor der Inversion jeweils Sättigungspulse in der Ausleseschicht gesendet werden. Es wurde gezeigt [Won97], dass in diesem Falle durch Mittelung beider Bilder die Flusswichtung weitgehend eliminiert und ein zusätzliches T_2^* -gewichtetes Bild erzeugt werden kann. Dies ist mit den implementierten FAIR-Sequenzen optional möglich und bietet den Vorteil einer Verkürzung der Messzeit gegenüber der Doppelechotechnik. Durch die Kopplung der Perfusions- und BOLD-Bilder muss dabei aber auf eine für jedes Bild optimierte Echozeit verzichtet werden. Eine nicht vollständige Sättigung führt zudem zu einer Flusswichtung in den BOLD-gewichteten Bildern, was eine Trennung beider Effekte beeinträchtigen kann.

¹ Für eine 3 cm breite Strecke zwischen Auslese und Markierung wurden Einflusszeiten von etwa 1500ms gemessen [Won98b]

Anwendungen

Die vorgestellten Methoden wurden im Rahmen einer Studie verwendet, um die Signalantwort auf Inhalation von 100%-Sauerstoff und Carbogengas (95%O₂+5%CO₂) an Probanden zu untersuchen.

Diese Atemgase haben in der Tumorthherapie eine besondere Bedeutung, da sich in zahlreichen Studien gezeigt hat, dass diese Gase geeignet sein können, um die Oxygenierung von hypoxischen Tumoren zu erhöhen [Fal92,Kru67,Mar93,Pow99,Roj92] und somit die Sensitivität auf eine Strahlentherapie zu verbessern [Gat88a,Gra92,Roj92].

Die im Rahmen dieser Studie gewonnenen Ergebnisse am Gehirn zeigen, dass die vorgestellten Methoden in der Lage sind, stark mit Sauerstoff versorgte Areale zuverlässig darzustellen. Die berechneten Parameterkarten des Signalanstiegs korrelieren bei einer Signifikanzschwelle von $p=0.001$ gut mit der Lage der grauen Hirnsubstanz. Der Vergleich der berechneten Karten unter Sauerstoff- und Carbogenatmung zeigt allerdings, dass die statistische Signifikanz der Sauerstoffkarten gegenüber den Karten unter Carbogenatmung reduziert ist. Dies macht sich bei gleichem Schwellwert in einer Reduktion der signifikanten Pixel in den Parameterkarten bemerkbar. Wie durch Perfusionsmessungen gezeigt werden konnte, ist diese reduzierte Signifikanz vermutlich auf die vasokonstriktive Wirkung von Sauerstoff zurückzuführen. Die vorgestellten Messdaten zeigen, dass Sauerstoffinhalation die Gewebedurchblutung um etwa 17% reduziert, während Carbogenatmung nur geringen Einfluss auf die Perfusion im Gehirn hat. Der gefäßerweiternde Effekt des CO₂-Anteils im Atemgas Carbogen scheint die perfusionsmindernde Wirkung des Sauerstoffs weitgehend auszugleichen. Man muss daher davon ausgehen, dass die reduzierte Signifikanz der T2*-Signalantwort auf Sauerstoffinhalation im wesentlichen auf die vasokonstriktive Wirkung des Sauerstoffs zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse der Perfusionsmessungen unter Sauerstoffinhalation decken sich mit aktuellen Messungen anderer Gruppen [Kol02,Wat00]. In der neuesten Studie [Kol02] wurde in kontrastmitteldynamischen Messungen, die allerdings prinzipbedingt auf unabhängige Messungen im Abstand von 24h angewiesen war, eine mittlere Perfusionsreduktion von 15% ermittelt.

Erste im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Studien an Hirntumorpatienten zeigen, dass mit den vorgestellten Methoden innerhalb von Tumoren signifikante Signalantworten auf Inhalation sauerstoffreicher Atemgase dargestellt werden können. Die vorgestellten Methoden haben daher das Potential, stark sauerstoffversorgte und vaskularisierte Areale im Tumor darzustellen und damit zusätzliche physiologische Informationen zur Diagnostik und Therapieplanung zu liefern.

Eine wichtige Fragestellung für die Strahlentherapie ist dabei, inwiefern Tumore regional durch Sauerstoffinhalation reoxygeniert werden können. Eine solche Frage kann prinzipiell mit dieser Methode beantwortet werden. Es muss aber in Zukunft evaluiert werden, wie die berechneten BOLD-Karten mit der tatsächlichen regionalen Oxygenierung innerhalb von Tumoren korrelieren. Solche Studien sind aufgrund ihrer Invasivität nur am Tiermodell möglich. Eine Studie dieser Art wurden von Baudalet [Bau02] am Mausmodell bei 4.7 T durchgeführt. Sauerstoffpartialdrücke im Tumor wurden dabei mit invasiven spektroskopischen Methoden unabhängig gemessen. Diese Messungen zeigen,

dass die Sauerstoffpartialdrücke innerhalb von Tumoren zeitlich und örtlich gut mit der T_2^* -Signalantwort auf Sauerstoffinhalation korrelieren. Eine quantitative Beziehung zwischen der gemessenen T_2^* -Signalantwort in % und Sauerstoffpartialdruck konnte in dieser Studie aber nicht hergestellt werden. Die Signalantworten zeigten in verschiedenen Tumoren unterschiedliche Abhängigkeiten vom Sauerstoffpartialdruck. Dies ist aufgrund der multiparametrischen Abhängigkeiten des T_2^* -Signalantwort und der vasokonstriktiven Wirkung von O_2 erklärbar. Aufgrund der heterogenen und entarteten Gefäßstruktur in Tumoren [Bro98] sind sehr unterschiedliche Wirkungen von Atemgasen auf die Perfusion innerhalb eines Tumors zu erwarten [Rob99]. Eine quantitative Oxymetrie unter Atemgasinhalation muss daher immer BOLD-Messungen mit Perfusionsmessungen kombinieren.

5.2 Absolute Messung der Sauerstoffextraktion

Pulssequenzen zur Abtastung der reversiblen Signalrelaxation

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Messsequenzen vorgestellt, die den Signalverlauf um ein Spinecho durch die Aufnahme einer Serie von Gradientenechos abtasten. Durch die Anpassung eines (durch ein Gewebemodell) theoretisch vorhergesagten Signalverhaltens an die daraus erhaltenen Messdaten ist es möglich, die reversible Relaxationsrate des Gewebes und das relative Blutvolumen im Voxel simultan in einem Messvorgang zu bestimmen.

Die Implementierung der Sequenzen erfolgte auf einer neuen Entwicklungsumgebung, die seit Oktober 2001 am DKFZ zur Verfügung steht. Diese bietet die Möglichkeit einer variablen Gestaltung der Sequenzarchitektur, die bei der Entwicklung konsequent genutzt wurden. Dies hat den Vorteil, dass der Benutzer am Tomographen weite Möglichkeiten zur Wahl der Parameter hat (z.B. bei der Wahl der Positionen der abgetasteten Gradientenechos, Bandbreite etc.), ohne dass ein nachträglicher Eingriff in die Sequenzstruktur nötig. Nachteilig wirkt sich allerdings der deutlich erhöhte zeitliche und technische Entwicklungsaufwand aus, da die gesamte Zeitstruktur der Sequenz bereits bei der Programmierung flexibel gestaltet werden muss.

Die exakte Bestimmung der Parameterkarten beruht wesentlich auf der genauen Abtastung des Signalverlaufs durch die entwickelten Messsequenzen. Diese Abtastung erfolgt durch die Messung eines Gradientenechozuges, dessen Verlauf durch mehrere Einflussfaktoren bestimmt wird.

Die Signalabtastung der vorgestellten Techniken wird vom 180° -Refokussierungspuls, der das Spinecho zum Zeitpunkt TE_{SE} erzeugt, wesentlich beeinflusst. Wird die Magnetisierung durch diesen Puls nicht vollständig invertiert, so entstehen im Zeitraum zwischen Invertierungspuls und Spinecho zwei überlagernde Signalkomponenten. Zum einen wird durch die Phaseninversion eine rephasierende

Komponente als gewünschte Messgröße erzeugt, zum anderen bleibt aber ein dephasierender Anteil vom freien Induktionszerfall (nach dem 90° -Anregungspuls) erhalten (vgl. z.B. [Maj86]). Diese Signalkomponente verfälscht die Messung der R_2' -Relaxation.

In den implementierten Sequenzen wurde zur Inversion ein optimierter *sinc*-Puls verwendet, der prinzipbedingt¹ nicht in der Lage ist, eine vollständige Inversion zu erreichen und auf eine homogene Ausleuchtung des Messobjektes durch die Sendespule angewiesen ist. Verbesserte adiabatische Pulse könnten dieses Problem weitgehend lösen [Gar91], ihre Implementierung ist aber aufwändig.

Daher wurden den entwickelten Sequenzen symmetrische Spoilergradienten vor und nach dem 180° - 180° -Refokussierungspuls eingefügt, die eine eventuell verbleibende dephasierende Signalkomponente vor der Datenakquisition selektiv zerstört. Dadurch kann eine Verfälschung der R_2' -Messung zuverlässig vermieden werden. Allerdings muss dabei in Kauf genommen werden, dass durch das Spoiling die Signalamplitude leicht gegenüber einer idealen Inversion reduziert wird, so dass es zu einer Verringerung des SNR kommt.

Eine weitere Fehlerquelle bei der quantitativen Bestimmung der Relaxationskonstanten kann sich aus der Abtastung des Spinecho-Signalverlaufs durch die Aufnahme einer Serie von Gradientenechos ergeben. Standardtechniken zur Multiechoakquisition (z.B. Gradientenecho T_2^* -Sequenzen [Gat97]) verwenden bei einer solchen Abtastung sowohl in positive als auch in negative k-Raumrichtung ausgelesene Echos. In Gegenwart makroskopischer Feldgradienten kann es bei einer solchen bidirektionalen Auslese aber zu unterschiedliche Phasenfaktoren in beide Ausleserichtungen kommen [Schm98], die zu unterschiedlichen Bildverzerrungen führen und damit eine Parameterbestimmung aus den Messdaten verfälschen. Aus diesem Grunde wurden in den implementierten Sequenzen nur Gradientenechos positiver Polarität verwendet. Dies minimiert den Einfluss makroskopischer Gradienten, verschlechtert aber die mögliche maximale Zeitauflösung der Abtastung gegenüber einer bidirektionalen Signalabtastung um etwa 40%. Bei typischen verwendeten Auflösungsweiten von $\Delta x = 1,7\text{mm}$ erhöht sich der minimale effektive Echoabstand von etwa 2.2ms (bidirektionale Auslese) auf 3.5ms. Der Effekt kann durch die Verwendung einer höheren Auslesebandbreite teilweise kompensiert werden, wodurch aber eine Erhöhung des Bildrauschens in Kauf genommen werden muss.

