

INAUGURAL - DISSERTATION  
ZUR  
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE  
DER  
NATURWISSENSCHAFTLICH-MATHEMATISCHEN  
GESAMTFAKULTÄT  
DER  
RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT  
HEIDELBERG

VORGELEGT VON  
DIPL.-PHYS. AXEL JOACHIM KRAFFT  
AUS ÖHRINGEN

TAG DER MÜNDLICHEN PRÜFUNG: 23. JULI 2010



# **Roboterunterstützte fokussierte Ultraschalltherapie unter Führung der Magnetresonanztomographie**

GUTACHTER:

PROF. DR. UWE OELFKE

PROF. DR. HANS-CHRISTIAN SCHULTZ-COULON





Sage nie: Dann soll's geschehen!  
Öffne dir ein Hinterpförtchen  
durch „Vielleicht“, das nette Wörtchen,  
oder sag: Ich will mal sehen!

---

*Wilhelm Busch*



### **Roboterunterstützte fokussierte Ultraschalltherapie unter Führung der Magnetresonanztomographie**

Die fokussierte Ultraschall-(US)-Therapie (FUS) ist ein nicht-invasives Therapieverfahren, bei dem Gewebe präzise zerstört wird. Zur Überwachung von FUS-Eingriffen wird derzeit die Magnetresonanztomographie (MR)-tomographie eingesetzt, da sie die Messung der induzierten Temperaturänderungen erlaubt. In dieser Arbeit wurde ein neues System für die MR-geführte FUS-Therapie (MRgFUS) entwickelt, das ein robotisches Assistenzsystem mit einem speziellen FUS-Applikator kombiniert. Der Applikator mit integrierter FUS-Quelle wird für die Anwendung frei von oben auf die Haut aufgesetzt. Außerdem wurde er mit einer Hochfrequenzspule ausgestattet, um einen bestmöglichen MR-Signalempfang zu gewährleisten. Das kombinierte System wurde in Phantom- und Tierexperimenten evaluiert, wobei sich eine zu bestehenden MRgFUS-Systemen vergleichbare Zielgenauigkeit von 2 – 3 mm zeigte. Im Gegensatz zu existierenden Systemen sind allerdings mit dem vorgestellten System neuartige flexiblere Zugangswege für die MRgFUS-Behandlung am Patienten realisierbar.

Für die optimierte Überwachung einer MRgFUS-Behandlung wurde im zweiten Teil der Arbeit eine neue MR-Temperaturbildgebungstechnik (*Crushed Rephased Orthogonal Slice Selection, CROSS*) basierend auf der Temperaturabhängigkeit der Protonresonanzfrequenz (PRF) implementiert. Konventionelle Messtechniken für die PRF-Thermometrie weisen erhebliche Totzeiten auf. Diese Totzeiten wurden genutzt, um durch eine Verschachtelung der Bildaufnahme simultan zwei orthogonale Bildschichten aufzunehmen. Mit Simulationen und Vergleichsmessungen wurde die generelle Funktionalität der CROSS-Technik demonstriert. Im Tierversuch konnten mit der CROSS-Sequenz Temperaturänderungen einer FUS-Behandlung mit einer Genauigkeit von  $\pm 4$  K detektiert werden. Die CROSS-Technik erreicht hierbei eine zeitliche Verbesserung von 40 % gegenüber konventionellen Techniken und gestattet zusätzlich eine Beobachtung des Temperaturfokus simultan in drei Raumrichtungen.

### **Robotically-assisted focused ultrasound surgery under magnetic resonance imaging guidance**

Focused ultrasound (US) surgery (FUS) is a precise non-invasive tool to thermally destroy pathogenic tissue. FUS-therapy highly benefits from magnetic resonance (MR) imaging guidance as MR-imaging allows for continuous temperature monitoring techniques. This work presents a novel setup for MR-guided FUS-therapy (MRgFUS), which combines a robotic assistance system and a dedicated FUS-applicator. For treatment, the applicator featuring an integrated FUS-emitter and a customized radiofrequency coil for optimal MR signal reception can be coupled from above to the targeted region. The combined setup was evaluated in phantom and animal experiments. A targeting precision of 2 – 3 mm was found comparable to existing MRgFUS-systems. In contrast to such systems, the proposed setup enables flexible ways of treatment access in MRgFUS-therapy.

To optimize MRgFUS-monitoring, a novel MR-temperature mapping technique (*Crushed Rephased Orthogonal Slice Selection, CROSS*) on the basis of the temperature dependence of the proton resonance frequency (PRF) was implemented in the second part of this work. Conventional imaging strategies for PRF-thermometry exhibit extensive dead times. The CROSS-technique exploits these dead times for an interleaved acquisition strategy of two orthogonal temperature maps. Simulations and phantom experiments proved the general functionality of the CROSS-technique. In an animal experiment, CROSS could be used to detect temperature changes during FUS-treatment with a precision of  $\pm 4$  K. Compared to conventional imaging techniques, CROSS improves the temporal resolution by 40 % and allows for simultaneous temperature monitoring in three spatial directions.



# Inhaltsverzeichnis

<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>XI</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>XIII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>XV</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>2 Grundlagen</b>	<b>5</b>
2.1 Kernspinresonanz . . . . .	5
2.1.1 Kernspin und magnetisches Moment . . . . .	5
2.1.2 Makroskopische Magnetisierung . . . . .	7
2.1.3 Spin- und Gradientenechos . . . . .	12
2.2 MR-Bildgebung . . . . .	14
2.2.1 Selektive Schichtanregung . . . . .	15
2.2.2 Ortskodierung und Datenaufnahme . . . . .	16
2.2.3 MR-Pulssequenzen . . . . .	18
2.3 MR-Temperaturbildgebung . . . . .	22
2.3.1 Diffusionsmethode . . . . .	23
2.3.2 T <sub>1</sub> -Methode . . . . .	25
2.3.3 Protonresonanzfrequenz-Methode . . . . .	27
2.4 MR-geführte fokussierte Ultraschalltherapie (MRgFUS) . . . . .	30
2.4.1 Physikalische Grundprinzipien des Ultraschalls . . . . .	31
2.4.2 Fokussierte Ultraschallfelder . . . . .	32
2.4.3 Wirkung des Ultraschalls in biologischem Gewebe und thermische Dosis . . . . .	35
<b>3 Materialien und Methoden</b>	<b>37</b>
3.1 Robotisches Assistenzsystem . . . . .	37
3.2 Roboterunterstütztes FUS-System . . . . .	39
3.2.1 Geschlossener FUS-Applikator . . . . .	39
3.2.2 Dedizierte HF-Empfangsspule . . . . .	42
3.2.3 MR-basierte Thermometrie . . . . .	45
3.2.4 Phantomexperimente zur Zielgenauigkeit des kombinierten FUS-Systems . . . . .	47
3.2.5 Evaluation im Tierversuch . . . . .	52
3.3 Zeitoptimierte HF-Anregungstechnik (CROSS) für die PRF-Thermometrie . . . . .	55
3.3.1 Sequenz-Design CROSS – Crushed Rephased Orthogonal Slice Selection . . . . .	56
3.3.2 Simulation des CROSS-Signals . . . . .	57
3.3.3 Untersuchungen zum Effekt der Crushergradienten und zum SNR . . . . .	61
3.3.4 Evaluation im Tierversuch . . . . .	63
<b>4 Ergebnisse</b>	<b>67</b>
4.1 Roboterunterstütztes FUS-System . . . . .	67
4.1.1 FUS-Applikator . . . . .	67

---

4.1.2	Dedizierte HF-Empfangsspule . . . . .	68
4.1.3	Phantomexperimente . . . . .	69
4.1.4	Evaluation im Tierversuch . . . . .	73
4.2	Zeitoptimierte HF-Anregungstechnik (CROSS) für die PRF-Thermometrie . . . . .	77
4.2.1	Simulation des CROSS-Signals und Vergleichsmessungen . . . . .	77
4.2.2	Untersuchungen zum Effekt der Crushergradienten und zum SNR . . . . .	80
4.2.3	Evaluation im Tierversuch . . . . .	84
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>87</b>
5.1	Roboterunterstütztes FUS-System . . . . .	87
5.2	Zeitoptimierte HF-Anregungstechnik (CROSS) für die PRF-Thermometrie . . . . .	96
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>103</b>
<b>A</b>	<b>Anhang: MAGNETOM Symphony</b>	<b>107</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>109</b>
	<b>Danksagung</b>	<b>119</b>
	<b>Veröffentlichungen</b>	<b>121</b>
	<b>Erklärung</b>	<b>123</b>

# Abbildungsverzeichnis

2.1	Zeitverläufe der $T_1$ - und der $T_2^*$ -Relaxation . . . . .	11
2.2	FID und Spinecho . . . . .	12
2.3	FID und Gradientenecho . . . . .	13
2.4	Schematische Darstellung einer FLASH-Sequenz . . . . .	20
2.5	Schematische Darstellung einer EPI-Sequenz . . . . .	22
2.6	Bipolarer Gradient sowie nulltes und erstes Gradientenmoment . . . . .	24
2.7	Schematische Darstellung des PRF-Effekts . . . . .	28
2.8	Schematische Darstellung unterschiedlicher US-Transducertypen . . . . .	33
2.9	Schematische Darstellung einer FUS-Beschallung . . . . .	34
3.1	Ganzkörpertomograph und Assistenzsystem InnoMotion™ . . . . .	38
3.2	Bedienoberfläche der Software-Erweiterung für schrittweises Verschieben des Robotersystems . . . . .	39
3.3	Darstellung des geschlossenen FUS-Applikators . . . . .	41
3.4	Schematische Darstellung der HF-Spule mit Anpassnetzwerk . . . . .	43
3.5	Experimenteller Aufbau mit Spule und Phantom für das $B_1$ -mapping . . . . .	44
3.6	TAM-Softwareoberfläche zur Temperatúrauswertung . . . . .	45
3.7	Fotographie des Gelphantoms nach Beschallung . . . . .	47
3.8	Experimenteller Aufbau für Phantomversuche mit dem Roboter-FUS-System . . . . .	48
3.9	Schematische Darstellung der Läsionsmuster zur Bestimmung der <i>relativen</i> Zielgenauigkeit des Systems . . . . .	50
3.10	Graphische Darstellung des semi-automatischen Schwerpunktalgorithmus zur Bestimmung der Läsionspositionen . . . . .	51
3.11	Einsatz des Roboter-FUS-Systems im Tierversuch . . . . .	53
3.12	$T_2$ -gewichtetes MR-Planungsbild für FUS-Behandlung im Tier . . . . .	54
3.13	Schematische Darstellung der orthogonalen Schichten der CROSS-Sequenz . . . . .	55
3.14	Schematische Darstellung der implementierten CROSS-Sequenz . . . . .	56
3.15	$T_1$ -gewichtetes MR-Planungsbild für FUS-Behandlung im Tier mit CROSS-Temperaturüberwachung . . . . .	64
4.1	Darstellung des $B_1$ -Verzerrungsfaktors zur Bestimmung der Entkopplung der entwickelten Empfangsspule vom homogenen HF-Anregfeld . . . . .	68
4.2	Fotographische Aufnahme des Phantoms im Anschluss an das $5 \times 5$ -Beschallungsmuster und Verteilung der thermischen Dosis im MR-Bild . . . . .	69
4.3	PRF-basierte Temperaturüberwachung einer Beschallung im PAA-Gel zur Bestimmung der Zielgenauigkeit des Systems . . . . .	70
4.4	Darstellungen der induzierten Läsionsmuster in $T_2$ -gewichteten MR-Aufnahmen . . . . .	72
4.5	PRF-basierte Temperaturüberwachung einer Beschallung mit dem kombinierten FUS-System im Tierversuch . . . . .	74
4.6	Kombinierte Darstellung der Verteilung der thermischen Dosis für die beiden Beschallungsreihen im Tierversuch . . . . .	74
4.7	MR-Aufnahmen im Anschluss an die Beschallungsreihen im Tierversuch . . . . .	75
4.8	Entnommene Gewebeprobe aus dem Areal der FUS-Behandlung . . . . .	76

---

4.9	Ergebnisse der Simulation zum Signalverlauf der CROSS-Sequenz . . . . .	78
4.10	Aufnahmen mit der CROSS-Sequenz des homogenen Agarose-Phantoms für Vergleichsmessungen mit der Simulation . . . . .	79
4.11	Gemessene und simulierte CROSS-Signalverläufe . . . . .	79
4.12	Visualisierung des Crushereffekts im MR-Bild . . . . .	81
4.13	Magnitudenprofil für verschiedene Crusherstärken . . . . .	82
4.14	Relative Magnituden- und Phasensignaländerung in Abhängigkeit von der Dephasierlänge der Crushergradienten . . . . .	82
4.15	3D-Darstellung der orthogonalen Bildschichten für die Temperaturüberwachung mit der CROSS-Sequenz im Tierversuch . . . . .	84
4.16	PRF-basierte Temperaturüberwachung <i>in vivo</i> mit der CROSS-Sequenz senkrecht zur Einstrahlrichtung der US-Welle (koronare Schicht) . . . . .	85
4.17	PRF-basierte Temperaturüberwachung <i>in vivo</i> mit der CROSS-Sequenz parallel zur Einstrahlrichtung der US-Welle (transversale Schicht) . . . . .	86
A.1	Klinischer 1,5 T Ganzkörpertomograph MAGNETOM Symphony . . . . .	107