Berechnung von Parameterkarten

Zur Berechnung von Parameterkarten für den relativen Volumenanteil λ , reversible Relaxationsrate R_2' und Suszeptibilitätsdifferenz $\Delta\chi$ wurden zwei Verfahren implementiert und verglichen, die den theoretischen Signalverlauf auf unterschiedliche Weise an die Messdaten anpassen.

Die erste Methode verwendet zur Bestimmung der Parameter aus den Messdaten zwei Anpassungen an die Gradientenechos, die unabhängig vor und nach dem Auftreten des Spinechos durchgeführt werden. Die zweite Methode betrachtet den gesamten Datensatz kombiniert und passt den

¹ Die sinc-Näherung gilt nur im Grenzfall kleiner Winkel.

Modellzerfall vor und nach dem Spinecho simultan durch einen 3 (bzw. 4) Parameterfit an den Gradientenechozug an.

Messungen an einem im Rahmen der Arbeit entwickelten Messphantom zeigen, dass die vorgeschlagene kombinierte Anpassung an die Messdaten der unabhängigen sowohl in der Stabilität als auch im statistischen Fehler der Parameterbestimmung überlegen ist. Die Bestimmungsfehler sind bei gleichem SNR der Ausgangsdaten für die kombinierte Anpassung etwa 30-50% niedriger.

Dies ist durch zwei Sachverhalte erklärbar. Zum Einen ist bei der unabhängigen Anpassung zur Bestimmung des relativen Volumenanteils der Einschlüsse λ eine echte Extrapolation der Messdaten nötig, die bei Messdaten mit niedrigem SNR schnell instabil wird. Zum Anderen müssen dabei zwei Anpassungen mit jeweils 2 (bzw. 3 bei Korrektur makroskopischer Felder) Parametern an einen Datensatz von 6-8 Datenpunkten durchgeführt werden. Insgesamt werden also 4 (bzw. 6) Parameter an 12-16 Datenpunkte angepasst, wobei ein (bzw. zwei) Parameter redundant sind. Bei der kombinierten Anpassung reduziert sich die insgesamt benötigte Parameterzahl auf 3 (bzw. 4) Parameter, die an den gesamten Datensatz von 12-16 Datenpunkte angepasst werden. Die relative Reduktion der Parameterzahl im Verhältnis zur Anzahl der Datenpunkte verringert den Bestimmungsfehler und verbessert die Stabilität.

Einfluss makroskopischer Felder

Die vorgestellten Techniken zur Bestimmung der Sauerstoffextraktion beruhen auf der Messung der Signalrelaxation, die durch Feldvariationen innerhalb eines Voxels erzeugt wird. Diese werden einerseits durch die im Voxel vorhandenen venösen Gefäße verursacht, können aber auch durch externe makroskopische Feldvariationen beeinflusst werden, die z.B. durch Suszeptibilitätssprünge an Luft/Gewebe-Grenzflächen oder durch Inhomogenitäten im Grundmagnetfeld des Tomographen hervorgerufen werden.

Während die Grundfeldinhomogenitäten am verwendeten System durch lokale Magnetfeldabstimmung bis auf Werte kleiner 0.1ppm/Voxel gesenkt werden konnten und damit deutlich unterhalb der durch Blutgefäße zu erwartenden Variationen ($\sim 1\text{ppm/cm}$) lagen, ließen sich Feldvariationen durch Grenzflächen in der Praxis kaum vermeiden. In den Pilotmessungen am Gehirn konnten die Variationen durch geschickte Wahl der Schichtlage und lokale Abstimmung zwar weitgehend eliminiert werden, in der Praxis ist die Schichtlage aber durch die Messregion vorgegeben. Die durchgeführten Messungen am Phantom zeigen, wie sich makroskopische Feldvariationen auf die Bestimmung der Parameter R_2' , λ und $\Delta\chi$ auswirken. In Anwesenheit makroskopischer Felder kommt es im Signal-Zeitverlauf der aufgenommenen Echoserie zu einer Abweichung vom theoretisch erwarteten Verlauf, so dass die Anpassung der Signalgleichungen für das Gewebemodell fehlerhafte Werte liefert. In den berechneten Karten der Suszeptibilitätsdifferenz werden so in Phantombereichen ohne Einschlüsse fälschlicherweise deutlich positive Werte von $\Delta\chi \approx 2-3 \cdot 10^{-8}$ gemessen. In den Kompartimenten mit Einschlüssen führen makroskopische Felder tendenziell zu einer Überschätzung

des relativen Volumens der Einschlüsse, so dass hier Werte im Bereich von $\lambda \approx 5-10\%$ ermittelt wurden.

Ein in dieser Arbeit vorgestelltes Korrekturverfahren beschreibt diese makroskopischen Magnetfeldinhomogenitäten näherungsweise als lineare Gradienten innerhalb eines Voxels, die sich den lokalen Feldvariationen in der Probe überlagern. Solche Gradienten führen zu einem charakteristischen Signal-Zeitverlauf, der im Falle kleiner Störungen durch eine Exponentialfunktion mit quadratischer Zeitabhängigkeit beschrieben werden kann. Durch diese charakteristische Zeitabhängigkeit können die makroskopischen Effekte von der Messgröße getrennt werden, indem ein quadratisches Modell an die Daten angepasst wird.

Zur Untersuchung dieses Korrekturverfahrens wurden Messungen am Phantom durchgeführt, die zeigen, dass sich damit Artefakte durch makroskopische Feldvariationen zuverlässig korrigieren lassen. Nach einer Korrektur werden in Bereichen ohne Einschlüsse generell mit 0 verträgliche Suszeptibilitätsdifferenzen gemessen. Innerhalb der Phantomkompartimente kommt es zu einer Reduktion der gemessenen Werte für das relative Einschlussvolumen auf $\lambda \approx 3-7\%$. Diese Werte liegen im Bereich der Einschlussvolumina, die beim Bau des Phantoms eingestellt wurden $\lambda \approx 5\%$.

Ein problematischer Punkt bei der Korrektur der Messdaten mit diesem Verfahren ist allerdings sein retrospektiver Charakter: Die Daten werden erst nachträglich durch Modellannahmen von Messfehlern befreit. Daraus resultieren im wesentlichen zwei potentielle Fehlerquellen. Zum einen wird bei der Korrektur angenommen, dass die makroskopischen Feldvariationen vollständig durch einen linearen Gradienten innerhalb des Voxels erklärt und Terme höherer Ordnung vernachlässigt werden können. Da makroskopische Suszeptibilitätssprünge jedoch fast ausschließlich einseitig an einem Voxel anliegen sind Terme höherer Ordnung unwahrscheinlich, so dass diese Näherung in den meisten Fällen gut erfüllt erscheint. Dies wird in den durchgeführten Phantommessungen bestätigt. Eine weitere Fehlerquelle, die sich als weitaus problematischer darstellt, ist auf die Erweiterung der Modellfunktion durch einen quadratischen Term zurückzuführen. Die Erhöhung der Parameterzahl führt zu einer deutlich erhöhten Empfindlichkeit der Anpassungsstabilität. Wie Phantommessungen zeigen, kann eine solche Anpassung nur bei sehr hohem SNR zuverlässig durchgeführt werden.

Eine Alternative zu der in dieser Arbeit verwendeten retrospektiven Korrektur kann die zusätzliche Messung der makroskopischen Feldvariationen durch Phasenkarten darstellen (vgl z.B. [Jez95]). Bei bekanntem makroskopischem Feld innerhalb des Voxels kann die Dephasierungsgleichung numerisch gelöst und so der Signalverlauf durch makroskopische Variationen vorhergesagt werden. Durch Subtraktion der zusätzlichen Dephasierung von den Originaldaten kann somit eine Korrektur erreicht werden. Da für eine Lösung der Dephasierungsgleichung die Messung der Felder innerhalb des Voxels notwendig ist, muss die Aufnahme der Phasenkarte aber deutlich hochaufgelöster erfolgen als diejenige der Originaldaten. Hierfür sind prinzipiell Sequenzen mit dreidimensionaler Datenakquisition geeignet, die allerdings lange Messzeiten aufweisen.

Eine näherungsweise Korrektur kann auch durch die Aufnahme von Phasenbildern mit gleicher Auflösung wie die zur Relaxationsbestimmung genutzten Daten erreicht werden. Aus solchen

Phasendaten können die Gradienten innerhalb des Voxels abgeschätzt werden und die Relaxationskonstante der quadratischen Exponentialfunktion bestimmt werden. Diese Möglichkeit stellt damit eine Art Hybridverfahren zwischen dem hier verwendeten Modellansatz und der im letzten Absatz vorgeschlagenen Abtastung der Feldverteilung innerhalb des Voxels dar.

Statistische Unsicherheiten bei der Parameterbestimmung

In systematischen Untersuchungen am Messphantom wurden die statistischen Fehler bei der Bestimmung von λ , R_2' und $\Delta\chi$ in Abhängigkeit vom SNR der Ausgangsdaten ermittelt. Diese Messungen zeigen, dass die Bestimmungsfehler in Fällen wo auf eine Korrektur makroskopischer Inhomogenitäten verzichtet werden kann, bei akzeptablen Messzeiten von 20 min im Bereich von etwa 10% bewegen. Diese Genauigkeit ist in den meisten Fällen in der Praxis ausreichend. Bei sehr langen Messzeiten (1h) können die statistischen Unsicherheiten auf unter 3% reduziert werden, was für genaue physiologische Studien interessant sein kann.

In Fällen bei denen eine Korrektur makroskopischer Felder notwendig ist, erhöht sich der Messfehler allerdings deutlich (15-20%, bei Messzeiten von 1h.), so dass eine Korrektur nur bei langen Messzeiten sinnvoll erscheint.

Wie in Phantommessungen bei Spinechozeiten im Bereich von 100-140ms gezeigt werden konnte, ist eine Reduktion der statistischen Fehler durch eine Verlängerung der verwendeten Spinechozeiten erreichbar. Durch den damit verbundenen größeren Anpassungsbereich reduziert sich der statistische Parameterfehler gegenüber kurzen Spinechozeiten um etwa 30-40%. Aufgrund der zunehmenden Signalrelaxation ist eine unbegrenzte Verlängerung der Spinechozeit jedoch nicht möglich.

Ein wichtiger Grund der relativ grossen statistischen Fehler in der $\Delta\chi$ -Bestimmung liegt in den -bei typischen Blutsauerstoffwerten- kleinen R_2' -Relaxationsraten von etwa 2-4Hz. Eine fundamentale Verbesserung ergibt sich daher zukünftig durch die Verwendung höherer Feldstärken des Grundmagnetfeldes. Bei einer Verdoppelung der Grundfeldstärke auf 3T ist eine entsprechende Erhöhung der Relaxationsrate zu erwarten, was durch Messungen am Gehirn untermauert wurde [Wan99]. Zusätzlich erhöht sich die Grundmagnetisierung, was zu einem verbesserten SNR führt. Eine Messung der Sauerstoffextraktion wird also von einer höheren Grundfeldstärke wesentlich profitieren.

Modellabhängigkeiten der Sauerstoffextraktionsbestimmung

Die Bestimmung der Sauerstoffextraktion beruht auf einem Gewebemodell, in dem die venösen Gefäße vereinfacht als statistisch verteilte paramagnetische Zylinder beschrieben werden, die unabhängig in einem sonst homogenen Gewebe eingebettet sind. Die Sauerstoffextraktionsmessung ist damit prinzipiell gewebeabhängig. In anatomischen Studien wurde gezeigt, dass diese Annahme über die Gefäßgeometrie im Hirngewebe sowohl in der grauen wie in der weißen Hirnsubstanz gut erfüllt ist [Duv81]. Bei Messungen in Gewebearten mit anderer Gefäßstruktur (z.B. parallele Anordnung im

Muskelgewebe) muss dies allerdings beachtet werden. Für andere Geometrien der Einschlüsse wurden ebenfalls analytische Lösung für die Signaldephasierung berechnet [Yab94]. Diese liefern ähnliche asymptotische Signalverläufe für den Kurz- und Langzeitbereich. Die Geometrie macht sich allerdings in veränderten Faktoren in der Beziehung zwischen Relaxationsrate und Suszeptibilitätsdifferenz bemerkbar.

Die Ergebnisse des Modells beruhen weiterhin auf der Annahme, dass sich die gemessene Relaxation aus der Phasendispersion rein statischer Spins ergibt (sog. *statische Dephasierung*). Diese Bedingung ist so lange erfüllt, wie die Wassermoleküle innerhalb ihrer Diffusionszeit keine oder nur eine sehr geringe Feldänderung erfahren. Wird diese Feldänderung größer, so kommt es durch die Molekularbewegung zu einer Ausmittelung der Feldinhomogenitäten und zu einer scheinbar kleineren Phasendifferenz zwischen den Spins. Dieses sogenannte „*motional narrowing*“ Phänomen führt zu einer Reduktion der effektiv gemessenen Relaxationsrate. Die Grenze des Gültigkeitsbereichs der statischen Dephasierung hängt vom Radius der Zylindereinschlüsse, von ihrer Suszeptibilitätsdifferenz und der Diffusionskonstante der Moleküle ab.

Rechnungen von Yablonskiy [Yab94] zeigen, dass bei der Feldstärke 1.5T unter *in-vivo* Bedingungen für Gefäße bis zu einem minimalen Radius von etwa 10µm von der Näherung unbeweglicher Spins ausgegangen werden kann. Im Gehirn liegt eine weite Streuung der Gefäßgrößen vor, wobei die Radien der kleinsten Kapillaren bei etwa 6-8 µm liegen [Duv81]. Ergebnisse aus Simulationsrechnungen [Box95] zeigen, dass die Relaxationsrate sich bei Einbeziehung der Diffusion für Kapillaren mit einem Radius von 5µm um etwa 15% reduzieren sollte. Der Anteil der Kapillaren mit kleinen Radien wird also zu einer leichten systematischen Unterschätzung der gemessenen Suszeptibilitätsdifferenz und der gemessenen Sauerstoffextraktion führen. Eine genauere Abschätzung der daraus resultierenden systematischen Unsicherheiten muss allerdings den genauen Anteil der Gefäße mit kleinen Radien berücksichtigen.

Physiologische Abhängigkeiten der Sauerstoffextraktionsbestimmung

Die Bestimmung der Sauerstoffextraktion (OEF) aus der gemessenen Suszeptibilitätsdifferenz setzt einerseits die Kenntnis der Suszeptibilitätsdifferenz zwischen vollständig oxygeniertem und deoxygeniertem Blut und des Hämatokritwertes der untersuchten Person voraus. Diese Werte wurden bei der Berechnung der Literatur entnommen.

Die Suszeptibilitätsdifferenz zwischen oxygenierten und deoxygenierten Blutzellen $\Delta\chi_{OxDeox}$ wurde experimentell durch verschiedene Gruppen untersucht. Die ersten Messungen gehen auf Linus Pauling [Pau36] zurück, in denen die Autoren $\Delta\chi_{OxDeox} = 0.27$ ppm finden. In verschiedenen nachfolgenden, NMR bezogenen Arbeiten wurden Werte in einem weiten Schwankungsbereich von $\Delta\chi_{OxDeox} = 0.18$ ppm [Wei92], $\Delta\chi_{OxDeox} = 0.2$ ppm [Ply83] und $\Delta\chi_{OxDeox} = 0.264$ ppm [Spe01] gefunden.

In theoretischen Arbeiten zur Quantifizierung des BOLD-Effektes in der neurofunktionellen Bildgebung werden häufig die von [Wei92] bestimmten Werte verwendet [Haa97], [Lev01], [An02]. Die aktuellen Messungen von [Spe01] erscheinen aber aufgrund einer strengeren methodischen

Durchführung deutlich zuverlässiger als frühere Arbeiten. So beruhen die dort angegebenen Werte auf Messungen mit zwei unabhängigen Methoden (NMR-Messungen und SQUID-Magnetometrie) und werden zusätzlich durch ein theoretisches Modell untermauert [Cer81]. In dieser Arbeit wurde daher von diesen Werten ausgegangen.

Die Hämatokritwerte eines gesunden Menschen liegen im Bereich von 0.40-0.43 bei der Frau und 0.44-0.46 beim Mann [The95], [Ste96]. Eine exakte individuelle Bestimmung dieses Wertes erfordert daher eine Blutabnahme, auf die bei den vorgestellten Messungen verzichtet wurde. Stattdessen wurde beim Mann $Hct=0.44$ und bei der Frau $Hct=0.42$ angenommen. Durch die interindividuellen Schwankungen von etwa 5% muss durch diese Vorgehensweise bei der Bestimmung der Sauerstoffextraktion ebenso großen systematischen Unsicherheit gerechnet werden.

Sauerstoffextraktionswerte im Gehirn

Die mit den implementierten Verfahren *in-vivo* bestimmten Parameterkarten zeigen eine physiologisch sinnvolle Verteilung der Sauerstoffextraktionswerte mit einem breiten Maximum im Bereich $OEf \approx 35-45\%$. In den Karten lässt sich die Struktur der grauen Substanz gut erkennen. In der grauen Hirnsubstanz werden erhöhte Werte im Bereich von $OEf \approx 50\%$ gemessen, was in gutem Einklang mit physiologischen Messungen steht, die dort einen Sauerstoffpartialdruck von $pO_2 \approx 26 \text{ mmHg}$ entsprechend einer Sauerstoffsättigung von $Y=52\%$ ($OEf \approx 48\%$) ermitteln [The95].

Aus den Parameterkarten wurde ein mittlerer Sauerstoffextraktionswert von $OEf \approx 43\%$ bestimmt, der in sehr guter Übereinstimmung mit Messungen der Goldstandard Methode ^{15}O -PET steht ($OEf=42\%$ [Lee90] bzw. $OEf=45\%$ [Mar92]) steht. Auch verschiedene MR-Methoden ermitteln ähnliche Werte ([Haa97] $OEf=44\%$, [Oja99a] $OEf=45\%$, [Gol01] $OEf=38\%$, [An02] $OEf=48\%$), so dass die am Gehirn ermittelten Werte insgesamt in guter Übereinstimmung mit den Literaturwerten stehen.

Die mittleren Werte aus den Parameterkarten mit Korrektur makroskopischer Felder ($OEf \approx 49\%$) liegen dagegen im Vergleich zu den Literaturdaten eher zu hoch. Dies ist möglicherweise der Effekt einer Überkorrektur durch die großen statistischen Fehlern. Diese Annahme steht im Einklang mit der Beobachtung, dass auch die gemessenen Blutvolumenwerte bei Verwendung der Korrektur tendenziell unterschätzt werden.

Bei Messzeiten von etwa 20 min bewegen sich die ermittelten Pixelfehler der berechneten OEf -Karten ohne Korrektur makroskopischer Felder im Bereich von 5-20%, was für die praktische Anwendung brauchbar erscheint. Wie sich bei den Messungen gezeigt hat, muss aber bei diesen Messzeiten bei der Bestimmung ein Flächenanteil von etwa 30% in Kauf genommen werden, bei dem die Pixelfehler größer als der zu bestimmende Messwert ist. Diese Werte werden im Auswertalgorithmus auf null gesetzt, so dass Löcher in der Karte entstehen können. Dies ist in erster Linie bei sehr kleinen Messwerten der Fall. Der Anteil hoher Pixelfehler erhöht sich bei Verwendung der Korrektur auf etwa 50%, so dass nur noch bei der Hälfte aller möglichen Pixel signifikant von 0 verschiedene Werte gemessen werden können. Dadurch erscheinen die korrigierten Karten sehr

inhomogen, so dass bei solchen Messzeiten eine Korrektur nicht sinnvoll erscheint. Auf eine solche Korrektur kann aber aufgrund der guten Feldhomogenität im Gehirn bei guter Magnetfeldabstimmung in den meisten Fällen verzichtet werden, wenn keine Luftpneumien wie z.B. Stirnhöhlen etc. in der Nähe des Messbereichs liegen.