## Tabellenverzeichnis

2.1	Relaxationszeiten für $^1\text{H}$ -Kerne in menschlichem Gewebe . . . . .	10
3.1	Kapazitätswerte der Kondensatoren für das elektrische Netzwerk der HF-Spule . .	43
4.1	Messergebnisse zur relativen Zielgenauigkeit des Roboter-FUS-Systems . . . . .	73
4.2	Ergebnisse der CROSS-Sequenzsimulation und der Vergleichsmessung . . . . .	80
4.3	Vergleichsmessungen zum $SNR$ zwischen CROSS- und FLASH-Sequenz . . . . .	83



## Abkürzungsverzeichnis

$B_0$	Grundmagnetfeldstärke
$B_1$	HF-Anregungsfeld
$\alpha$	nomineller Flipwinkel
$\alpha_E$	Ernst-Winkel des MR-Signals
$C$	relative Stärke der CR-Gradienten
$FOV$	Gesichtsfeld (engl. <i>field of view</i> )
$G_\xi$	Gradientenfeldstärke ( $\partial B / \partial \xi$ )
$k$	zugeordnete Wellenzahl bei der Bildkodierung
$L_{\text{deph}}$	Dephasierlänge
$\vec{M}$	Vektor der makroskopischen Magnetisierung
$M_0$	Wert der makroskopischen Gleichgewichtsmagnetisierung
$\mathcal{M}_0$	nulltes Moment der Gradienten-Zeit-Kurve
$\mathcal{M}_1$	erstes Moment der Gradienten-Zeit-Kurve
$\nu$	Frequenz
$\phi$	Phasenwinkel des komplexen MR-Signals
$\rho$	Teilchen- oder Spindichte
$S$	Magnitude des komplexen MR-Signals
$T$	Temperatur
$\Delta T$	Temperaturdifferenz
$T_1$	Spin-Gitter-Relaxationszeit
$T_2$	Spin-Spin-Relaxationszeit
$T_2^*$	effektive transversale Relaxationszeit
$TD_{43^\circ\text{C}}$	thermische Dosis
$TA$	Gesamtakquisitionsdauer
$TE$	Echozeit
$TR$	Repetitionszeit
$\omega_L$	Larmorfrequenz ( $= 2\pi \cdot 63,87$ MHz für $^1\text{H}$ -Kerne bei 1,5 T)
2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
ADC	Analog-Digital-Konverter
BBB	Blut-Hirn-Schranke (engl. <i>blood-brain barrier</i> )
BPP	Bloemberg, Purcell, Pound
CE	kontrastmittelverstärkt (engl. <i>contrast enhanced</i> )
CR	<i>crusher</i> (-Gradient)
CROSS	<i>Crushed Rephased Orthogonal Slice Selection</i>
CT	(Röntgen)-Computertomographie
EPI	<i>Echo Planar Imaging</i>
FID	freier Induktionszerfall (engl. <i>free induction decay</i> )
FDA	<i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FUS	fokussierte Ultraschalltherapie (engl. <i>focused ultrasound surgery</i> )
FFT	<i>Fast Fourier Transform</i> -Algorithmus
FLASH	<i>Fast Low Angle Shot</i>

---

GRE	Gradientenecho
HIFU	hochenergetischer fokussierter Ultraschall (engl. <i>high intensity focused ultrasound</i> )
HF	Hochfrequenz
IR	<i>inversion recovery</i>
LITT	laserinduzierte Thermotheapie
MR	Magnetresonanz
MRgFUS	MR-geführte fokussierte Ultraschalltherapie (engl. <i>MR-guided focused ultrasound</i> )
MRT	Magnetresonanztomographie
NMR	Kernspinresonanz (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i> )
PE	Phasenkodierung (engl. <i>phase encoding</i> )
PAA	Polyacrylamid
PRF	Protonresonanzfrequenz
RO	Frequenzkodierung (engl. <i>readout</i> )
ROI	Bildbereich (engl. <i>region of interest</i> )
SE	Spinecho
SL	Schichtselektion (engl. <i>slice selection</i> )
SNR	Signal-Rausch-Verhältnis (engl. <i>signal to noise ratio</i> )
SR	<i>saturation recovery</i>
TAM	<i>Thermal Ablation Monitoring</i>
TSE	Turbo-Spinecho-Sequenz
US	Ultraschall

# 1 Einleitung

Die entscheidenden Impulse zur Nutzung der Kernspinresonanz für die Akquisition von Schnittbildern des menschlichen Körpers gehen auf Arbeiten von Paul C. Lauterbur und Sir Peter Mansfield (beide Nobelpreis für Physiologie bzw. Medizin 2003) in den 1970er Jahren zurück [Lau73]. Bis heute wurde die Kernspin- oder Magnetresonanz-(MR)-tomographie (MRT) zu einem Verfahren weiter entwickelt, das für die klinische Diagnostik unverzichtbar geworden ist. Gegenüber anderen Bildgebungstechniken wie Röntgencomputertomographie (CT) besitzt die MRT eine Reihe von Vorteilen: exzellenter Weichteilkontrast, freie Wahl der Bildebene im Raum, Fehlen von ionisierender Strahlung, Untersuchung funktioneller Parameter möglich. Diese Vorteile haben dazu geführt, dass die MRT nicht nur zur Diagnostik genutzt wird, sondern im Rahmen der interventionellen MRT minimal-invasive Eingriffe zunehmend unter MRT-Kontrolle durchgeführt werden [Deb98, Luf98].

Zur Klasse der minimal-invasiven Interventionen zählen auch die so genannten Thermoablationsverfahren. Hierbei wird das Gewebe lokal in kurzer Zeit stark erhitzt (Temperaturanstiege auf über 60 °C innerhalb von 10 – 30 s) und in Folge irreversibler Prozesse wie der Proteindenaturierung zerstört. Eine Möglichkeit die erforderliche thermische Energie im Gewebe zu deponieren stellt die Therapie mit hochenergetischem fokussiertem Ultraschall (engl. *focused ultrasound surgery*, FUS) dar. Bei der FUS-Therapie wird mit Hilfe spezieller Ultraschall-(US)-Wandler, so genannter US-Transducer, eine fokussierte Schallwelle erzeugt, die im Gewebe innerhalb von Sekunden eine eng umschriebene thermische Läsion im Fokus des Schallfelds induziert. Ein großer Vorteil von FUS gegenüber anderen Thermoablationsverfahren, wie z.B. der laserinduzierten Thermoablation, ist, dass die US-Wellen vollständig nicht-invasiv von außen durch die intakte Haut eingestrahlt werden können. Erste Arbeiten zur Nutzung von FUS für die Tumorablation fanden bereits in den 1940er Jahren [Lyn42] und den folgenden Jahrzehnten [Lel62, Fry78] statt.

Für eine sichere und erfolgreiche Behandlung mit Thermoablationsverfahren wie FUS ist eine nicht-invasive, orts aufgelöste Überwachung der induzierten Temperaturänderungen unerlässlich. Hierfür benötigte Thermometrieverfahren sind mit der MRT besonders vorteilhaft realisierbar. Das heute gebräuchlichste MR-Thermometrieverfahren nutzt die Temperaturabhängigkeit der Kernspinresonanzfrequenz der  $^1\text{H}$ -Kerne des Wassermoleküls (Protonresonanzfrequenz, PRF) [Hin66]. Erste Arbeiten zur PRF-basierten MR-Thermometrie wurden von Ishihara et al. und de Poorter et al. Mitte der 1990er Jahre vorgestellt [Ish95, Poo95b]. Neben der kontinuierlichen Überwachung der FUS-induzierten Temperaturen gestattet die MRT zusätzlich eine präzise Definition der zu abladierenden Gewebereiche. Seit den ersten Arbeiten zur Kombination von FUS und MRT (*Magnetic Resonance guided Focused Ultrasound*, MRgFUS) [Cli92, Cli93, Hyn93] wurde die MRgFUS erfolgreich in einer Vielzahl von klinischen Anwendungen zur Tumorablation getestet [Dub08, Jol09].

Allgemein erfordert die sichere Durchführung von medizinischen Interventionen unter MRT-Kontrolle sowohl eine hohe Bildqualität als auch eine kurze Bildakquisitionszeit. Daher werden derartige Eingriffe zunehmend in geschlossenen Hochfeldtomographen mit Grundmagnetfeldstärken von  $B_0 \geq 1,5$  T durchgeführt [Boc08], da diese einerseits ein hohes Signal liefern, und andererseits durch leistungsfähige Gradientensysteme schnelle Bildgebungstechniken erlauben. Der begrenzte Platz im Inneren der Bohrung dieser Magneten macht eine Integration des US-Transducers jedoch schwierig, und der Betrieb eines FUS-Transducers im MR-Tomographen stellt hohe Anforderungen an Material und US-Technologie. Aus diesem Grund sind bisher nur wenige MRgFUS-Systeme kommerziell erhältlich, die sich häufig noch in einem experimentellen Stadium befinden.

Da die typischen Abmessungen des US-Fokus im Bereich von 1 – 10 mm liegen, werden zur Ablation größerer Zielvolumina viele einzelne Foki schrittweise aneinander gereiht und so eine konfluente Läsion induziert. Die Bewegungen des US-Fokus können entweder mechanisch durch Bewegungen der US-Quelle oder elektronisch mit Hilfe so genannter Phased-Array-Transducer realisiert werden [Haa07]. Existierende MRgFUS-Therapiegeräte verfügen meist über einen auf oder in der Patientenliege des MR-Tomographen integrierten Phased-Array-Transducer [Gor06, McD06]. Diese Systeme gestatten eine elektronische und damit schnelle Steuerung der Fokusbewegungen. Derzeit existiert weltweit ein kommerzielles MRgFUS-System (Exablate<sup>®</sup> 2000, InSightec Ltd., Tirat Carmel, Israel), das zur Behandlung von Uterusmyomen für den klinischen Einsatz am Menschen zugelassen ist (FDA-Zulassung, *U.S. Food and Drug Administration*).

Dieses Phased-Array-System benötigt für die MRgFUS-Therapie eine speziell modifizierte Patientenliege. Mit einem solchen Aufbau kann die US-Welle für die FUS-Behandlung allerdings nur von unten in den Patienten eingestrahlt werden. Darüber hinaus ist der Bereich eines Phased-Array-Transducers, in dem die Schallwelle elektronisch zur Fokussierung gebracht werden kann, räumlich begrenzt.

Um in geschlossenen MR-Tomographen flexiblere Zugangswege für die MRgFUS-Therapie zu realisieren, war eine Zielstellung dieser Arbeit die Entwicklung eines roboterunterstützten FUS-Systems als Alternative zu bestehenden MRgFUS-Geräten. Dieses experimentelle System kombiniert eine therapeutische US-Quelle fester Brennweite (Fix-Fokus-Transducer) mit einem kommerziellen robotischen Assistenzsystem, das ursprünglich zur Durchführung von Nadelinterventionen in geschlossenen MR-Tomographen konzipiert wurde. Neben der Realisierung des Aufbaus war die Evaluation des neuartigen MRgFUS-Systems in Phantom- und Tierexperimenten ein Hauptziel dieser Arbeit.

Für die Erfassung typischer Temperatur-Zeit-Verläufe einer FUS-Anwendung werden Temperaturmesstechniken benötigt, die eine zeitliche Auflösung von etwa einem Bild pro Sekunde bei möglichst hoher räumlicher Abdeckung des gesamten Zielgebiets der Intervention und einer Temperaturgenauigkeit von etwa  $\pm 3$  K gestatten. Generell wäre für eine optimale Überwachung eine vollständige dreidimensionale (3D) Darstellung der im Gewebe induzierten Temperaturverteilung mit hoher zeitlicher Auflösung wünschenswert, um beispielsweise die Temperatúrausbreitung in Gewebe mit anisotropen thermischen Eigenschaften zu verfolgen. Auch beeinflussen physiologische Effekte wie z.B. die Perfusion die Temperaturverteilungen maßgeblich [Il'03, Shi06]. Bei unge-

---

nügender räumlicher Abdeckung können diese Effekte die Temperaturverteilung und damit die Darstellung des Therapieverlaufs systematisch verfälschen.

Grundsätzlich ist es möglich eine 3D-Temperaturüberwachung mit Hilfe der PRF-Methode durchzuführen. Allerdings ist die Datenaufnahme von 3D-Bilddaten zeitintensiv, da eine Vielzahl von Datenkodierschritten gemessen und bei der Signalakquisition lange Echozeiten benötigt werden. So resultieren für diese Techniken typischerweise Gesamtakquisitionsdauern von mehr als 10 s, was für die Überwachung der MRgFUS nicht ausreichend ist. Zur Zeit werden daher meist so genannte *Echo Planar Imaging*-(EPI)-Techniken eingesetzt, die die Aufnahme von 3 – 5 parallelen Temperaturbildern aus dem Zielgebiet innerhalb von 1 – 2 s ermöglichen [Rie08]. Aufgrund der beschleunigten Bildakquisition sind diese EPI-Verfahren jedoch anfälliger für Bildartefakte als konventionelle Bildgebungstechniken. Wenn konventionelle Bildgebungstechniken für die PRF-Thermometrie eingesetzt werden, weisen diese in Folge der langen Echozeiten relativ lange Totzeiten auf, so dass die verfügbare Messzeit effizienter genutzt werden kann. Hieraus ergab sich die Zielstellung des zweiten Teils dieser Arbeit, eine Bildgebungsstrategie zu implementieren, die diese Totzeiten für die simultane Aufnahme zweier orthogonaler Bildschichten aus dem Zielgebiet der Intervention verwendet. Diese Technik würde zwar keine vollständige 3D-Information über den erwärmten Bereich liefern, jedoch eine Beobachtung des Temperaturverlaufs in allen drei Raumrichtungen erlauben.