Kapitel 6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Sauerstoffversorgung ist ein wichtiger physiologischer Parameter, der die Funktionalität des Gewebes entscheidend bestimmt. Insbesondere in der Tumordiagnostik stellt er eine wichtige Größe dar, da die Malignität von Tumoren und der Erfolg therapeutischer Maßnahmen wesentlich vom Oxygenierungszustand in Tumoren abhängen können.

Allerdings stehen derzeit nur wenige – klinisch sehr begrenzt einsetzbare – Methoden zur orts aufgelösten Darstellung der Oxygenierung zur Verfügung.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Methoden entwickelt und untersucht, die eine Darstellung der Gewebesauerstoffversorgung mit Hilfe der Magnetresonanztomographie erlauben.

Um Messdaten zur Sauerstoffanlieferung und zum Sauerstoffverbrauch im Gewebe zu gewinnen, wurden dabei zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt, die beide auf der Abhängigkeit der magnetischen Eigenschaften des Blutes von seiner Sauerstoffsättigung (sog. BOLD-Effekt) beruhen.

Die erste Methode verwendet die Inhalation sauerstoffreicher Gase, um die Sauerstoffsättigung des Blutes periodisch zu modulieren. Zur orts aufgelösten Darstellung der Gewebereaktion auf diese Modulation wurden FLASH- und EPI-Sequenzen optimiert und Auswertetechniken entwickelt, die mit Hilfe einer pixelweisen Kreuzkorrelation zwischen Signal und einer Referenzfunktion Parameterkarten des prozentualen Signalanstieges berechnen. Die dazu nötige Referenzfunktion wurde in Messungen an Probanden optimiert.

Da der BOLD-Mechanismus neben der Sauerstoffsättigung auch von der Durchblutung im Gewebe (Perfusion) abhängt, ist es nötig diesen Effekt von den Sauerstoffeffekten zu trennen. Zu diesem Zweck wurden Perfusionssequenzen auf dem Tomographensystem implementiert und optimiert. Diese Techniken beruhen auf dem sogenannten Arterial-Spin-Labeling (FAIR)-Prinzip und sind in der Lage die Gewebedurchblutung nichtinvasiv ohne Kontrastmittelgabe zu messen. Zur Signalmaximierung wurden in diesen Sequenzen optimierte C-FOCI Inversionspulse mit sehr scharfen Schichtprofilen implementiert. Diese Sequenztechnik wurde durch Einfügen einer zusätzlichen Bildakquisition zu

einer Doppelechotechnik erweitert, so dass damit die simultane Messung der Gewebedurchblutung und des BOLD-Kontrastes in einem Messvorgang möglich wird.

Die entwickelten Techniken wurden in Probandenstudien zur Untersuchung der Signalantwort bei Inhalation der speziellen Atemgase Sauerstoff (100% O₂) und Carbogen (95%O₂+5%CO₂) am Gehirn eingesetzt. Die gemessenen T₂^{*}-Signalanstiege im Hirnparenchym lagen im Bereich von 4-6% und korrelierten bei einer Signifikanzschwelle von p=0.001 gut mit der Lage der grauen Hirnsubstanz. Die Signalantwort unter Sauerstoffatmung ist generell gegenüber Carbogenatmung reduziert, kann aber durch Verwendung einer FLASH-Technik mit hohem CNR dennoch zuverlässig dargestellt werden. Perfusionsmessungen mit den implementierten ASL-Techniken ergaben bei Sauerstoffatmung eine Reduktion der mittleren Gewebedurchblutung im Parenchym von $\Delta S/S = -17.9\%$ ($\pm 24.8\%$ Standardabweichung zwischen den Voxelwerten) während bei Carbogenatmung keine wesentliche Perfusionsänderung gemessen werden konnte ($\Delta S/S = +2.4\% \pm 29.8\%$). Diese Ergebnisse legen nahe, dass die reduzierte statistische Signifikanz auf den vasokonstriktiven Effekt von Sauerstoff zurückzuführen ist.

In den vorgestellten Patientenmessungen zeigt sich, dass die vorgestellten Methoden das Potential haben, wichtige physiologische Informationen über die lokale Sauerstoffversorgung von Tumoren zu liefern und somit einen zusätzlichen Parameter für die Diagnostik und Therapieplanung zur Verfügung zu stellen. Zur genauen Klärung des Zusammenhangs zwischen gemessenen Signalantworten und lokalem Sauerstoffpartialdruck, müssen aber Untersuchungen am Tiermodell folgen.

Die zweite in dieser Arbeit untersuchte Methode geht einen Schritt weiter und misst die Sauerstoffsättigung im Blut in absoluten Einheiten. Dadurch wird es möglich, die Sauerstoffextraktion (OEF) des Gewebes quantitativ und orts aufgelöst darzustellen und somit Informationen zum Sauerstoffverbrauch des Gewebes zu gewinnen. Zur Quantifizierung wird ein Gewebemodell angenommen, das das Gewebe als zylinderförmige paramagnetische Kapillaren in einem homogenen Medium beschreibt [Yab94] und daraus eine Vorhersage über die reversible Signalrelaxation herleitet. Zur Bestimmung dieser Messgröße wurden Messsequenzen entwickelt, die eine Serie von Gradientenechos um ein Spinecho aufnehmen. Mit diesen Sequenzen und dem Gewebemodell ist es möglich die mittlere Suszeptibilitätsdifferenz $\Delta\chi$ zwischen venösen Blutgefäßen und Gewebe zu messen und daraus auf die Sauerstoffextraktion zu schließen.

Zur Berechnung von Parameterkarten der Suszeptibilitätsdifferenz $\Delta\chi$ wurden zwei verschiedene Verfahren implementiert und untersucht, die den Modell-Signalverlauf auf unterschiedliche Weise an die Bilddaten anpassen. Messungen an einem im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Messphantom haben gezeigt, dass ein Verfahren, das den Echozug vor und nach dem Spinecho kombiniert anpasst, einer unabhängigen Anpassung überlegen ist. Für die entwickelten Anpassungsstrategien wurden weiterhin die statistischen Fehler der Parameterkarten in Abhängigkeit vom SNR der Ausgangsdaten und von der Spinechozeit der verwendeten Sequenzen untersucht.

Da die Quantifizierung auf der Messung mikroskopischer Magnetfeldinhomogenitäten innerhalb eines Voxels beruht, können externe, makroskopische Feldvariationen die Messung beeinträchtigen. Daher wurde zur Korrektur ein Verfahren implementiert, das makroskopische Feldinhomogenitäten durch ihren charakteristischen quadratischen Zeitverlauf von der gesuchten Messgröße trennt. In Phantommessungen konnte gezeigt werden, dass dieses Verfahren in der Lage ist, Fehler durch makroskopische Inhomogenitäten zuverlässig zu korrigieren, dabei aber ein hohes SNR der Ausgangsdaten nötig ist.

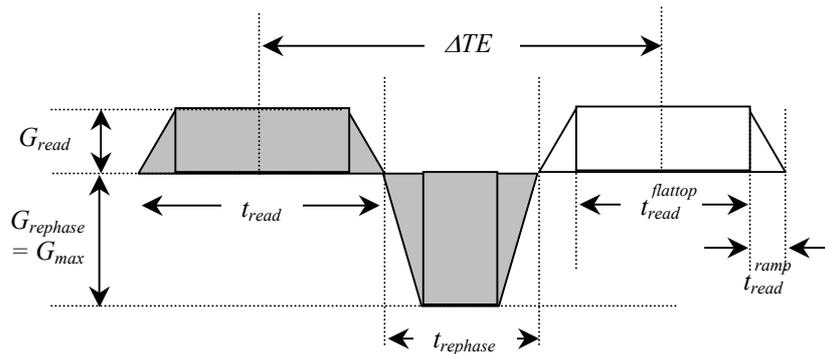
Eine wichtige Voraussetzung für die praktische Anwendbarkeit der Methode ist ihre Unabhängigkeit vom Radius der Einschlüsse. Daher wurden an entwickelten Phantom Messungen für Kapillarradien im Bereich von 32-120 μm durchgeführt, in denen gezeigt werden konnte, dass die Modellvoraussetzung in diesem Bereich innerhalb der Messfehler zutrifft.

Die entwickelten Verfahren wurden *in-vivo* zur Berechnung orts aufgelöster Karten der Sauerstoffextraktionsfraktion am Gehirn eingesetzt. In der grauen Hirnsubstanz wurden Messwerte im Bereich von OEF=50-55% ermittelt. Im Mittelwert über die gesamte Gehirnofläche ergibt sich für die Sauerstoffextraktionsfraktion OEF=43.2% ($\pm 22.8\%$ Standardabweichung von zwischen den Voxelwerten). Diese Werte stehen in gutem Einklang mit den Sauerstoffextraktionswerten aus anderen Messungen am Gehirn.

Die Untersuchungen im Rahmen dieser Arbeit haben gezeigt, dass es durch die speziellen magnetischen Eigenschaften des Blutes möglich ist, Informationen über den Oxygenierungszustand des Gewebes zu gewinnen. Aufgrund der Relevanz der Sauerstoffversorgung als physiologischer Parameter für die Gewebevitalität, haben sauerstoffsensitive MR-Methoden großes Potential in der Diagnostik. Die vorgestellten BOLD-Techniken sind aber generell auf ein hohes Signal/Rauschverhältnis und damit auf relativ lange Messzeiten angewiesen, was eine klinische Anwendung unter Umständen derzeit noch einschränken kann. In Zukunft werden sie aber erheblich von der Entwicklung in der Tomographie zu höheren Feldstärken profitieren, da dadurch eine deutliche Steigerung der gemessenen Effekte zu erwarten ist. Die Anwendung BOLD-sensitiver Bildgebung zur Oxygenierungsbestimmung wird in diesem Umfeld an Bedeutung gewinnen. Insbesondere in der Tumordiagnostik können diese verhältnismäßig jungen Techniken dann wichtige physiologische Informationen liefern, die mit anderen Methoden nicht zugänglich sind.

Anhang A

Echoanstand bei monodirektionaler Auslese



Der zeitliche Abstand zwischen zwei benachbarten Echos mit Datenauslese ist für eine monodirektionale Auslese gegeben durch :

$$\Delta TE = t_{read} + t_{rephase} \quad (6.1)$$

Als Bedingung für ein Gradientenecho müssen sich die Gradientenmomente gegenseitig exakt rephasieren. Es muß also gelten :

$$k_{read} = k_{rephase} \quad (6.2)$$

Die Schaltzeiten für die Rampen des Auslese- und Rephasierungsgradienten wurden in der Sequenz identisch gewählt, so dass die Gradientenanstiegszeit für den Rephasierungsgradienten die technischen Möglichkeiten des Tomographen voll ausschöpft. Es gilt daher :

$$t_{read}^{ramp} = t_{rephase}^{ramp} = \frac{G_{max}}{SlewRate} \quad (6.3)$$

Für die Gradientenmomente folgt damit :

$$k_{read} = \gamma \cdot G_{read} \cdot \left(t_{read}^{flattop} + t_{read}^{ramp} \right) = \gamma \cdot G_{read} \cdot \left(t_{ADC} + \frac{G_{max}}{SlewRate} \right) \quad (6.4)$$

$$k_{rephase} = \gamma \cdot G_{max} \cdot \left(t_{rephase}^{flattop} + \frac{G_{max}}{SlewRate} \right) = \gamma \cdot G_{max} \cdot \left(t_{rephase} - \frac{G_{max}}{SlewRate} \right)$$

Dabei wurde vorausgesetzt, dass die Datenauslese während des gesamten konstanten Auslesegradienten erfolgt, d.h. die ADC Schaltzeit und die Flat-Top Zeit des Gradienten sind synchronisiert : $t_{read}^{flatop} = t_{ADC}$.

Gleichsetzen beider Momente nach Gleichung (6.3) ergibt :

$$t_{rephase} = \frac{G_{read}}{G_{max}} \left(t_{ADC} + \frac{G_{max}}{SlewRate} \right) + \left(\frac{G_{max}}{SlewRate} \right) \quad (6.5)$$

Mit $t_{read} = t_{ADC} + 2 \cdot t_{read}^{ramp}$ folgt aus Gleichung (6.1) für ΔTE :

$$\Delta TE = t_{ADC} \cdot \left(1 + \frac{G_{read}}{G_{max}} \right) + \frac{3G_{max} + G_{read}}{SlewRate} \quad (6.6)$$

Die Parameter t_{ADC} und G_{read} sind vom Benutzer im Interface nicht direkt einstellbar. Praktikabler ist daher eine Form in der diese Größen ersetzt sind.

Nach dem Abtasttheorem muss die Dichte der Abtastpunkte folgender Bedingung genügen :

$$\Delta t_{ADC} \cdot N = t_{ADC} = \frac{N}{BW} = \frac{1}{BW_{pix}} \quad (6.7)$$

Wobei hier die Bandbreite BW und die Bandbreite pro Pixel BW_{pix} eingeführt wurden. Diese Größe BW_{pix} kann in der entwickelten Sequenz vom Benutzer gewählt werden.

Damit kann der Auslesegradient folgendermaßen geschrieben werden :

$$G_{read} = \frac{BW_{pix}}{\gamma \cdot \Delta x} \quad (6.8)$$

Einsetzen von Glg.(6.7) und (6.8) in Glg.(6.6) liefert die folgende Form für den Echoabstand :

$$\Delta TE = \frac{1}{BW_{pix}} + \frac{1}{\gamma \cdot \Delta x \cdot G_{max}} + \frac{3G_{max}}{SlewRate} + \frac{BW_{pix}}{\gamma \cdot \Delta x \cdot SlewRate} \quad (6.9)$$

Anhang B

Technische Daten des Magnetom Symphony MR-Tomographen

Hersteller:

- Siemens AG, Medizinische Technik, Erlangen

Magnet:

- Nominelle Feldstärke: 1,4938 T, aktiv abgeschirmt
- Homogenität: 4 ppm innerhalb einer Kugel mit 50 cm Durchmesser
- Feldstabilität: < 0,1 ppm pro Stunde
- Kryo-System: flüssiges Helium (4,2 K) in geschlossenem Kreislauf
- Gewicht: 5,58 Tonnen
- Bohrung: Länge 229 cm, Durchmesser 100 cm
- Effektiver Durchmesser 55 cm (mit Shim-Einschub, Gradientensystem und Körperresonator)
- Shim-System: passiv (Metallplatten) und aktiv (12 einzeln ansteuerbare Shimkanäle)

Gradientensystem vom Typ „Harmony Quantum“:

- Gradientenspulen in x-, y- und z- Richtung
- Schaltzeit: 10 μ s pro mT/m
- Slew Rate: 100 mT/(m·ms)
- Maximale Gradientenfeldstärke: 30 mT/m \pm 2 %
- Spulentyp: AS (*active shielded*) Spule
- Linearität: RMS Definition innerhalb 45 cm-Kugel, 1 % für x, y; 0,7 % für z

Hochfrequenzsystem:

- Frequenz: 63,6 MHz
- 8 Empfangskanäle
- Signalrate: 10Mhz , Auflsung: 100 ns
- Rauschzahl: < 0,5 dB
- Dynamikbereich: > 128 dB

Datenaufnahmesystem:

- Auflösung: 16 bit (2×)
- Taktrate: 1 μ s

Bildrechner:

- Intel Xeon 1,7Ghz (parallel)
- Hauptspeicher: 1 GB
- Bildrekonstruktion: FFT < 10 ms für 256×256-Matrix

Steuerrechner:

- Intel Xeon 1,7Ghz
- Hauptspeicher 1 GB

Abkürzungen

(in alphabetischer Reihenfolge mit den in dieser Arbeit verwendeten Einheiten)

BF	Blood-Flow : Gewebepfusion in [ml/min/g(gewebe)]
BV	Blood-Volume : Gewebepfusion in [ml/min/g(gewebe)]
B_s	Magnetfeldinimogenität aufgrund von Suszeptibilitätsdifferenzen im Voxel
CBF	Cerebral-Blood-Flow : Perfusion des Hirngewebes in [ml(Blut)/min/g(Gewebe)]
CNR	Kontrast zu Rauschverhältnis (für relative BOLD Messungen)
ΔTE	Echoabstand zwischen zwei benachbarten Echos mit Signalauslese
$\Delta\chi$	Differenz in der Volumensuszeptibilität zwischen Einschlüssen und umliegendem Medium (Zahlenangaben jeweils in cgs Einheiten) bzw. venösen Gefäßen und Gewebe
$\Delta\chi_v$	= $\Delta\chi$ (cgs Einheiten)
ρ_0	effektive Spindichte im Voxel
FOV	Gesichtsfeld der Datenaufnahme (Field of View) [mm]
GE	Gradientenecho
G_{read}	Gradientenstärke in Richtung der Signalauslese
G_{max}	maximale auf dem System mögliche Gradientenstärke
$[Hb_{ox}]$	Konzentration des oxygenierter Hämoglobin-Bindungsstellen im Blut [mol/l]
$[Hb_{tot}]$	Gesamt-Hämoglobin Konzentration [mol/l]
λ	relativer Volumenanteil der Einschlüsse (Zahlenangaben jeweils in in %)
MR_{O_2}	Metabolische Sauerstoffverbrauchsrate in [mol(O ₂)/s/g(Gewebe)]
N	Anzahl der Aufgenommenen Echos
$n_{<SE}$	Anzahl der Gradientenechos vor dem Spinecho bei den kombinierten Gradientenecho/Spinecho Sequenzen
OEF	Sauerstoffextraktionsfraktion „O ₂ -Extraktions-Fraktion“: Anteil des an das Gewebe abgegebenen Sauerstoffs [%]
R_2	Spin-Spin Relaxationsrate = $1/T_2^*$ [Hz]
R_2^*	effektive transversale Relaxationsrate = $1/T_2^*$ [Hz]
R_2'	Reversible Relaxationsrate = $1/T_2^*$ [Hz]
R_2^{up}	Relaxationsrate vor dem Spinecho, bei Gradientenecho/Spinecho Sequenzen [Hz]
R_2^{down}	Relaxationsrate vor dem Spinecho, bei Gradientenecho/Spinecho Sequenzen $\equiv R_2^*$ [Hz]
SE	Spinecho
SNR	Signal zu Rauschverhältnis

T_2	Spin-Spin-Relaxationszeit, = $1/R_2$ [ms]
T_2'	reversible Relaxationszeit = $1/R_2'$ [ms]
T_2^*	effektive transversale Relaxationszeit = $1/R_2^*$ [ms]
TE	Echozeit [ms]
TE_{SE}	Spinechozeit bei den kombinierten Gradientenecho/Spinecho Sequenzen
TE_{GE}	Gradientenechozeit [ms]
TE_{GE1}	Echozeit des ersten aufgenommenen Gradientenechos [ms]
t_{ADC}	Auslesezeit für ein Echo = Schaltzeit des ADC
t_{rf}	RF-Pulsdauer
t'	= $t-TE$: um die Spinechozeit zentrierte Zeitachse ($t'_{SE}=0$)
Y	Sauerstoffsättigung des Hb in % der vorhandenen Bindungsstellen
Y_a	Sauerstoffsättigung des arteriellen Blutes [%]
Y_v	Sauerstoffsättigung des venösen Blutes [%]