Nach diesem einführenden Kapitel wird in Kapitel 2 dieser Arbeit zunächst ein kurzer Überblick über die physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz und der Bildgebung mit MRT gegeben. Außerdem werden darin die verschiedenen MR-basierten Thermometrieverfahren und die grundlegenden Prinzipien der Therapie mit fokussiertem Ultraschall erläutert.

Kapitel 3 ist in drei Abschnitte unterteilt. Im ersten Abschnitt wird das verwendete robotische Assistenzsystem vorgestellt. Der zweite Abschnitt umfasst die detaillierte Beschreibung der einzelnen Komponenten, aus denen das roboterunterstützte FUS-System aufgebaut wurde, sowie der zur Evaluation des Systems durchgeführten Experimente. Im letzten Abschnitt dieses Kapitels wird die Funktionsweise der neu konzipierten Messtechnik für die PRF-Thermometrie erklärt, und es werden die damit vorgenommenen Messungen geschildert.

Kapitel 4 beinhaltet die Ergebnisse der Experimente mit dem roboterunterstützten FUS-System sowie der Messungen mit der neu implementierten Temperaturmesstechnik. Die einzelnen Abschnitte präsentieren die Resultate in der Reihenfolge der Experimente aus Kapitel 3.

In Kapitel 5 werden die Ergebnisse separat für das roboterunterstützte FUS-System sowie für die entwickelte Thermometrietechnik diskutiert. Kapitel 6 schließt die Arbeit mit einer Zusammenfassung und einem kurzen Ausblick auf weitere Entwicklungen ab.





## 2 Grundlagen

### 2.1 Kernspinresonanz

Die Erzeugung von Schnittbildern des menschlichen Körpers mit Hilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) beruht auf dem physikalischen Phänomen der Kernspinresonanz (engl. *nuclear magnetic resonance*, NMR). Im Folgenden wird ein Überblick über die physikalischen Grundlagen und Begriffe der NMR gegeben. Für detailliertere Ausführung sei auf [Abr61] und [Sli96] verwiesen.

#### 2.1.1 Kernspin und magnetisches Moment

Atomkerne mit einer ungeraden Anzahl von Nukleonen besitzen einen von Null verschiedenen Drehimpuls, der sich aus Bahn- und Eigendrehimpuls der Nukleonen zusammensetzt und Kernspin genannt wird. Dieser Kernspin wird mit einem quantenmechanischen Operator  $\vec{I}$  beschrieben. In der NMR wird das Verhalten von Kernspins in Magnetfeldern untersucht. Dabei werden Kernspins zumeist in einem Koordinatensystem betrachtet, in dem das äußere statische Magnetfeld  $\vec{B}_0 = (0,0,B_0)$  in  $z$ -Richtung ausgerichtet ist. Die mathematische Analyse der Spinoperator-Algebra zeigt, dass dann nur die beiden Operatoren  $\vec{I}^2$  und  $I_z$  kommutieren. Somit besitzen diese beiden Operatoren ein gemeinsames Eigenvektorsystem, das durch die folgende Eigenwertgleichungen charakterisiert ist:

$$\vec{I}^2 |I, m_I\rangle = \hbar^2 I(I+1) |I, m_I\rangle \quad \text{mit} \quad I = 0, \frac{1}{2}, 1, \frac{3}{2}, \dots \quad (2.1)$$

$$I_z |I, m_I\rangle = \hbar m_I |I, m_I\rangle \quad \text{mit} \quad m_I = -I, -I+1, \dots, +I \quad (2.2)$$

Dabei bezeichnet  $I$  die Kernspinquantenzahl und  $m_I$  die magnetische Quantenzahl. Zu einem bestimmten Eigenwert  $I$  des Systems existieren  $(2I+1)$  Eigenvektoren. Für den in der MRT am häufigsten verwendeten Atomkern, dem Kern des Wasserstoffatoms ( $^1\text{H}$ ), beträgt  $I = 1/2$ . Mit dem Kernspin  $\vec{I}$  ist über

$$\vec{\mu} = \gamma \vec{I} = \frac{g_I \mu_N}{\hbar} \vec{I} \quad \text{mit} \quad \mu_N = \frac{e\hbar}{2m_P} \quad (2.3)$$

ein magnetisches Kerndipolmoment  $\vec{\mu}$  verbunden.  $\mu_N$  steht für das Kernmagneton mit der Elementarladung  $e$  und der Masse des Protons  $m_P$ .  $g_I$  entspricht dem so genannten  $g$ -Faktor des jeweiligen Kerns. Die kernspezifische Proportionalitätskonstante  $\gamma$  wird als gyromagnetisches Verhältnis bezeichnet und beträgt für Wasserstoff  $\gamma/2\pi = 42,58$  MHz/T. Neben der großen Häufigkeit von  $^1\text{H}$  im Gewebswasser des menschlichen Körpers ist das große gyromagnetische Verhältnis ein Grund

für die Verwendung von  $^1\text{H}$  in der MRT. Aus den Gln. 2.2 und 2.3 folgt für die z-Komponente des magnetischen Moments  $\mu_z$ :

$$\mu_z |I, m_I\rangle = \gamma I_z |I, m_I\rangle = \gamma \hbar m_I |I, m_I\rangle \quad (2.4)$$

Für das magnetische Moment eines Teilchens in einem äußeren Magnetfeld  $\vec{B}$  folgt für den Hamiltonoperator  $\hat{H}$  ein Zusatzterm  $\hat{H}_Z$ , der die Wechselwirkung des magnetischen Moments des Teilchens mit dem äußeren Magnetfeld beschreibt (Zeeman-Effekt bzw. Kern-Zeeman-Effekt):

$$\hat{H}_Z = -\vec{\mu} \cdot \vec{B} = -\gamma \vec{I} \cdot \vec{B} \quad (2.5)$$

Für ein statisches, in z-Richtung angelegtes Magnetfeld  $\vec{B}_0 = (0, 0, B_0)$  vereinfacht sich Gl. 2.5 zu:

$$\hat{H}_Z = -\vec{\mu} \cdot \vec{B}_0 = -\mu_z B_0 = -\gamma I_z B_0 \quad (2.6)$$

Da  $\hat{H}_Z$  mit  $\vec{I}^2$  und  $I_z$  kommutiert, folgt mit der Schrödingergleichung

$$\hat{H}_Z |I, m_I\rangle = E_m |I, m_I\rangle \quad (2.7)$$

für Energieeigenwerte  $E_m$ :

$$E_m = -\gamma \hbar m_I B_0 \quad (2.8)$$

Die zuvor im feldfreien Raum energetisch entarteten Eigenzustände  $|I, m_I\rangle$  spalten durch Wechselwirkung mit  $\vec{B}_0$  in  $2I + 1$  verschiedene magnetische Energiezustände auf. Die Energiedifferenz  $\Delta E$  zweier benachbarter Energieniveaus mit  $\Delta m_I = \pm 1$  (magnetischer Dipolübergang) ergibt sich zu:

$$\Delta E = E_{m-1} - E_m = \gamma \hbar B_0 = \hbar \omega_0 \quad (2.9)$$

Für Protonen in einem äußeren Magnetfeld der Stärke 1,5 T beträgt  $\omega_0/2\pi = 63,87$  MHz. Die Zeitentwicklung des Erwartungswerts des magnetischen Moments  $\langle \vec{\mu} \rangle$  eines Kernspins im Magnetfeld  $\vec{B}$  lässt sich im Heisenberg-Bild wie folgt berechnen:

$$\frac{d}{dt} \langle \vec{\mu} \rangle = -\frac{i}{\hbar} \langle [\vec{\mu}, \hat{H}_Z] \rangle \quad (2.10)$$

Dabei wurde vorausgesetzt, dass der Operator des magnetischen Moments  $\vec{\mu}$  nicht explizit zeitabhängig ist. Unter Verwendung der Vertauschungsrelationen für Drehimpulsoperatoren kann Gl. 2.10 umformuliert werden:

$$\frac{d}{dt} \langle \vec{\mu} \rangle = -\frac{i}{\hbar} \langle [\gamma \vec{I}, -\gamma \vec{I} \cdot \vec{B}] \rangle = \langle \vec{\mu} \rangle \times \gamma \vec{B} \quad (2.11)$$

Die Zeitentwicklung des magnetischen Moments spielt im NMR-Experiment eine große Rolle, da dabei das Signal über einen Zeitraum von wenigen Millisekunden bis hin zu etwa einer Sekunde beobachtet wird.

### 2.1.2 Makroskopische Magnetisierung

Ein makroskopisches System aus vielen identischen Teilchen wie der menschliche Körper wird nicht durch die einzelnen Kernspins, sondern durch ein Spinensemble beschrieben, in dem sich die Atomkerne in unterschiedlichen Spinzuständen aufhalten. Befindet sich das Spinensemble im statischen Magnetfeld  $\vec{B}_0$  und im thermischen Gleichgewicht mit seiner Umgebung, so kann die Wahrscheinlichkeit  $p_m$ , mit der die einzelnen magnetischen Energieniveaus  $E_m$  besetzt sind, für hohe Temperaturen durch die Boltzmann-Statistik approximiert werden:

$$p_m = \frac{e^{-E_m/k_B T}}{Z} = \frac{e^{-\gamma \hbar m_I B_0/k_B T}}{Z} \quad \text{mit} \quad Z = \sum_{m_I=-I}^{+I} e^{-E_m/k_B T} \quad (2.12)$$

$Z$  bezeichnet dabei die Zustandssumme und  $k_B$  ist die Boltzmann-Konstante. Bei Zimmertemperatur ( $T = 300$  K) und  $B_0 = 1,5$  T ist die Hochtemperaturnäherung ( $k_B T \gg \Delta E$ ) sehr gut erfüllt. Die Exponentialterme in Gl. 2.12 können darum in Taylorreihen erster Ordnung entwickelt werden, und es ergibt sich für  $^1\text{H}$ -Kerne eine Besetzungszahldifferenz für die beiden magnetischen Energieniveaus von  $p_{+1/2} - p_{-1/2} \approx 10^{-6}$ . Aus der Summe der quantenmechanischen Erwartungswerte der magnetischen Momente  $\langle \mu_z \rangle$  der  $N$  Atomkerne resultiert eine makroskopische Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  pro Volumen  $V$ , für die sich in der Hochtemperaturnäherung ergibt<sup>1</sup>:

$$\begin{aligned} M_0 &= \frac{N}{V} \langle \mu_z \rangle = \frac{N}{V} \sum_{m_I=-I}^{+I} p_m \langle I, m_I | \mu_z | I, m_I \rangle = \frac{N}{V} \sum_{m_I=-I}^{+I} p_m \gamma \hbar m_I \\ &\approx \frac{N}{V} \frac{1}{2I+1} \sum_{m_I=-I}^{+I} \gamma \hbar m_I \left( 1 - \frac{E_m}{k_B T} \right) \\ &= \frac{N \gamma^2 \hbar^2 I(I+1)}{3V k_B T} B_0 \end{aligned} \quad (2.13)$$

Trotz des geringen Besetzungszahlunterschieds kann eine makroskopische Magnetisierung beobachtet werden, da  $N$  sehr groß ist (in einem Volumenelement mit einer für die MRT typischen Größe von  $1 \text{ mm}^3$  befinden sich ca.  $10^{19}$   $^1\text{H}$ -Kerne). Für den Fall, dass die  $N$  Kernspins des Ensembles nicht oder nur schwach miteinander wechselwirken, kann Gl. 2.11 auf die makroskopischen Magnetisierung

$$\vec{M} = \frac{1}{V} \sum_{i=1}^N \langle \vec{\mu}_i \rangle \quad (2.14)$$

übertragen werden, und man erhält für die Zeitentwicklung von  $\vec{M}$ :

$$\frac{d}{dt} \vec{M}(t) = \vec{M}(t) \times \gamma \vec{B}(t) \quad (2.15)$$

<sup>1</sup>Bleibt das System ungestört, so verschwinden die Erwartungswerte  $\langle \mu_x \rangle$  und  $\langle \mu_y \rangle$  der einzelnen magnetischen Momente. Zur makroskopischen Magnetisierung tragen dann nur Anteile bei, die parallel zu  $\vec{B}_0$  orientiert sind.

Gleichung 2.15 beschreibt eine Kreiselbewegung von  $\vec{M}(t)$  um die Achse des momentanen Magnetfelds  $\vec{B}(t)$ . Im Falle des statischen Magnetfelds  $\vec{B}_0$  präzediert  $\vec{M}$  mit der Larmorfrequenz  $\omega_L = \omega_0 = \gamma B_0$  (s. Gl. 2.9) um die  $z$ -Achse.<sup>2</sup> In der Gleichgewichtslage zeigt  $\vec{M}$  ebenfalls in Richtung der  $z$ -Achse, da im Fall  $\vec{M} \parallel \vec{B}_0$  nach Gl. 2.15 die zeitliche Änderung von  $\vec{M}$  verschwindet.

### Hochfrequenzanregung der makroskopischen Magnetisierung

Um die makroskopische Magnetisierung zeitweise aus ihrer Ruhelage parallel zur  $z$ -Achse ausulenken, wird ein hochfrequentes (HF), zirkular polarisiertes und senkrecht zu  $\vec{B}_0$  stehendes magnetisches Wechselfeld  $\vec{B}_1(t)$  der Frequenz  $\omega_{\text{HF}}$  angelegt, so dass sich für  $\vec{B}(t)$  ergibt:

$$\vec{B}(t) = \vec{B}_0 + \vec{B}_1(t) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ B_0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} B_1 \cos(\omega_{\text{HF}}t) \\ B_1 \sin(\omega_{\text{HF}}t) \\ 0 \end{pmatrix} \quad (2.16)$$

Die Bewegungsgleichung des Magnetisierungsvektors ergibt sich mit den Gln. 2.15 und 2.16 zu:

$$\frac{d}{dt} \vec{M}(t) = \gamma \vec{M}(t) \times \begin{pmatrix} B_1 \cos(\omega_{\text{HF}}t) \\ B_1 \sin(\omega_{\text{HF}}t) \\ B_0 \end{pmatrix} \quad (2.17)$$

Durch Transformation vom Laborsystem  $S$  in ein mit der Frequenz  $\omega_{\text{HF}}$  um die  $z$ -Achse von  $S$  rotierendes Koordinatensystem  $S'$  (Achsen:  $x', y', z' = z$ ) kann Gl. 2.17 vereinfacht werden. In  $S'$  ruht der  $\vec{B}_1$ -Vektor auf der  $x'$ -Achse. Mit Hilfe der Rotationsmatrix  $\mathbf{R}$  kann  $\vec{B}(t)$  in  $\vec{B}'(t)$  überführt werden:

$$\vec{B}'(t) = \mathbf{R} \cdot \vec{B}(t) = \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ B_0 \end{pmatrix} \quad \text{mit} \quad \mathbf{R} = \begin{pmatrix} \cos(\omega_{\text{HF}}t) & \sin(\omega_{\text{HF}}t) & 0 \\ -\sin(\omega_{\text{HF}}t) & \cos(\omega_{\text{HF}}t) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (2.18)$$

Durch diese Koordinatentransformation ergibt sich in  $S'$  folgende Bewegungsgleichung für die Magnetisierung:

$$\frac{d}{dt} \vec{M}'(t) = \gamma \vec{M}'(t) \times \begin{pmatrix} B_1 \\ 0 \\ B_0 - \frac{1}{\gamma} \omega_{\text{HF}} \end{pmatrix} = \gamma \vec{M}'(t) \times \vec{B}'_{\text{eff}} \quad (2.19)$$

Analog zu Gl. 2.15 beschreibt auch Gl. 2.19 eine Präzessionsbewegung von  $\vec{M}'(t)$  um die Richtung des effektiven Magnetfelds  $\vec{B}'_{\text{eff}}$ . Im Resonanzfall

$$\omega_{\text{HF}} = \omega_L = \omega_0 = \gamma B_0 \quad (2.20)$$

verschwindet die  $z$ -Komponente von  $\vec{B}'_{\text{eff}}$ , und  $\vec{M}'(t)$  rotiert um die  $x'$ -Achse. Der Rotationswinkel  $\alpha$ , den der Magnetisierungsvektor nach Abschalten des  $B_1$ -Felds mit der  $z$ -Achse einnimmt, wird

<sup>2</sup>Dieses Ergebnis für die Larmorfrequenz ergibt sich auch aus der klassischen Betrachtung der Kreiselbewegung eines Stabmagneten in einem statischen Magnetfeld.

als Flipwinkel bezeichnet. Im allgemeinen Fall eines amplitudenmodulierten  $\vec{B}_1(t)$ -Felds, das für eine Zeitdauer  $\tau$  eingestrahlt wird, ist  $\alpha$  gegeben durch:

$$\alpha = \gamma \int_{t=0}^{\tau} B_1(t) dt \quad (2.21)$$

Für eine konstante Amplitude  $B_1$  des HF-Felds gilt:  $\alpha = \gamma B_1 \tau$ . Im ruhenden Laborsystem  $S$  beschreibt der Magnetisierungsvektor  $\vec{M}(t)$  unter dem Einfluss eines solchen HF-Felds eine spiralförmige Bewegung um die  $z$ -Achse. Häufig werden in der MRT zwei spezielle Pulse verwendet, die den Magnetisierungsvektor entweder vollständig in die Transversalebene rotieren ( $90^\circ$ -Puls) oder den Magnetisierungsvektor invertieren ( $180^\circ$ -Puls). Die Wirkung des eingestrahlteten HF-Felds auf den Magnetisierungsvektor kann in  $S'$  allgemein ebenfalls mit Hilfe einer Drehmatrix  $\mathbf{R}_{x'}(\alpha)$  formuliert werden:

$$\vec{M}^+ = \mathbf{R}_{x'}(\alpha) \cdot \vec{M}^- \quad (2.22)$$

Dabei kennzeichnet  $\vec{M}^-$  den Magnetisierungsvektor vor und  $\vec{M}^+$  den Magnetisierungsvektor unmittelbar nach der HF-Anregung. Der Index  $x'$  deutet an, dass um die  $x'$ -Achse rotiert wurde. Nach Abschalten des resonanten HF-Pulses präzediert die transversale Komponente des Magnetisierungsvektors

$$|\vec{M}_{xy}| = |\vec{M}(t)| \sin \alpha = M_0 \sin \alpha \quad (2.23)$$

wieder mit der Frequenz  $\omega_L$  um die  $z$ -Achse.

In einer senkrecht zu  $\vec{B}_0$  orientierten Leiterschleife induziert die präzedierende Magnetisierung eine Spannung, deren Größe proportional zur Transversalmagnetisierung ist. Dieses Induktionssignal stellt das eigentliche Messsignal der NMR bzw. MRT dar.

### Bloch-Gleichungen

Die Bewegungsgleichung 2.15 beschreibt für  $\vec{M}(t)$  nach einer HF-Anregung eine ungedämpfte Präzessionsbewegung um die  $z$ -Achse. Im realen NMR-Experiment wird jedoch nach Anlegen eines HF-Pulses ein exponentieller Zerfall der Transversalmagnetisierung beobachtet, wohingegen die Longitudinalmagnetisierung exponentiell gegen den Gleichgewichtszustand  $M_0$  strebt. Um diese Prozesse zu berücksichtigen, wurde die Bewegungsgleichung 2.15 von Felix Bloch phänomenologisch durch so genannte Relaxationsterme erweitert [Blo46]:

$$\frac{d}{dt} M_x(t) = \gamma \left( \vec{M}(t) \times \vec{B}(t) \right)_x - \frac{M_x(t)}{T_2} \quad (2.24)$$

$$\frac{d}{dt} M_y(t) = \gamma \left( \vec{M}(t) \times \vec{B}(t) \right)_y - \frac{M_y(t)}{T_2} \quad (2.25)$$

$$\frac{d}{dt} M_z(t) = \gamma \left( \vec{M}(t) \times \vec{B}(t) \right)_z + \frac{M_0 - M_z(t)}{T_1} \quad (2.26)$$

In dieser Form gelten die Bloch-Gleichungen nur für Kernspins in wässriger Umgebung, da beispielsweise die Relaxation in Festkörpern richtungsabhängig ist und durch die starke Dipol-Dipol-Wechselwirkung dominiert sein kann. Der Parameter  $T_1$  steht für die longitudinale oder

Spin-Gitter-Relaxationszeit.  $T_2$  wird als transversale oder Spin-Spin-Relaxationszeit bezeichnet. Beide Parameter sind gewebespezifisch (s. Tab. 2.1) und mitverantwortlich für den hervorragenden Weichteilkontrast in der MRT.

Die Spin-Gitter-Relaxationszeit  $T_1$  charakterisiert die Rückkehr der Longitudinalmagnetisierung in den thermischen Gleichgewichtszustand. Die Spin-Gitter-Relaxation wird durch die *Brown'sche Molekularbewegung* und die inneren Rotationsfreiheitsgrade der Moleküle verursacht. Die im Messobjekt vorhandenen magnetischen Momente erzeugen fluktuierende Magnetfelder mit einem breiten Frequenzspektrum. Spektrale Anteile, deren Frequenzen in der Nähe der Larmorfrequenz liegen, können dabei Übergänge zwischen den beiden Zeeman-Niveaus des  $^1\text{H}$ -Kerns induzieren. Das Spinsystem relaxiert so in seinen Grundzustand, und es wird Energie vom Spinensemble auf seine magnetische Umgebung, das so genannte Gitter, übertragen. Die  $T_1$ -Zeit ist u.a. von der Temperatur (s. Abschnitt 2.3.2) und nach der BPP-Theorie (Bloembergen, Purcell, Pound [Blo47]) von der Grundfeldstärke  $B_0$  abhängig.

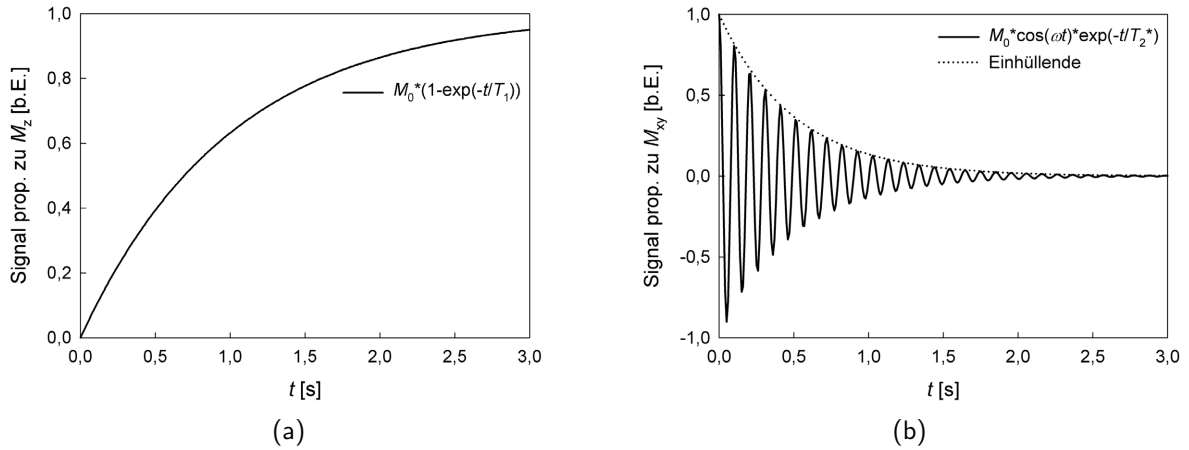
Die Spin-Spin-Relaxationszeit  $T_2$  beschreibt den exponentiellen Zerfall der Transversalmagnetisierung. Sie resultiert aus der Wechselwirkung der Kernspins untereinander. Direkt nach der HF-Anregung des Systems sind alle Spins phasengleich in der  $x$ - $y$ -Ebene ausgerichtet. Diese Phasenbeziehung geht mit der Zeit in Folge von Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der Spins untereinander verloren, und die Amplitude der Transversalmagnetisierung nimmt ab. Bei diesem Relaxationsprozess findet kein Energieaustausch statt, jedoch steigt die Entropie des Systems.

Aus den lokalen Feldinhomogenitäten des Grundmagnetfelds  $\vec{B}_0$  resultiert ein zusätzlicher Beitrag zum Zerfall der Transversalmagnetisierung. Daher wird im realen NMR-Experiment eine effektive transversale Relaxationszeit  $T_2^*$  gemessen, die die eigentliche Spin-Spin-Relaxationszeit  $T_2$  und die Wirkung der Feldinhomogenitäten  $\Delta B_0$  beinhaltet:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \gamma \Delta B_0 \quad (2.27)$$

**Tab. 2.1:** Mittlere Relaxationszeiten für  $^1\text{H}$ -Kerne in menschlichem Gewebe bei  $B_0 = 1,5$  T und Körpertemperatur ( $T = 310$  K) nach [Bot84, Haa99, Rei02].

Gewebe	$T_1$ [ms]	$T_2$ [ms]
Skelettmuskel	$870 \pm 160$	$47 \pm 13$
Leber	$500 \pm 110$	$43 \pm 14$
Fett	$260 \pm 70$	$84 \pm 36$
Graue Hirnsubstanz	$920 \pm 160$	$101 \pm 13$
Weißer Hirnsubstanz	$790 \pm 130$	$92 \pm 22$
Liquor	$\approx 4500$	$\approx 2200$
arterielles Blut	$\approx 1200$	$\approx 200$
venöses Blut	$\approx 1200$	$\approx 100$



**Abb. 2.1:** (a)  $T_1$ -Relaxation: Zeitverlauf der Longitudinalmagnetisierung mit Startwert  $M_z(t_0) = 0$ . (b)  $T_2^*$ -Relaxation: Zeitverlauf des Realteils der komplexen Transversalmagnetisierung mit Startwert  $M_{xy}(t_0) = M_0 = 1$ . Die Relaxationszeiten wurden zu  $T_1 = 1000$  ms und  $T_2^* = 500$  ms gewählt. Für die Darstellung wurde in (b) eine Offresonanz von  $\omega = 2\pi \cdot 3,5$  Hz verwendet.

Um den schnelleren  $T_2^*$ -Zerfall der Transversalmagnetisierung zu berücksichtigen, muss in den Bloch-Gleichungen 2.24 und 2.25 die  $T_2$ -Zeit durch die  $T_2^*$ -Zeit ersetzt werden. Die Relaxationsmechanismen werden ausführlich im Rahmen der BPP-Theorie erklärt [Blo47].