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1 Effektives Magnetfeld im rotierenden Koordinatensystem.....	12
Abb. 2.2 Freier Induktionszerfall und T_1 -Relaxation.....	15
Abb. 2.3 Lorentz- und Gaußförmige Zustandsdichte des Magnetfeldes und resultierende Signalzerfallskurven.....	19
Abb. 2.4 Signalverlauf um ein Spinecho bei inhomogenem Magnetfeld für verschiedene T_2' -Beiträge.....	22
Abb. 2.5 Sequenzschema einer Gradientenechosequenz (FLASH).....	28
Abb. 2.6 Sequenzschema einer Echo-Planar Bildgebungssequenz (EPI).....	29
Abb. 2.7 Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins und typische physiologische Sauerstoffpartialdrücke.....	32
Abb. 2.8 Mikroskopische vaskuläre Struktur des Gehirns.....	37
Abb. 3.1 Experimentablauf eines BOLD-Experimentes bei Inhalation sauerstoffreicher Gase.....	40
Abb. 3.2 Datenanalyse zur Berechnung von Parameterkarten der Signalantwort.....	43
Abb. 3.3 Einflussfaktoren auf die T_2^* -Signaländerung bei Inhalation sauerstoffreicher Gase.....	45
Abb. 3.4 Prinzip der Perfusionmessung mittels Arterial-Spin-Labeling (FAIR).....	46
Abb. 3.5 Sequenzschema der entwickelten FAIR-Sequenzen.....	47
Abb. 3.6 Sequenzschema der entwickelten, kombinierten FAIR/BOLD-Sequenzen.....	50
Abb. 3.7 Perfusions- und T_2^* -gewichtete Messung mit der kombinierten FAIR/BOLD-Sequenz.....	51
Abb. 3.8 Einzelzylinder im Magnetfeld : Zylinderkoordinatensystem und Feldverteilung.....	54
Abb. 3.9 Sequenzschema der entwickelten, kombinierten Gradienten/Spinechosequenzen.....	58
Abb. 3.10 Abhängigkeit der minimal möglichen Echozeit von der Auslesebandbreite.....	61
Abb. 3.11 Maximal mögliche Anzahl der Gradientenechos vor dem Spinecho in Abhängigkeit vom Echoabstand und von der Auslesebandbreite.....	62
Abb. 3.12 Theoretisch erwarteter Signalverlauf für eine Gradientenecho/Spinecho Messung am Gehirn.....	65
Abb. 3.13 Transversalschnitt durch das entwickelte Messphantom.....	73
Abb. 3.14 Konzentrationsabhängigkeit der Volumenssuszeptibilität und Relaxationsrate der Phantomlösungen.....	74
Abb. 4.1 BOLD-Signalanstiegskarten bei Sauerstoffatmung für verschobene Boxcar-Referenzfunktionen.....	78
Abb. 4.2 Signalantwort und BOLD-Signalanstiegskarten der optimierten Referenzfunktion.....	79
Abb. 4.3 BOLD-Signalanstiegskarten und Signalantworten für eine Messung bei Carbogen- und Sauerstoffinhalation mit EPI- und FLASH-Technik.....	81
Abb. 4.4 Mittlerer Signalanstieg und Anteil signifikanter Pixel bei Carbogen- und O_2 -Atmung für das Probandenkollktiv.....	82
Abb. 4.5 Perfusionmessung (FAIR) bei Sauerstoff- und Carbogenatmung.....	84
Abb. 4.6 BOLD-Signalanstiegskarte bei Carbogenatmung in einer Hirnmetastase.....	86
Abb. 4.7 BOLD- Signalanstiegskarte bei Carbogenatmung in einem Astrocytom (WHO II).....	86
Abb. 4.8 Überlagerung einer BOLD-Signalanstiegskarte auf FDG-PET und IMT-SPECT Daten für ein Astrocytom III.....	88
Abb. 4.9 Bildserie einer Gradientenecho/Spinecho Messung am Messphantom.....	90

Abb. 4.10 Signal-Zeitverläufe innerhalb der vier Phantomkompartimente	91
Abb. 4.11 Parameterkarten für R_2' , λ und $\Delta\chi$ im Phantom aus einer linearen Anpassung an die Messdaten	93
Abb. 4.12 Signal-Zeitverläufe in einem homogenen Phantombereich mit linearer Anpassung.....	94
Abb. 4.13 Signal-Zeitverläufe in einem homogenen Phantombereich mit quadratischer Anpassung	95
Abb. 4.14 Signal-Zeitverläufe in einem Phantomkompartiment mit Einschlüssen mit und ohne Korrektur makroskopischer Felder	96
Abb. 4.15 Parameterkarten für R_2' , λ und $\Delta\chi$ im Phantom mit Korrektur makroskopischer Felder	97
Abb. 4.16 Vergleich kombinierter und unabhängiger Anpassung bei unterschiedlichem SNR.....	99
Abb. 4.17 Vergleich der $\Delta\chi$ -Karten aus unabhängiger und kombinierter Anpassung mit Korrektur makroskopischer Felder	100
Abb. 4.18 Vergleich der $\Delta\chi$ -Karten bei sukzessive verlängerter Extrapolationsstrecke.....	101
Abb. 4.19 Abhängigkeit der Parameterfehler vom SNR der Echoserie	103
Abb. 4.20 Karten für $\Delta\chi$ und relativen Pixelfehler bei unterschiedlichen SNR.....	104
Abb. 4.21 Abhängigkeit der Parameterfehler von der Spinechozeit der Gradientenecho/Spinecho Sequenz.....	106
Abb. 4.22 Karten für $\Delta\chi$ und relativen Pixelfehler bei unterschiedlichen Spinechozeiten	107
Abb. 4.23 Abhängigkeit der gemessenen Suszeptibilitätsdifferenz vom Radius der Zylindereinschlüsse in den Phantomkompartimenten	110
Abb. 4.24 Abhängigkeit der gemessenen R_2' -Rate vom relativem Volumen der Zylindereinschlüsse	110
Abb. 4.25 Bildserie einer Gradientenecho/Spinecho Messung an einem Probanden.....	113
Abb. 4.26 Signal-Zeitverläufe der Echoserie im Hirnparenchym eines Probanden.....	114
Abb. 4.27 Karten für R_2' , und rel. Blutvolumen λ im Gehirn	115
Abb. 4.28 Histogramm der R_2' - und Blutvolumenwerte im Gehirn	116
Abb. 4.29 Karten der Sauerstoffextraktion (OEF) und relativen Pixelfehler im Gehirn bei linearer und quadratischer Anpassung	117
Abb. 4.30 Histogramm der Sauerstoffextraktionswerte (OEF) im Gehirn.....	118

Literaturverzeichnis

- [Abr61] Abragam, A.: *Principles of nuclear magnetism*. Oxford University Press, London (1961).
- [An00] An, H., Lin, W.: *Quantitative measurements of cerebral blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging*. J Cereb Blood Flow Metab **20**, 1225-36 (2000).
- [An02] An, H., Lin, W.: *Cerebral oxygen extraction fraction and cerebral venous blood volume measurements using MRI: effects of magnetic field variation*. Magn Reson Med **47**, 958-966 (2002).
- [Ban93] Bandettini, P.A., Jesmanowicz, A., Wong, E.C., Hyde, J.S.: *Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain*. Magn Reson Med **30**, 161-173 (1993).
- [Bar01] Barbier, E.L., Lamalle, L., Decorps, M.: *Methodology of Brain Perfusion Imaging*. Journal of Magnetic Resonance Imaging **13**, 496-520 (2001).
- [Bau02] Baudalet, C., Gallez, B.: *How does blood oxygen level-dependent (BOLD) contrast correlate with oxygen partial pressure (pO₂) inside tumors?* Magn Reson Med **48**, 980-986 (2002).
- [Bau98] Baudendistel, K.: *Entwicklung und Optimierung von T₂*-gewichteten Echoplanar-Bildgebungssequenzen und Nachverarbeitungsmethoden zur neurofunktionellen NMR-Bildgebung*. Dissertation, Mathematisch-Naturwissenschaftliche-Gesamtfakultät der Ruprecht-Karl Universität, Heidelberg (1998).
- [Bev92] Bevington, P.R., Robinson, K.D.: *Data reduction and error analysis for the physical sciences*. McGraw-Hill, New York (1992).
- [Blo46] Bloch, F.: *Nuclear induction*. Phys Rev **70**, 460-474 (1946).
- [Bon01] Bongers, A., Rehm, C., Schad, L.R.: *T₂*-Messungen bei externer Gabe von Sauerstoff und Carbogen : Vergleich zwischen EPI und FLASH*. ISMRM, Zürich, 7 (2001).
- [Bon02a] Bongers, A., Schad, L.R.: *Implementation of ASL sequence schemes in SDE and ICE*. Siemens IDEA Programmers Workshop, Tübingen, www.mr-idea.com, (2002).
- [Bon02b] Bongers, A., Rehm, C., Hipp, P., Schad, L.R.: *A method for monitoring oxygen delivery in brain tumors by carbogen induced T₂*-effects and correlation with FDG-PET and IMT-SPECT*. MAGMA **15 suppl. 1**, 141 (2002).
- [Bon03a] Bongers, A., Schad, L.R.: *Profile definition of C-FOCI pulses : Dependency on maximum amplitude multiplication factors*. MAGMA **16 suppl. 1**, 84-85 (2003).
- [Bon03b] Bongers, A., Schad, L.R.: *Gradientenmodulierte adiabatische RF-Pulse zur schichtselektiven Spin-Inversion*. Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik, Jahrestagung, Heidelberg, 380-381 (2003).
- [Box95] Boxerman, J.L., Hamberg, L.M., Rosen, B.R., Weisskoff, R.M.: *MR contrast due to intravascular magnetic susceptibility perturbations*. Magn Reson Med **34**, 555-66 (1995).