Da die Zeitdauer eines HF-Anregepulses meist klein gegenüber den Relaxationszeiten ist, können Relaxationsprozesse während der Anregung vernachlässigt werden. Daher kann die Wirkung des HF-Pulses über eine Drehmatrix gemäß Gl. 2.22 beschrieben werden. Die beiden Komponenten  $M_x$  und  $M_y$  der Transversalmagnetisierung können in komplexer Schreibweise wie folgt zusammengefasst werden:

$$M_{xy} = M_x + i M_y \quad (2.28)$$

Aus den Bloch-Gleichungen (Gln. 2.24 - 2.26) folgt dann durch Integration im Zeitintervall  $t_0$  bis  $t$  in Abwesenheit eines HF-Feldes:

$$M_{xy}(t) = M_{xy}(t_0) e^{i\omega_L t - t/T_2^*} \quad (2.29)$$

$$M_z(t) = M_0 \left(1 - e^{-t/T_1}\right) + M_z(t_0) e^{-t/T_1} \quad (2.30)$$

Dieser Prozess wird als freie Relaxation bezeichnet. Die komplexe Transversalmagnetisierung beschreibt eine gedämpfte Schwingung, den freien Induktionszerfall (engl. *free induction decay*, FID). Die Längsmagnetisierung  $M_z$  nähert sich von ihrem Ausgangswert  $M_z(t_0)$  exponentiell ihrem Gleichgewichtswert  $M_0$ . In Abb. 2.1 sind typische Zeitverläufe der beiden Magnetisierungsanteile gemäß Gl. 2.29 und 2.30 gezeigt.

In  $S'$  kann die Zeitentwicklung der Magnetisierung während der freien Relaxation in der Matrixschreibweise folgendermaßen formuliert werden:

$$\vec{M}'(t) = \mathbf{E}(t) \cdot \vec{M}'(t_0) + \vec{M}_0 \left(1 - e^{-t/T_1}\right) \quad (2.31)$$

mit

$$\mathbf{E}(t) = \begin{pmatrix} e^{-t/T_2^*} & 0 & 0 \\ 0 & e^{-t/T_2^*} & 0 \\ 0 & 0 & e^{-t/T_1} \end{pmatrix} \quad \text{und} \quad \vec{M}_0 = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ M_0 \end{pmatrix} \quad (2.32)$$

### 2.1.3 Spin- und Gradientenechos

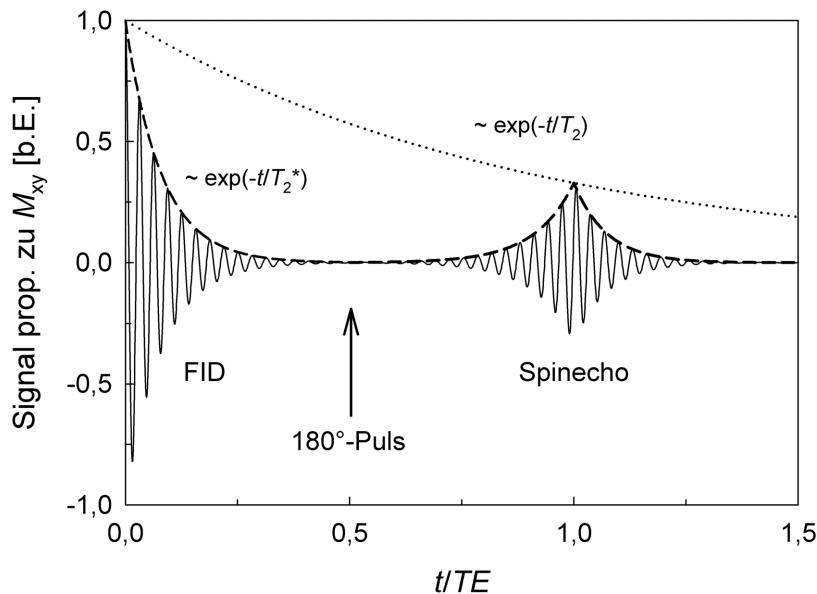
Wie im vorangegangenen Abschnitt erläutert, unterliegt die Transversalmagnetisierung nach der HF-Anregung einem exponentiellen Zerfall mit der effektiven Relaxationszeit  $T_2^*$ , die neben der Spin-Spin-Relaxationszeit auch Inhomogenitätseffekte von  $\vec{B}_0$  beinhaltet. Von der Anregung bis zu einem Zeitpunkt  $t_1$  akkumuliert ein Magnetisierungsvektor am Ort  $\vec{r}$  einen Phasenwinkel  $\Delta\phi(\vec{r}, t = t_1)$  gemessen gegen die  $y'$ -Achse:

$$\Delta\phi(\vec{r}, t_1) = (B(\vec{r}) - B_0) \gamma t_1 \quad (2.33)$$

Dabei bezeichnet  $B(\vec{r})$  die Stärke des lokalen Magnetfelds am Ort  $\vec{r}$ . Diese durch Feldinhomogenitäten bedingte Dephasierung ist jedoch teilweise reversibel. Wird zum Zeitpunkt  $t_1 = TE/2$  ein HF-Puls angelegt, der die Transversalmagnetisierung um  $180^\circ$  um die  $x'$ -Achse rotiert, so wird der Phasenwinkel invertiert:

$$\Delta\phi'(\vec{r}, t_1) = -\Delta\phi(\vec{r}, t_1) \quad (2.34)$$

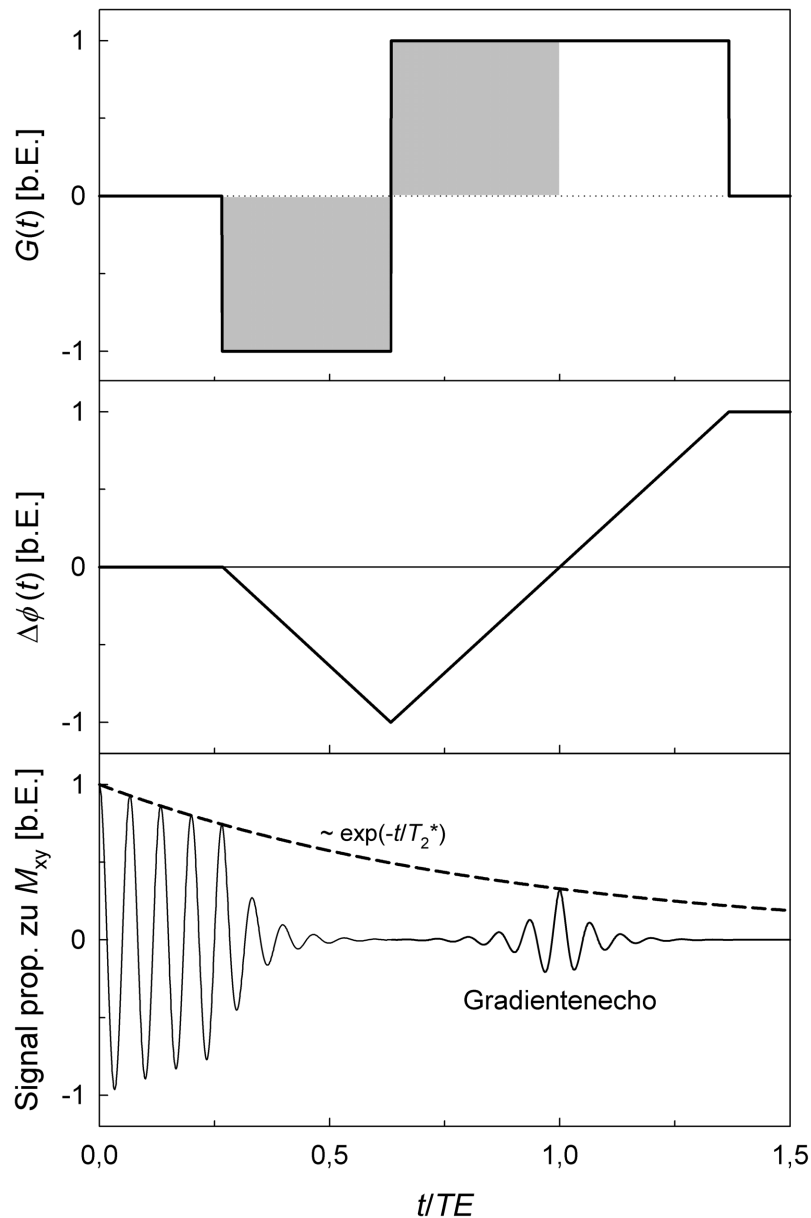
Bis zum Zeitpunkt  $t_2 = TE$  wird dann erneut ein Phasenwinkel  $\Delta\phi(\vec{r}, t_1)$  aufgebaut, so dass bei  $t_2$  wieder alle magnetischen Momente refokussiert sind und damit konstruktiv interferieren. Diese so genannte Spinecho-(SE)-Technik geht auf Erwin L. Hahn [Hah50] zurück. Die Amplitude des Spinechos hängt nur noch von der  $T_2$ -Zeit ab (schematische Darstellung in Abb. 2.2).



**Abb. 2.2:** Die Transversalmagnetisierung zerfällt exponentiell mit  $T_2^*$ . Durch Einstrahlung eines  $180^\circ$ -Pulses zum Zeitpunkt  $t = TE/2$  können die Spinpakete teilweise refokussiert werden. Zum Zeitpunkt  $t = TE$  erscheint das Spinecho.



Ein Signalecho kann aber auch ohne Einstrahlung eines  $180^\circ$ -Pulses generiert werden. Dazu wird dem Grundmagnetfeld  $\vec{B}_0$  unmittelbar nach der Anregung für kurze Zeit ein ortsabhängiges Zusatzmagnetfeld, ein so genanntes Gradientenfeld, der Form  $(0, 0, \vec{G}(t) \cdot \vec{r})$  überlagert. Dieses Zusatzfeld verstärkt die Dephasierung der Transversalmagnetisierung, was zu einem schnelleren Abklingen des MR-Signals führt. Eine Inversion dieses Gradientenfelds zum Zeitpunkt  $t_1 = TE/2$  bewirkt eine Kompensation der bisherigen, durch das Gradientenfeld hervorgerufenen Dephasierung. Zum Zeitpunkt  $t_2 = TE$  kann dann ein so genanntes Gradientenecho (GRE) beobachtet werden,



**Abb. 2.3:** Zeitlicher Verlauf des Gradientenfelds (oben), des Phasenwinkels (Mitte) und des MR-Signals (unten) beim Gradientenecho. Durch Anlegen des Gradientenfelds wird der  $T_2^*$ -Zerfall der Transversalmagnetisierung weiter beschleunigt. Das Maximum des Gradientenechosignals erscheint beim Nulldurchgang des Phasenwinkels.

dessen Amplitude jedoch von  $T_2^*$  abhängt (s. Abb. 2.3), da lokale Feldinhomogenitäten mit dieser Technik nicht refokussiert werden. Damit zum Zeitpunkt  $t_2$  der durch das Gradientenfeld zusätzlich akkumulierte Phasenwinkel  $\Delta\phi(\vec{r}, t = TE)$  verschwindet, muss gelten:

$$\Delta\phi(\vec{r}, t_2 = TE) \stackrel{!}{=} 0 = \gamma \int_0^{TE} (B(\vec{r}) - B_0) dt = \gamma \int_0^{TE} \vec{G}(t) \cdot \vec{r} dt = \gamma \vec{r} \cdot \underbrace{\int_0^{TE} \vec{G}(t) dt}_{=\mathcal{M}_0} \quad (2.35)$$

Das letzte Integral in Gl. 2.35 entspricht der Fläche unter der Gradienten-Zeit-Kurve. Mathematisch bedeutet dies, dass zum Echozeitpunkt das nullte Moment  $\mathcal{M}_0$  der Gradienten-Zeit-Kurve verschwinden muss (graue Fläche in Abb. 2.3).

Da zur Erzeugung eines Spinechos zusätzliche HF-Pulse für die Refokussierung der Transversalmagnetisierung benötigt werden, ist die Zeitdauer bis zum Auftreten des Echos beim Spinecho länger als beim Gradientenecho. Außerdem muss nach dem Einstrahlen des  $180^\circ$ -Pulses länger gewartet werden, bis sich wieder eine nennenswerte Longitudinalmagnetisierung aufgebaut hat. Gradientenechotechniken eignen sich daher insbesondere für schnelle MR-Bildgebungstechniken.

## 2.2 MR-Bildgebung

Im Weiteren werden die einzelnen Schritte zur Erzeugung eines Schnittbildes beschrieben. Da in dieser Arbeit fast ausschließlich zweidimensionale (2D) MR-Bildgebungstechniken verwendet wurden, beschränkt sich der folgende Abschnitt auf die Prinzipien der 2D-Bildkodierung. Ausführlich werden die einzelnen Techniken für die MRT, insbesondere auch die 3D-Datenakquisition, u.a. in [Haa99] und [Ber04] erläutert.

Für die Erzeugung eines MR-Bildes sind die im vorherigen Abschnitt schon kurz eingeführten Gradientenfelder  $\vec{B}_{\text{grad}}(\vec{r}, t)$  von zentraler Bedeutung:

$$\vec{B}_{\text{grad}}(\vec{r}, t) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ \vec{G}(t) \cdot \vec{r} \end{pmatrix} \quad \text{mit} \quad \vec{G}(t) = \begin{pmatrix} G_x(t) \\ G_y(t) \\ G_z(t) \end{pmatrix} \quad \text{und} \quad \vec{r} = \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} \quad (2.36)$$

Durch Überlagerung dieser definierten, ortsabhängigen Zusatzmagnetfelder zum Grundmagnetfeld  $\vec{B}_0$  ergibt sich für das Gesamtmagnetfeld  $\vec{B}(\vec{r}, t)$ :

$$\vec{B}(\vec{r}, t) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ B_0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ G_x(t)x + G_y(t)y + G_z(t)z \end{pmatrix} \quad (2.37)$$

Mit Hilfe dieser Gradientenfelder wird in der MRT eine räumliche Kodierung des Signals aus dem Untersuchungsobjekt, z.B. dem menschlichen Körper, erreicht (siehe Abschnitte 2.2.1 und 2.2.2). Das Objekt kann somit in kleine Volumenelemente (so genannte Voxel) unterteilt dargestellt werden.

Aus der definierten Ortsabhängigkeit der Gradientenfelder resultiert, dass auch die Larmorfrequenz eine Funktion des Orts wird. Aus den Gln. 2.20 und 2.37 folgt:

$$\omega_L(\vec{r}) = \gamma \left( B_0 + \vec{G}(t) \cdot \vec{r} \right) \quad (2.38)$$

Die Wirkung der Gradientenfelder auf den Vektor der Magnetisierung kann wiederum über Rotationsmatrizen  $\mathbf{R}_z(\phi)$  mit dem Phasenwinkel  $\phi$  um die  $z$ -Achse beschrieben werden (vgl. Gl. 2.22):

$$\vec{M}^+ = \mathbf{R}_z(\phi) \cdot \vec{M}^- \quad (2.39)$$

$\vec{M}^-$  und  $\vec{M}^+$  stehen hierbei für den Magnetisierungsvektor vor bzw. nach Schalten des Gradientenfelds. Die Gradientenfelder werden in der 2D-MR-Bildgebung zum einen für die selektive Anregung einer einzelnen Schicht des Messobjekts verwendet, wodurch das zuvor 3D-Ortskodierungsproblem auf zwei Dimensionen reduziert wird. Zum anderen werden die Gradienten eingesetzt, um eine 2D-Ortskodierung der Signale innerhalb der Schicht zu realisieren.

### 2.2.1 Selektive Schichtanregung

Vor der Aufnahme der MR-Bilddaten wird zunächst die Gleichgewichtsmagnetisierung selektiv innerhalb einer bestimmten Schicht der Dicke  $\Delta z$  angeregt. Dazu wird dem Grundfeld während des HF-Anregepulses ein so genannter Schichtselektionsgradient der Amplitude  $G_z(t)$  überlagert. Der Normalenvektor der Schicht soll dabei o.b.d.A. parallel zur  $z$ -Richtung orientiert sein. Die Larmorfrequenz ergibt sich dann zu:

$$\omega_L(z) = \gamma (B_0 + G_z z) \quad (2.40)$$

Während des HF-Pulses  $\vec{B}_1(t)$  folgt dann für die Bloch-Gleichungen in  $S'$  unter Vernachlässigung der Relaxation:

$$\frac{d}{dt} M_{x'}(t) = \gamma M_{y'} G_z(t) z \quad (2.41)$$

$$\frac{d}{dt} M_{y'}(t) = -\gamma M_{x'} G_z(t) z + \gamma M_z B_1(t) \quad (2.42)$$

$$\frac{d}{dt} M_z(t) = -\gamma B_1(t) M_{y'} \quad (2.43)$$

Die Gleichungen 2.41 - 2.42 können nur näherungsweise gelöst werden. Für infinitesimal kleine Zeitschritte wird ihre Lösung durch eine Abfolge zweier Rotationen beschrieben: einerseits durch eine Rotation durch den HF-Puls um die  $x'$ -Achse (s. Gl. 2.22) und andererseits durch eine Rotation in Folge des Schichtselektionsgradienten um die  $z$ -Achse (s. Gl. 2.39). Für kleine Drehwinkel kommutieren die beiden Rotationen. In dieser Kleinwinkelnäherung werden weitere zeitliche Änderungen der Longitudinalmagnetisierung vernachlässigt ( $M_z(t) = M_0 = \text{const.}$ ). Mit einem

zeitlichen konstanten Schichtselektionsgradienten  $G_z(t) = G_z$  folgt in dieser Näherung für die komplexe Transversalmagnetisierung (s. Gl. 2.28):

$$\frac{d}{dt} M_{xy'} = -i\gamma M_{xy'} G_z z + i\gamma M_0 B_1(t) \quad (2.44)$$

Die Integration über die Pulsdauer  $\tau$  führt auf [Jos84]:

$$M_{xy'}(z, \tau) = i\gamma M_0 e^{-i\gamma G_z z \tau} \int_0^\tau B_1(t) e^{i\gamma G_z z t} dt \quad (2.45)$$

Somit entspricht das räumliche Profil von  $M_{xy'}(z)$  der Fouriertransformierten der Einhüllenden des HF-Pulses. Ein für die 2D-Bildgebung ideales, rechteckförmiges Anregungsprofil einer definierten Schicht kann mit einem zeitlichen Verlauf der  $B_1$ -Amplitude gemäß einer sinc-Funktion realisiert werden:

$$B_1(t) = B_1 \frac{\sin(\Delta\omega t)}{\Delta\omega t} = B_1 \cdot \text{sinc}(\Delta\omega t) \quad (2.46)$$

Die Schichtdicke  $\Delta z$  bedingt bei festem  $G_z$  eine Frequenzbandbreite  $\Delta\omega$  mit

$$\Delta\omega = \frac{\Delta z}{\gamma G_z} \quad (2.47)$$

des Pulses (s. Gl. 2.40).

### 2.2.2 Ortskodierung und Datenaufnahme

Das gemessene MR-Signal  $S(t)$  ist die Summe aller Kernspinsignale innerhalb der ausgewählten Schicht:

$$S(t) = C \cdot \iint M_{xy}(x, y, t) dx dy = C \cdot \iint |M_{xy}(x, y, t)| e^{-i\phi(x, y, t)} dx dy \quad (2.48)$$

Alle magnetischen Momente der Schicht präzedieren mit derselben Frequenz um die Richtung von  $\vec{B}_0$  und besitzen den gleichen Phasenwinkel  $\phi(x, y, t)$ . Strenggenommen ist dies allerdings erst nach der Balancierung des Schichtselektionsgradienten der Fall. Die Konstante  $C$  berücksichtigt sämtliche Skalierungsfaktoren durch die verwendete Hardware (Empfangsspule, Analog-Digital-Konverter (ADC), Verstärkereinheit, usw.). Zur Vereinfachung wird im Folgenden  $C = 1$  angenommen.

Die 2D-Ortskodierung innerhalb der Schicht erfolgt nun durch das Anlegen weiterer Gradientenfelder in  $x$ - und  $y$ -Richtung. In einem ersten Schritt wird für eine Zeitdauer  $\tau_{PE}$  ein Gradient  $G_y$  in  $y$ -Richtung geschaltet, der Phasenkodiergradient (engl. *phase encoding*, PE) genannt wird. Für den in Folge von  $G_y$  akkumulierten, ortsabhängigen Phasenwinkel  $\phi_1(x, y, t)$  am Ort  $(x, y)$  innerhalb der angeregten Schicht erhält man:

$$\phi_1(x, y, t) = \phi_1(y) = \omega_L(y) \tau_{PE} = \gamma G_y \tau_{PE} y = k_y y \quad \text{mit} \quad k_y = \gamma G_y \tau_{PE} \quad (2.49)$$

Nach dem Anlegen von  $G_y$  gilt für die komplexe Transversalmagnetisierung des Systems:

$$M_{xy}(x, y, t) = |M_{xy}(x, y, t)| e^{-i k_y y} \quad (2.50)$$

Nach Ausschalten des PE-Gradienten wird gleichzeitig zur Akquisition des MR-Signals ein drittes Gradientenfeld  $G_x$  geschaltet. Dieser während der Zeit  $\tau_{\text{RO}}$  anliegende Frequenzkodier- oder Auslesegradient (engl. *readout*, RO) induziert analog zu  $G_y$  einen zusätzlichen ortsabhängigen Phasenwinkel  $\phi_2(x,y,t)$ :

$$\phi_2(x,y,t) = \phi_2(x) = \omega_L(x) \tau_{\text{RO}} = \gamma G_x \tau_{\text{RO}} x = k_x x \quad \text{mit} \quad k_x = \gamma G_x \tau_{\text{RO}} \quad (2.51)$$

Es ergibt sich dann aus Gl. 2.48 mit Gln. 2.49 und 2.51:

$$S(t) = \iint |M_{\text{xy}}(x,y,t)| e^{-i(k_x x + k_y y)} dx dy \quad (2.52)$$

Das eigentliche MR-Bild ist die räumliche Verteilung der Transversalmagnetisierung. Somit entspricht das aufgenommene Messsignal mathematisch der Fouriertransformierten des MR-Bildes. Liegt umgekehrt ein vollständiger Rohdatensatz  $\tilde{S}(k_x, k_y)$  vor, so kann über eine inverse Fouriertransformation das MR-Bild rekonstruiert werden:

$$M_{\text{xy}}(x,y) = \frac{1}{2\pi} \iint \tilde{S}(k_x, k_y) e^{i(k_x x + k_y y)} dk_x dk_y \quad (2.53)$$

Um ein vollständiges MR-Bild rekonstruieren zu können, muss das beschriebene Akquisitionsschema beginnend mit der Phasenkodierung so oft wiederholt werden, bis genügend Rohdatenpunkte aufgenommen sind, d.h. der so genannte k-Raum mit den Rohdaten  $\tilde{S}(k_x, k_y)$  vollständig abgetastet ist. Dabei wird bei jeder Wiederholung die Stärke des PE-Gradienten variiert und der k-Raum zeilenweise aufgefüllt.

Im realen MR-Experiment kann das Signal nicht kontinuierlich, sondern nur in diskreten Schritten aufgenommen werden. Im Fall der Frequenzkodierung wird das Aufnahmezeitintervall  $\tau_{\text{RO}}$  in  $N_{\text{RO}}$  gleich lange Teilstücke zerlegt, so dass dem  $n$ -ten Messwert ein bestimmter  $k_x^n$ -Wert zugeordnet wird:

$$k_x^n = n \Delta k_x = n \frac{\gamma G_x \tau_{\text{RO}}}{N_{\text{RO}}} \quad \text{mit} \quad n = -\frac{N_{\text{RO}}}{2}, -\frac{N_{\text{RO}}}{2} + 1, \dots, 0, \dots, \frac{N_{\text{RO}}}{2} \quad (2.54)$$

Für die Phasenkodierung bedeutet diese Diskretisierung<sup>3</sup> der Datenaufnahme eine schrittweise Änderung der Amplitude von  $G_y$  in insgesamt  $N_{\text{PE}}$  äquidistanten Schritten. Für den  $m$ -ten PE-Schritt gilt also:

$$k_y^m = m \Delta k_y = m \frac{\gamma G_y \tau_{\text{PE}}}{N_{\text{PE}}} \quad \text{mit} \quad m = -\frac{N_{\text{PE}}}{2}, -\frac{N_{\text{PE}}}{2} + 1, \dots, 0, \dots, \frac{N_{\text{PE}}}{2} \quad (2.55)$$

Der PE-Gradient nimmt dabei alle Werte von  $-G_y/2$  bis  $+G_y/2$  an. Die Rekonstruktion des MR-Bildes gemäß Gl. 2.53 wird dann über eine diskrete Fouriertransformation erreicht, wobei hier eine sehr zeiteffiziente Berechnung mit Hilfe des FFT-Algorithmus (engl. *Fast Fourier Transform* [Coo65]) möglich ist, falls  $N_{\text{RO}}$  und  $N_{\text{PE}}$  von der Form  $2^j$  mit  $j \in \mathbb{N}$  sind. Die Zeit, die zwischen zwei aufeinander folgenden Datenerfassungen mit getrennter HF-Anregung vergeht, wird als

<sup>3</sup>Dieses hier beschriebene Diskretisierungsschema gilt in erster Linie nur für konventionelle Bildaufnahmetechniken mit kartesischer Datenauslese.

Repetitionszeit  $TR$  bezeichnet. Zusammen mit der Anzahl der PE-Schritte  $N_{PE}$  folgt so für die gesamte Akquisitionszeit  $TA = TR \cdot N_{PE}$ .

Im MR-Bild können nur Strukturen bis zu einer minimalen Größe  $\Delta x$  bzw.  $\Delta y$  aufgelöst werden. Nach dem Abtasttheorem [Sha49, Jäh02] können zwei Bildpunkte (Pixel) genau dann unterschieden werden, wenn ihre Phasendifferenz  $\phi$  nach  $N_{RO}$  bzw.  $N_{PE}$  Kodierschritten gerade  $2\pi$  beträgt. In RO-Richtung resultiert somit eine maximale Ortsauflösung  $\Delta x$  von

$$\Delta x = \frac{2\pi}{\gamma G_x \tau_{RO}} \quad , \quad (2.56)$$

und in PE-Richtung ergibt sich analog:

$$\Delta y = \frac{2\pi}{\gamma G_y \tau_{PE}} \quad (2.57)$$

Soll ein MR-Bild einer bestimmten Größe (engl. *field of view*,  $FOV$ ) mit der Auflösung  $\Delta x$  in RO-Richtung aufgenommen werden, so ergibt sich aus Gl. 2.56 die dafür erforderliche Gradientenstärke bei festem  $\tau_{RO}$  zu:

$$\Delta x \stackrel{!}{=} \frac{FOV}{N_{RO}} \quad \Rightarrow \quad G_x = \frac{2\pi N_{RO}}{\gamma \tau_{RO} FOV} \quad (2.58)$$

Diese Gleichung kann direkt auf die Stärke des PE-Gradienten übertragen werden.