- [Boy96] Boynton, G.M., Engel, S.A., Glover, G.H., Heeger, D.J.: *Linear systems analysis of functional magnetic resonance imaging in human V1*. Journal of Neuroscience **16**, 4207-4221 (1996).
- [Bro61] Brown, R.J.S.: *Distribution of fields from randomly placed dipoles : Free precession signal decay as result of magnetic grains*. Phys Rev **121**, 1379-1383 (1961).
- [Bro98] Brown, J.M., Giaccia, A.J.: *The unique physiology of solid tumors: opportunities (and problems) for cancer therapy*. Cancer Res **58**, 1408-16 (1998).
- [Bux02] Buxton, R.B.: *Introduction to functional magnetic resonance imaging*. Cambridge University Press, Cambridge (2002).
- [Bux98] Buxton, R.B., Wong, E.C., Frank, L.R.: *Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model*. Magn Reson Med **39**, 855-64 (1998).
- [Car54] Carr, H.Y., Purcell, E.M.: *Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments*. Phys Rev **94**, 630-638 (1954).
- [Cer81] Cerdonio, M., Morante, S., Vitale, S.: *Magnetic susceptibility of hemoglobins*. Methods Enzymol **76**, 354-371 (1981).
- [Dav98] Davis, T.L., Kwong, K.K., Weisskoff, R.M., Rosen, B.R.: *Calibrated functional MRI: mapping the dynamics of oxidative metabolism*. Proc Natl Acad Sci U S A **95**, 1834-9 (1998).
- [Det92] Detre, J.A., Leigh, J.S., Williams, D.S., Koretsky, A.P.: *Perfusion Imaging*. Magn Reson Med **23**, 37-45 (1992).
- [Duv81] Duvernoy, H.M., Delon, S., Vansson, J.L.: *Cortical blood vessels of the brain*. Brain Research Bulletin **7**, 519-579 (1981).
- [Ede94] Edelman, R.R., Siewert, B., Darby, D.G., Tharangaraj, V., Nobre, A.C., Mesulam, M.M., Warrash, S.: *Qualitative mapping of cerebral blood flow and functional localization with echo-planar MR imaging and signal targeting with alternating radio frequency*. Radiology **192**, 513-520 (1994).
- [Eic75] Eichling, J.O., Raichle, M.E., Grubb, R.L., Larson, K.B., Ter-Pogossian, M.M.: *In-vivo determination of cerebral blood volume with radioactive oxygen-15 in the monkey*. Circ Res **37**, 707-714 (1975).
- [Ern94] Ernst, R.R., Bodenhausen, G., Wokaun, A.: *Principles of nuclear magnetic resonance in one and two dimensions*. Oxford University Press, New York (1994).
- [Fal92] Falk, S.J., Ward, R., Bleehen, N.M.: *The influence of carbogen breathing on tumor tissue oxygenation in man evaluated by computerized pO₂ histography*. Br J Cancer **66**, 919-924 (1992).
- [Fig60] Figgis, B.N., Lewis, J. (eds.): *Modern Coordination Chemistry*, Interscience, New York, 400-417 (1960).
- [Fon59] Foner, S.: Rev.Sci.Instr. **30**, 548ff (1959).
- [Gar91] Garwood, M., Yong, K.E.: *Symmetric pulses to induce arbitrary flip angles with compensation for RF inhomogeneity and resonance offsets*. J Magn Reson **94**, 511-525 (1991).

- [Gat88a] Gatenby, R.A., Kessler, H.B., Rosenblum, J.S., Coia, L.R., Moldofsky, P.J., Hartz, W.H., Broder, G.J.: *Oxygen distribution in squamous cell carcinoma metastases and its relationship to outcome of radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys **14**, 831-8 (1988).
- [Gat97] Gati, J.S., Menon, R.S., Ugurbil, K., Rutt, B.K.: *Experimental determination of the BOLD field strength dependence in vessels and tissues*. Magn Reson Med **38**, 296-302 (1997).
- [Gol00] Golman, K., Petersson, J.S., Ardenskjaer-Larsen, J.H., Leinbach, I., Wistrand, L.-G., Ehnholm, G., Liu, K.: *Dynamic in-vivo oxymetry using overhauser enhanced MR imaging*. Journal of Magnetic Resonance Imaging **12**, 929-938 (2000).
- [Gol01] Golay, X., Silvennoinen, M.J., Zhou, J., Clingman, C.S., Kauppinen, R.A., Pekar, J.J., van, Z.P.C.: *Measurement of tissue oxygen extraction ratios from venous blood T2 : Increased precision and validation of principle*. Magn Reson Med **46**, 282-291 (2001).
- [Gra92] Grau, C., Horsman, M.R., Overgaard, J.: *Improving the radiation response in a C3H mouse mammary carcinoma by normobaric oxygen or carbogen breathing*. Int J Radiat Oncol Biol Phys **22**, 415-419 (1992).
- [Gro82] Grote, J., Schubert, R.: *Regulation of cerebral perfusion and pO₂ in normal and edematous brain tissue*. in Loeppky, J.A. & Riedesel, M.L., (eds.) Oxygen Transport to Human Tissue, Elsevier, Amsterdam, 169 (1982).
- [Gru74] Grubb, R.L., Phelbs, M.E., Eichling, J.O.: *The effects of vascular changes in pCO₂ on cerebral blood volume, blood flow and vascular mean transit time*. Stroke **5**, 630-639 (1974).
- [Gün98] Günther, M., Bock, M., Schad, L.: *Implementation of quantitative measurement of perfusion using multislice ipin labeling technique*. MAGMA **6**, 49 (1998).
- [Gün99] Günther, M.: *Nichtinvasive quantitative Perfusionsmessung mittels Magnetresonanztomographie : Arterial-Spin-Labeling*. Dissertation, Naturwissenschaftliche-Mathematische-Gesamtfakultät der Ruprecht-Karl-Universität Heidelberg, Heidelberg (1999).
- [Haa86] Haase, A.: *FLASH Imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angles*. J Magn Reson **67**, 258-266 (1986).
- [Haa97] Haacke, E.M., Lai, S., Reichenbach, J.R., Kuppusamy, K., Hoogenraad, F.G.C., Takeichi, H., Lin, W.: *In vivo measurement of blood oxygen saturation using magnetic resonance imaging: A direct validation of the blood oxygen level-dependent concept in functional brain imaging*. Human Brain Mapping **5**, 341-346 (1997).
- [Haa99] Haacke, E.M., Brown, R.W., Thompson, M.R., Venkatesan, R.: *Magnetic resonance imaging - Physical principles and sequence design*. John Wiley & Sons, New York (1999).
- [Hah50] Hahn, E.L.: *Spin echoes*. Phys Rev **80**, 580-594 (1950).
- [Hog99] Hoge, R.D., Atkinson, J., Gill, B., Crelier, G.R., Marrett, S., Pike, G.B.: *Stimulus-dependent BOLD and perfusion dynamics in human VI*. Neuroimage **9**, 573-85 (1999).
- [Hoo98] Hoogenraad, F.G., Reichenbach, J.R., Haacke, E.M., Lai, S., Kuppusamy, K., Sprenger, M.: *In vivo measurement of changes in venous blood-oxygenation with high resolution*

- functional MRI at 0.95 tesla by measuring changes in susceptibility and velocity.* Magn Reson Med **39**, 97-107 (1998).
- [Jag01] Jager, P.L., Vaalburg, W., Pruijm, J., de Vries, E.G., Langen, K.J., Piers, D.A.: *Radiolabeled amino acids: basic aspects and clinical applications in oncology.* J Nucl Med **42**, 432-445 (2001).
- [Jäh02] Jähne, B.: *Digitale Bildverarbeitung.* Springer, Heidelberg (2002).
- [Jez95] Jezzard, P., Balaban, R.S.: *Correction for Geometric Distortion in Echo Planar Images from B0 Field Variations.* Magn Reson Med **34**, 65-73 (1995).
- [Kim97] Kim, S.G.: *Perfusion imaging by a flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) technique: application to functional brain imaging.* Magn Reson Med **37**, 425-35 (1997).
- [Kol02] Kolbitsch, C., Lorenz, I.H., Hörmann, C., Hinteregger, M., Löckinger, A., Moser, P.L., Kremser, C., Schocke, M., Felber, S., Pfeiffer, K.P., Benzer, A.: *The influence of hyperoxia on regional cerebral blood flow, regional cerebral blood volume and cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery in human volunteers.* Magnetic Resonance Imaging **20**(2002).
- [Kru67] Kruuv, J.A., Inch, W.R., McCredie, J.A.: *Blood flow and oxygenation in mice: Effect of breathing gases at atmospheric pressure.* Cancer **20**, 51-59 (1967).
- [Lan00] Langleben, D.D., Segall, G.M.: *PET in differentiation of recurrent brain tumor from radiation injury.* J Nucl Med **41**, 1861-1867 (2000).
- [Lee90] Leenders, K.L., Perani, D., Lammertsma, A.A., Heather, J.D., Buckingham, P., Healy, M.J.R., Gibbs, J.M., Wise, R.J.S., Hatazawa, J., Herold, S., P., B.R., Brooks, D.J., Spinks, T., Rhodes, C., Frackowiack, R.S.J., Jones, T.: *Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age.* Brain **113**(1990).
- [Lev01] Levin, J.M., Frederick, B.d.B., Ross, M.H., Fox, J.F., von Rosenberg, H.L., Kaufman, M.J., Lange, N., Mendelson, J.H., Cohen, B.M., Renshaw et, a.: *Influence of baseline hematocrit and hemodilution on BOLD fMRI activation.* Magn Reson Imaging **19**, 1055-1062 (2001).
- [Los02] Losert, C., Peller, M., Schneider, P., Reiser, M.: *Oxygen-enhanced MRI of the brain.* Magn Reson Med **48**, 271-277 (2002).
- [Luh99] Luh, W.M., Wong, E.C., Bandettini, P.A., Hyde, J.S.: *QUIPSS II with thin-slice T1I periodic saturation: a method for improving accuracy of quantitative perfusion imaging using pulsed arterial spin labeling.* Magn Reson Med **41**, 1246-54 (1999).
- [Ma96] Ma, J., Wehrli, F.W.: *Method for image-based measurements of the reversible and irreversible contribution to the transverse relaxation rate.* J Magn Reson Series B **111**, 61-69 (1996).
- [Maj86] Majumdar, S., Orphanoudakis, S.C., Gimitro, A., O'Donnell, M., Gore, J.C.: Magn Reson Med **3**, 397-399 (1986).
- [Mal97] Malonek, D., Dirnagl, U., Lindauer, U., Katsuya, Y., Kanno, I., Grinvald, A.: *Vascular imprints of neuronal activity: Relationships between the dynamics of cortical blood flow, oxygenation, and volume changes following sensory stimulation.* Proc Natl Acad Sci USA **94**, 14826-14831 (1997).