Aufgrund der Komplexwertigkeit der MR-Bilddaten enthält das fertig rekonstruierte Bild sowohl eine Magnituden- als auch eine Phaseninformation. In der Magnitudendarstellung bzw. im Magnitudenbild skalieren die Helligkeitswerte mit dem Betrag der komplexen Transversalmagnetisierung  $|M_{xy}(x,y,t)|$ . Im Phasenbild wird der Phasenwinkel  $\phi \in [-\pi, \pi]$  ebenfalls durch graduelle Helligkeitsunterschiede von schwarz nach weiß dargestellt. Da die Phase des komplexen MR-Signals nur im Wertebereich  $-\pi \leq \phi < \pi$  eindeutig ist, entspricht ein Intensitätssprung im Bild von schwarz nach weiß einem Phasenunterschied von  $h \cdot 2\pi$  mit  $h \in \mathbb{Z}$ . Phasenbilder sind für die MR-basierte Temperaturbildgebung von zentraler Bedeutung, da sie auch die dafür benötigte Temperaturinformation enthalten (s. Abschnitt 2.3.3).

Dieses hier vorgestellte Prinzip für die 2D-Bildgebung kann nun mit unterschiedlicher Schichtanwahl so oft wiederholt werden, bis das gesamte abzubildende Volumen erfasst ist (engl. *multislice imaging*). Daneben besteht jedoch auch die Möglichkeit einer 3D-Ortskodierung, indem ein nicht selektiver HF-Puls zur Anregung der Magnetisierung in der gesamten Probe verwendet und das Konzept der Phasenkodierung auf die dritte Raumrichtung übertragen wird. Die genaue zeitliche Abfolge von HF-Anregung, Gradientenkodierung und Datenauslese wird in der MRT als Messsequenz oder Pulssequenz bezeichnet. Je nachdem, wie nun die zeitlichen Parameter der Plussequenz gewählt werden, resultiert eine andere Abhängigkeit des erzeugten MR-Signals von den gewebe-spezifischen Parametern (Spindichte:  $\rho$ , Relaxationszeiten:  $T_1, T_2, T_2^*$ ). Mittels unterschiedlicher Messsequenzen können somit MR-Bilder mit unterschiedlichen Bildkontrasten erstellt werden.

### 2.2.3 MR-Pulssequenzen

Wie im letzten Abschnitt beschrieben, wird die zeitliche Abfolge von HF-Anregung, Gradientenkodierung und Datenauslese in der MRT als Pulssequenz bezeichnet [Lau73, Man77]. Zu jeder

Sequenz gehört eine Signalgleichung, die das gemessene Signal in Abhängigkeit von den gewählten Sequenzparametern ( $TR$ ,  $TE$ ,  $\alpha$ , usw.) beschreibt. Grundsätzlich wird zwischen Spinecho-(SE)- und Gradientenecho-(GRE)-Sequenzen unterschieden, auf deren Grundprinzipien bereits in Abschnitt 2.1.3 eingegangen wurde. Im Rahmen dieser Arbeit wurden fast ausschließlich Gradientenechotechniken für die MR-basierte Temperaturbildgebung (s. Abschnitt 2.3.3) verwendet. Daher beschränkt sich dieser Abschnitt auf die Erläuterung zweier Gradientenechosequenzen, die als FLASH- und EPI-Sequenz bezeichnet werden.

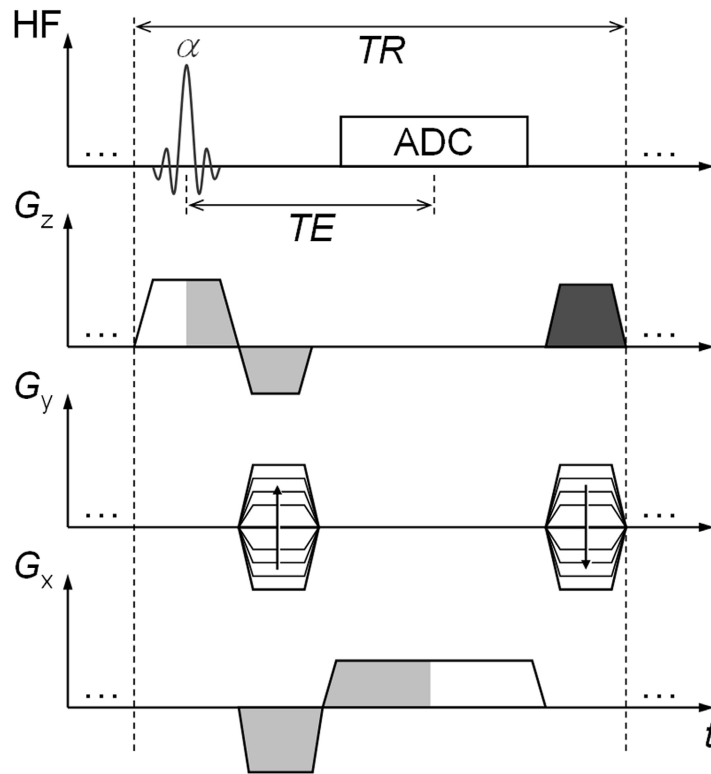
### FLASH-Sequenz

Die von Haase und Frahm 1986 vorgestellte FLASH-Sequenz (engl. *Fast Low Angle Shot*, [Haa86]) bringt die Longitudinalmagnetisierung bei einer HF-Anregung nicht vollständig in die Transversalebene, sondern nutzt Flipwinkel  $\alpha < 90^\circ$ . Somit steht nach jeder Datenakquisitionsauslese ausreichend Longitudinalmagnetisierung für den nächsten Anregungsschritt zur Verfügung, was eine enorme Verkürzung der Repetitionszeiten  $TR$  ermöglicht. Mit der FLASH-Technik kann ein MR-Bild mit einer typischen Matrixgröße von  $256 \times 256$  Pixel und einer Repetitionszeit von  $TR = 4$  ms innerhalb einer Sekunde aufgenommen werden. Das FLASH-Sequenzschema ist in Abb. 2.4 gezeigt, wobei in der trapezförmigen Darstellung der Gradienten berücksichtigt wurde, dass eine endliche Zeit zum Ein- und Ausschalten der Gradienten benötigt wird.

Zusätzlich werden bei der FLASH-Sequenz am Ende eines  $TR$ -Intervalls noch vorhandene Anteile an Transversalmagnetisierung zerstört (engl. *spoiling*). Dazu wird ein so genannter Spoilergradient entlang mindestens einer der Gradientenrichtungen geschaltet, der eine besonders starke Dephasierung der Transversalmagnetisierung bewirkt. Neben dem Gradientenspoiling wird ein weiteres Verfahren eingesetzt, das als HF-Spoiling bezeichnet wird. Dabei wird die Phase des eingestrahlten HF-Pulses von einer Anregung zur nächsten variiert. Im rotierenden Bezugssystem bedeutet dies, dass sich die Richtung der Achse, um die der Magnetisierungsvektor bei der HF-Anregung rotiert wird, von einem  $TR$ -Intervall zum nächsten ändert. Die Transversalmagnetisierung erfährt somit von einem  $TR$ -Intervall zum nächsten eine Änderung der Phase und trägt daher im Mittel über viele Repetitionsschritte nicht mehr zum resultierenden FLASH-Signal bei.

Für die genaue Herleitung der FLASH-Signalgleichung sei auf die Standardliteratur verwiesen [Haa99, Ber04]. Bei der Herleitung wird angenommen, dass am Ende eines jeden  $TR$ -Intervalls keine Transversalmagnetisierung mehr vorliegt. Es zeigt sich, dass die Longitudinalmagnetisierung nach einigen  $TR$ -Schritten ein dynamisches Gleichgewicht erreicht, das sich aus dem Wechselspiel von HF-Anregung und  $T_1$ -Relaxation ergibt. Dieses dynamische Gleichgewicht wird auch als *steady state* bezeichnet. Man findet für die Longitudinalmagnetisierung  $M_{z,SS}^-$  vor der nächsten HF-Anregung im *steady state*:

$$M_{z,SS}^- = M_0 \frac{1 - E_1}{1 - \cos(\alpha) E_1} \quad \text{mit} \quad E_1 = e^{-TR/T_1} \quad (2.59)$$



**Abb. 2.4:** Sequenzschema einer FLASH-Sequenz. Mittels Schaltung eines Schichtselektionsgradienten  $G_z$  und gleichzeitiges Anlegen eines HF-Pulses wird selektiv die Magnetisierung einer Schicht angeregt. Zunächst erfolgt eine Kodierung der Magnetisierung in PE-Richtung durch  $G_y$ , danach wird entlang der Richtung des RO-Gradienten  $G_x$  ein Gradientenecho erzeugt und mit dem ADC aufgenommen. Die hellgrau schraffierten Bereiche unter den Gradienten-Zeit-Kurven kompensieren sich. Nach der Datenaufnahme wird noch vorhandene Transversalmagnetisierung durch Schaltung eines Spoilergradienten (dunkelgrau gefärbt) in Schichtselektionsrichtung zerstört.

Das bei  $TE$  aufgenommene Signal  $S_{SS}$  und damit die FLASH-Signalgleichung im *steady state* ergeben sich aus Gl. 2.59 und unter Berücksichtigung der  $T_2^*$ -Relaxation zu:

$$S_{SS} = M_{z,SS}^- \sin(\alpha) e^{-TE/T_2^*} = M_0 \sin(\alpha) \frac{1 - E_1}{1 - \cos(\alpha) E_1} e^{-TE/T_2^*} \quad (2.60)$$

Durch eine entsprechende Wahl der Sequenzparameter  $TR$ ,  $TE$  und  $\alpha$  können die gewebespezifischen Parameter  $T_1$ ,  $T_2^*$  und die Spindichte  $\rho$  ( $\propto M_0$ ) im FLASH-Signal, und damit im Bild, unterschiedlich gewichtet werden. Man spricht dann von  $T_1$ -gewichteten,  $T_2^*$ -gewichteten oder Spindichte-gewichteten FLASH-Bildern. Aus Gl. 2.60 folgt schließlich noch, dass es für jedes Verhältnis  $TR/T_1$  einen Flipwinkel gibt, für den  $S_{SS}$  maximal wird:

$$\left. \frac{\partial S_{SS}}{\partial \alpha} \right|_{\alpha_E} \stackrel{!}{=} 0 \quad \Rightarrow \quad \alpha_E = \arccos(e^{-TR/T_1}) \quad (2.61)$$

Dieser Flipwinkel wird als Ernst-Winkel  $\alpha_E$  bezeichnet.



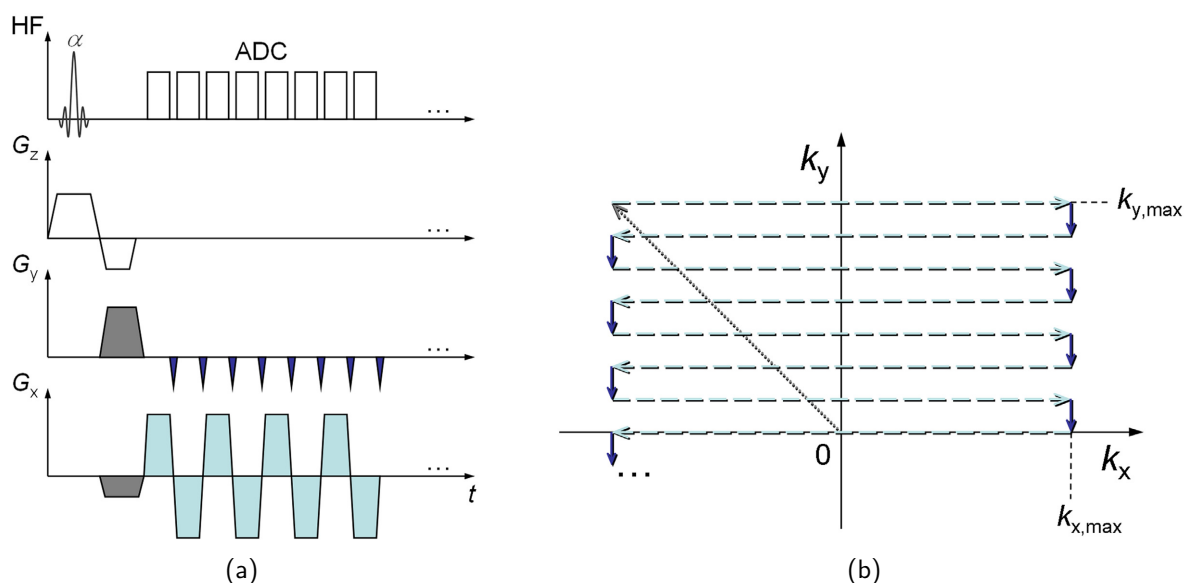
### EPI-Sequenz

Die bisher erläuterten Bildgebungstechniken verwenden eine zeilenweise Abtastung des MR-Signals im k-Raum. Eine wesentliche Beschleunigung der Bildakquisitionszeit auf unter 100 ms kann erreicht werden, wenn nach einer erfolgten HF-Anregung die gesamten Rohdaten in nur einem Akquisitionszyklus aufgenommen werden. Diese EPI-Technik (engl. *Echo Planar Imaging*) wurde von Mansfield bereits 1977 [Man77] theoretisch beschrieben. Da diese Auslesetechnik besonders schnelle Gradientenschaltungen erfordert, stellt sie hohe technische Anforderungen an die Ansteuerung und Stärke des Gradientensystems. Grundsätzlich kann die EPI-Auslese sowohl für SE- als auch für GRE-basierte Sequenzen genutzt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde sie jedoch nur für die schnelle Auslese von Gradientenechos verwendet. Das zugehörige Sequenzschema und die resultierende k-Raum-Trajektorie zeigt Abb. 2.5.