- [Man77] Mansfield, P.: *Multi-planar image formation using NMR spin echoes*. J Phys Chem : Solid State Physics **10**, L55-L58 (1977).
- [Mar92] Marchal, G., Rioux, P., Petit-Tabué, M.C., Sette, G., Traverso, J.M., Le Poec, C., Courteaux, P., Derlon, J.M., Baron, J.C.: *Regional cerebral oxygen consumption, blood flow and blood volume in healthy human aging*. Arch Neurol **49**, 1013-1020 (1992).
- [Mar93] Martin, L., Lartigau, E., Weeger, P.: *Changes in the oxygenation of head and neck tumors during carbogen breathing*. Radiother Oncol **27**, 123-130 (1993).
- [Mey00] Meyer, H.: *Entwicklung von Methoden zur ereignisgesteuerten neurofunktionellen Kernspintomographie für die Messung der Gehirnaktivität bei der Schmerzverarbeitung*. Dissertation, Mathematisch-Naturwissenschaftliche-Gesamtfakultät der Ruprecht-Karl Universität, Heidelberg (2000).
- [Mol98] Molls, M., Stadler, P., Becker, A., Feldmann, H.J., Dunst, J.: *Relevance of oxygen in radiation oncology. Mechanisms of action, correlation to low hemoglobin levels*. Strahlenther Onkol **4**, 13-6 (1998).
- [Mou98] Mould, R.F.: *Introductory Medical Statistics*. Institute of Physics Publishing, Bristol (1998).
- [Net89] Netter, F.H.: *Atlas of human anatomy*. Novartis, East Hanover (1989).
- [Num92] Press, W.H., Teukolsky, S.A., Vetterling, W.T., Flannery, B.P. (eds.): *Numerical recipes in C : The art of scientific computing*, Cambridge, 1992).
- [Oga90] Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W.: *Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation*. Proc Natl Acad Sci USA **87**, 9868-9872 (1990).
- [Oja99a] Oja, J.M., Gillen, J.S., Kauppinen, R.A., Kraut, M., van, Z.P.C.: *Determination of oxygen extraction ratios by magnetic resonance imaging*. J Cereb Blood Flow Metab **19**, 1289-95 (1999).
- [Ord96] Ordridge, R.J., Wylezinska, M., Hugg, J.W., Butterworth, E., Franconi, F.: *Frequency offset corrected inversion (FOCI) pulses for use in localized spectroscopy*. Magn Reson Med **36**, 562-566 (1996).
- [Pau36] Pauling, L., Coryell, C.: *The magnetic properties and structure of hemoglobin, oxyhemoglobin and carbonmonoxyhemoglobin*. Proc Natl Acad Sci USA **22**, 210-216 (1936).
- [Pay97] Payne, G.S., Leach, M.O.: *Implementation and evaluation of frequency offset corrected inversion (FOCI) pulses on a clinical MR system*. Magn Reson Med **38**, 828-833 (1997).
- [Ply83] Plyavin, Y.A., Blum, E.Y.: *Magnetic parameters of blood cells and high gradient paramagnetic and diamagnetic phoresis*. Magnetohydrodynamics **19**, 349-359 (1983).
- [Pow99] Powell, M.E., Collingridge, D.R., Saunders, M.I., Hoskin, P.J., Hill, S.A., Chaplin, D.J.: *Improvements in tumor oxygenation with carbogen of varying CO₂ concentrations*. Radiother Oncol **50**, 167-171 (1999).
- [Rob99] Robinson, S.P., Collingridge, D.R., Howe, F.A., Rodrigues, L.M., Chaplin, D.J., Griffiths, J.R.: *Tumour response to hypercapnia and hyperoxia monitored by FLOOD magnetic resonance imaging*. NMR Biomed **12**, 98-106 (1999).

- [Roj92] Rojas, A.: *Arcon: accelerated radiotherapy with cargogen and nicotinamide*. Brit J Radiol **suppl. 24**, 174-178 (1992).
- [Sce99] Scheffler, K., Seifritz, E., Haselhorst, R., Bilecen, D.: *Titration of the BOLD effect: separation and quantitation of blood volume and oxygenation changes in the human cerebral cortex during neuronal activation and ferumoxide infusion*. Magn Reson Med **42**, 829-36 (1999).
- [Sche96] Schenck, J.F.: *The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds*. Medical Physics **6**, 815-850 (1996).
- [Schm98] Schmitt, F., Stehling, M.K., Turner, R.: *Echo-Planar Imaging*. Springer, Heidelberg (1998).
- [She03] Sherwood: *Magnetic Susceptibility Balances*. <http://www.alfa-chemcat.com> (2003).
- [She91] Sherwood: *Magnetic Susceptibility Balance Instruction Manual*. Sherwood Scientific, Cambridge (1991).
- [Sie02] Siemens: *IDEA Manual VA21B.*, Erlangen, (2002).
- [Sli89] Slichter, E.A.: *Principles of magnetic resonance*. Springer Series in Solid State Sciences 1, Springer, Heidelberg (1989).
- [Spe01] Spees, W.M., Yablonskiy, D.A., Oswood, M.C., Ackerman, J.J.H.: *Water Proton MR Properties of Human Blood at 1.5 Tesla : Magnetic Susceptibility T1, T2, T2* and Non Lorentzian Signal Behaviour*. Magnetic Resonance in Medicine **45**, 533-542 (2001).
- [Ste96] Steinhausen, M.: *Medizinische Physiologie*. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1996).
- [Str98] Stryer, L.: *Biochemie*. Spektrum Verlag, Heidelberg (1998).
- [Tan97] Tannus, A., Garwood, M.: *Adiabatic pulses*. NMR Biomed **10**, 423-34 (1997).
- [The95] Schmidt, R.F., Thews, G.: *Physiologie des Menschen*. Springer, Heidelberg (1995).
- [Wan99] Wansapura, J.P., Holland, S.K., Dunn, S.R., Ball, W.S.: *NMR Relaxation times in the human brain at 3.0 Tesla*. J Magn Reson Imaging **9**, 531-538 (1999).
- [Wat00] Watson, N.A., Beards, S.C., Altaf, N., Kassner, A., Jackson, A.: *The effect of hyperoxia on cerebral blood flow: A study in healthy volunteers using magnetic resonance phase-contrast angiography*. Eur J Anesthesiol **17**, 152-159 (2000).
- [Wei92] Weisskoff, R.M., Kiihne, S.: *MRI susceptometry : Image-based measurement of absolute susceptibility of MR contrast agents and human blood*. Magn Reson Med **24**, 375-383 (1992).
- [Won97] Wong, E.C., Buxton, R.B., Frank, L.R.: *Implementation of quantitative perfusion imaging techniques for functional brain mapping using pulsed arterial spin labeling*. NMR Biomed **10**, 237-49 (1997).
- [Won98b] Wong, E.C., Buxton, R.B., Frank, L.R.: *Quantitative imaging of perfusion using a single subtraction (QUIPSS and QUIPSS II)*. Magn Reson Med **39**, 702-8 (1998).
- [Yab94] Yablonskiy, D.A., Haacke, E.M.: *Theory of NMR signal behavior in magnetically inhomogeneous tissues: the static dephasing regime*. Magn Reson Med **32**, 749-63 (1994).
- [Yab98] Yablonskiy, D.A.: *Quantitation of intrinsic magnetic susceptibility-related effects in a tissue matrix. A phantom study*. Magn Reson Med **39**, 419-428 (1998).

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen herzlich bedanken, die mich bei dieser Arbeit unterstützt und zum ihrem Gelingen beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Bille vom Kirchoff Institut für Physik für das Interesse an dieser Arbeit und ihre Vertretung gegenüber der Fakultät.

Herrn Prof. Dr. Lothar Schad Danke ich für die Möglichkeit diese Arbeit am Deutschen Krebsforschungszentrum durchzuführen, für die sehr gute Betreuung und für seine menschlich und „cheflich“ sehr angenehme Art.

Herrn Prof. Dr. Wolfgang Schlegel und Herrn Prof. Dr. Josef Bille, den Sprechern des Graduiertenkollegs „Tumordiagnostik und –therapie unter Einsatz dreidimensionaler radiologischer und lasermedizinischer Methoden“, möchte ich mich für die Aufnahme als Stipendiat bedanken. Das Kolleg hat mir eine breite Ausbildung auf dem Gebiet der medizinischen Physik in einer diskussionsfreudigen, engagierten Atmosphäre geboten.

Herrn Dr. Michael Amann möchte ich für die große Hilfsbereitschaft bei vielen Fragen, für sein Engagement und zahlreiche Hilfestellungen im Rahmen meiner Arbeit herzlich danken.

Die Vielen, die zum sehr guten Klima in der Arbeitsgruppe beigetragen haben, können leider hier nur in einer Aufzählung erwähnt werden, obwohl diese Arbeit sicher nicht möglich gewesen wäre, wenn sie sich nicht so selbstlos als Diskussionspartner in den Kaffeepausen geopfert hätten. Mein Dank gilt also meinen Kollegen Dr. Achim Bankamp, Dr. Klaus Baudendistel, Dr. Jan Boese, Melanie Heilmann, Dr. Renate Jerečić, Alexander Kroll, Roland Krug, Sonja Nielles-Vallespin, Dr. Guido Rademaker, Karaneh Razavi, Frank Risse und Peter Siegler.

Ebenso danke ich der medizinischen Arbeitsgruppe für die gute Zusammenarbeit. Ohne sie wären die Untersuchungen an Probanden und Patienten nicht möglich gewesen. Insbesondere möchte ich dabei Dr. Stefan Delorme, Dr. Cornelia Rehm und Dr. Frederik Giesel erwähnen, mit denen ich im Rahmen der Studien sehr gerne zusammengearbeitet habe. Herrn Dr. Frederik Giesel und Dr. Marco Essig schulde ich besonderen Dank für ihr Engagement bei der Förderung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Stefan Thesen, Herrn Dr. Heiko Meyer und Herrn Dr. Michael Zwanger von Siemens möchte ich herzlich danken für die Unterstützung bei sequenz- und programmiertechnischen Fragen. Auch Herrn Gross gilt ein herzliches Dankeschön für seine sehr tatkräftige und schnelle Hilfe bei Problemen am Tomographen.

Herr Dr. Klaus Braun verdient meinen besonderen Dank für seine große Unterstützung bei meiner Suche nach der Weltformel – auch wenn sie letztlich erfolglos war.

Am Ende - doch nicht zuletzt- möchte ich meiner Familie auch an dieser Stelle herzlichst danken, da sie mich über die vergangenen Jahre tatkräftig unterstützt und mir so ermöglicht hat, diese Arbeit erfolgreich abzuschließen.