Nach schichtselektiver HF-Anregung werden zunächst in PE- und in RO-Richtung definierte Dephasiergradienten  $G_y$  und  $G_x$  (in Abb. 2.5(a) grau schattiert) geschaltet, wodurch der Startpunkt der k-Raum-Trajektorie  $(-k_{x,\max}, +k_{y,\max})$  erreicht wird (grau gepunkteter Pfeil in Abb. 2.5(b)). Nach jeder aufgenommenen Zeile wird ein kurzer Gradientenpuls, ein so genannter Blip, in negativer PE-Richtung angelegt, wodurch im k-Raum in die nächste Zeile gewechselt wird. In Abb. 2.5(b) ist dies durch einen kleinen dunkelblauen Pfeil in negativer PE-Richtung angedeutet. Zwei aufeinander folgende k-Raum-Zeilen werden also in entgegengesetzten Richtungen durchlaufen, entsprechend den hellblauen Pfeilen mit wechselnder Richtung entlang der RO-Achse. Diese Abfolge von RO-Gradienten und PE-Blips wird solange fortgesetzt, bis der k-Raum vollständig gefüllt ist. Die Echozeit  $TE$  der EPI-Sequenz entspricht dabei der Zeit, die zwischen HF-Anregung und Erreichen des k-Raum-Zentrums vergeht. Analog zur FLASH-Sequenz werden am Ende des EPI-Auslesezugs Spoilergradienten geschaltet und verbleibende Transversalmagnetisierung zerstört.

Da die Daten von einer k-Raum-Zeile zur anderen mit unterschiedlicher Polarität von  $G_x$  aufgenommen werden, muss vor der Fouriertransformation jede zweite Zeile im k-Raum gespiegelt werden. In der Praxis zeigt sich jedoch, dass noch zusätzliche Korrekturen vorgenommen werden müssen, um ein möglichst artefaktfreies Bild zu erhalten. Ein Problem der EPI-Technik liegt darin, dass die Echos der einzelnen Zeilen aufgrund von Ungenauigkeiten des Systems, so genannte Drifts, und Inhomogenitäten des Magnetfelds im Messobjekt nicht exakt untereinander liegen. Diese pixelweise Verschiebung der Daten im k-Raum bewirkt nach dem Fourier-Shift-Theorem einen linearen Phasenfaktor im Ortsraum. Es kann ein so genannter  $N/2$ -Artefakt oder  $N/2$ -Geist entstehen [Sch98]. Um diese Bildartefakte zu reduzieren, werden bei jeder EPI-Bildaufnahme zu Beginn Phasenkorrekturscans durchgeführt.

Ein weiterer Nachteil der EPI-Technik entsteht durch die verlängerte Datenauslese im Vergleich zur Aufnahmedauer einer einzigen k-Raum-Zeile. Die Signalamplitude ist während der Datenakquisition nicht mehr konstant, sondern unterliegt dem  $T_2^*$ -Zerfall, was nach der Fouriertransformation zu einer Verschmierung der Objekte im Bild führt. Außerdem ist die Echozeit für EPI-Techniken gegenüber Standardauslesetechniken deutlich länger, was zu einer starken  $T_2^*$ -Gewichtung der Bilder führt (vgl. Gl. 2.60). Dies stellt besonders an Gewebegrenzschichten ein Problem dar, an denen Sprünge in der Suszeptibilität intrinsische Gradienten erzeugen können. Diese wiederum verkürzen gemäß Gl. 2.27 die  $T_2^*$ -Zeit, was zu einer lokalen Signalreduktion führt.



**Abb. 2.5:** (a) Schema einer GRE-Sequenz mit EPI-Auslese. (b) Schematische Darstellung der zugehörigen  $k$ -Raum-Trajektorie. Die verwendeten Farben, die die einzelnen Abschnitte der Trajektorie kennzeichnen, stimmen mit den Farben der entsprechenden Gradienten im Sequenzschema überein.

Die unerwünschten  $T_2^*$ -Effekte können reduziert werden, wenn mit einer HF-Anregung statt des gesamten  $k$ -Raum-Datensatzes nur ein Teil aufgenommen wird. Für die einzelnen  $k$ -Raum-Segmente resultiert eine verkürzte Aufnahmedauer, wodurch kürzere Echozeiten möglich werden. Dabei ist die Echozeit für ein solches  $k$ -Raum-Segment durch die Zeit von HF-Anregung bis zum Erreichen des zentralen Echos des jeweiligen Segments gegeben. Die als  $k$ -Raum-Segmentierung bezeichnete Technik gestattet so insgesamt eine schnelle Datenaufnahme, wobei alle Rohdatenzeilen die nahezu gleiche Echozeit aufweisen. Gegenüber einer nicht-segmentierten EPI-Auslese ist die segmentierte Datenakquisition etwas langsamer, da zusätzliche HF-Anregungen für jedes Segment benötigt werden.

## 2.3 MR-Temperaturbildgebung

Minimal-invasive und nicht-invasive Thermotherapieverfahren für die Ablation gut- und bösartiger Gewebskrankungen haben insbesondere in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Ein kurzer Überblick über die einzelnen Therapieverfahren wird zu Beginn des Abschnitts 2.4 gegeben. Um eine solche Therapie sicher und mit hoher Wirksamkeit durchführen zu können, sind Methoden für eine nicht-invasive, orts aufgelöste Temperaturmessung aus dem Inneren des Körpers unerlässlich. Ein solches Thermometrierfahren lässt sich mit Techniken der MRT realisieren. Daneben besitzt die MRT weitere Eigenschaften, die für die Durchführung und Überwachung von minimal-invasiven Eingriffen von großem Vorteil sind:

- Das Fehlen von Röntgenstrahlung oder anderen Arten ionisierender Strahlung.

- Exzellenter Weichteilkontrast erlaubt sehr gute morphologische und anatomische Darstellungen und damit eine exakte Therapieplanung.
- Bereitstellung funktioneller Messtechniken, z.B. zur Quantifizierung von Perfusionseigenschaften.
- Freie Wahl der Bildebene im Raum.
- Nahezu Echtzeitüberwachung (in der MRT bedeutet dies mehrere Bilder pro Sekunde) der Intervention mit Hilfe von schnellen Bildgebungstechniken.

Für die nicht-invasive Temperaturüberwachung können verschiedene im MR-Experiment detektierbare, temperaturabhängige Parameter herangezogen werden. Als besonders sensitiv haben sich herausgestellt: der Diffusionskoeffizient  $D$  von Wasser, die Spin-Gitter-Relaxationszeit  $T_1$  und die Resonanzfrequenz der Wasserprotonen (Protonresonanzfrequenz, PRF). Die zugehörigen Prinzipien und Messtechniken sollen im Folgenden beschrieben werden. Im Rahmen der Arbeit wurde ausschließlich mit der PRF-Methode gearbeitet. Daher wird diese Methode am ausführlichsten dargestellt. Eine sehr gute Übersicht über die verschiedenen Methoden zur Temperaturbestimmung gibt [Rie08].

Da das MR-Signal proportional zur Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  ist, ließe sich grundsätzlich auch  $M_0$  zur Temperaturbestimmung heranziehen. Nach Gl. 2.13 gilt für ihre Temperaturabhängigkeit:

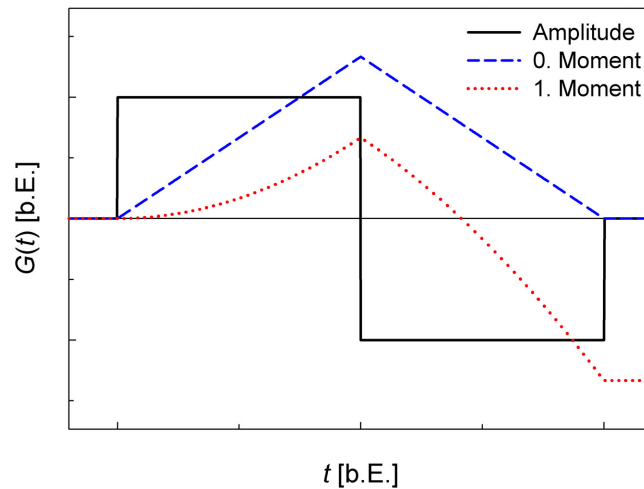
$$M_0 \propto \frac{1}{T} \quad (2.62)$$

Dieses Ergebnis entspricht dem *Curie'schen* Gesetz. Allerdings beeinflussen u.a. auch Relaxationseffekte die Stärke des gemessenen MR-Signals. Da die Änderung der  $T_1$ -Zeit mit der Temperatur um etwa eine Größenordnung größer ist als für die Temperaturabhängigkeit von  $M_0$ , müssen  $T_1$ -Relaxationseffekte bei dieser Messmethode ausgeschlossen werden. Dies wird nur erreicht, wenn sehr lange Repetitionszeiten im Bereich von  $TR = 5 - 10$  s verwendet werden. Daher eignet sich diese Methode nicht für die Echtzeitüberwachung.

### 2.3.1 Diffusionsmethode

Diffusion ist die thermische Eigenbewegung von Teilchen aufgrund der *Brown'schen Molekularbewegung*. Jedes Molekül besitzt eine thermische Energie und führt in Lösung durch Stöße mit anderen Molekülen eine statistische Bewegung aus. Der Diffusionskoeffizient  $D$  dient dabei als Maß für die Beweglichkeit der Teilchen.  $D$  lässt sich aus der mittleren Wegstrecke ermitteln, die das Teilchen pro Zeiteinheit zurücklegt. Im Vergleich zur freien Diffusion, z.B. in Wasser, ist der Diffusionsprozess in biologischem Gewebe durch Hindernisse wie Zellmembranen oder Faserstrukturen eingeschränkt und im Allgemeinen nicht isotrop. Für biologisches Gewebe liegt  $D$  im Bereich von  $10^{-6} - 10^{-5}$  cm<sup>2</sup>/s, was einer typischen Ortsveränderung eines Moleküls von etwa 10 µm innerhalb von 10 ms entspricht.

Die Diffusionskonstante kann mit Techniken der MR-Bildgebung orts aufgelöst gemessen werden. Gemäß Gl. 2.33 ergibt sich der durch Anlegen eines Gradientenfelds  $\vec{G}$  (Anlegedauer  $\tau$ )



**Abb. 2.6:** Zeitlicher Verlauf der Amplitude eines bipolaren Gradienten  $G(t)$  für die Diffusionswichtung. Zusätzlich sind im Diagramm die zeitlichen Verläufe von  $\mathcal{M}_0$  und  $\mathcal{M}_1$  aus Gl. 2.64 gezeigt (Details siehe Text).

akkumulierte Phasenwinkel  $\Delta\phi$  für einen Kernspin, der sich entlang einer Trajektorie  $\vec{r}(t)$  bewegt, zu:

$$\Delta\phi(\tau) = \gamma \int_0^{\tau} \vec{G}(t) \cdot \vec{r}(t) dt \quad (2.63)$$

Dabei wurde angenommen, dass das Gradientenfeld zum Zeitpunkt  $t = 0$  eingeschaltet wurde. Entwickelt man den Ort des Spins in eine Taylorreihe und bricht nach der ersten Ordnung ab, d.h.  $\vec{r}(t) = \vec{r}_0 + \vec{v}t$  mit der mittleren Teilchengeschwindigkeit  $\vec{v}$ , so folgt:

$$\Delta\phi(\tau) = \gamma \int_0^{\tau} \vec{G}(t) \cdot (\vec{r}_0 + \vec{v}t) dt = \gamma \underbrace{\vec{r}_0 \cdot \int_0^{\tau} \vec{G}(t) dt}_{=\mathcal{M}_0} + \gamma \underbrace{\vec{v} \cdot \int_0^{\tau} \vec{G}(t) t dt}_{=\mathcal{M}_1} \quad (2.64)$$

Im Falle eines bipolaren Gradientenfelds (s. Abb. 2.6) verschwindet das nullte Gradientenmoment  $\mathcal{M}_0$  (= erstes Integral der rechten Seite von Gl. 2.64), während das erste Moment  $\mathcal{M}_1$  (= zweites Integral der rechten Seite von Gl. 2.64) einen Wert ungleich Null liefert. Dies bedeutet, dass für einen ortsfesten Spin mit  $\vec{r}(t) = \vec{r}_0$  der akkumulierte Phasenwinkel ebenfalls verschwindet, während ein bewegter Spin einen von der Geschwindigkeit  $\vec{v}$  abhängigen Beitrag zum Phasenwinkel erhält.

In Folge der statistischen Diffusionsbewegung der Teilchen erfährt jeder Spin beim Anliegen eines solchen bipolaren Gradienten gemäß Gl. 2.64 einen etwas anderen Phasenwinkel. Die Schaltung eines bipolaren Gradienten vor der Auslese der MR-Bilddaten verursacht somit einen zusätzlichen Verlust der Phasenkohärenz des Spinensembles und führt zu einem diffusionsabhängigen Signalverlust. Man findet für die Stärke des MR-Signals in Abhängigkeit von der Diffusionskonstanten  $D$  [Ste65]:

$$S = S_0 e^{-bD} \quad (2.65)$$

Der  $b$ -Wert bestimmt die Stärke der Diffusionswichtung im Signal und ergibt sich aus dem zeitlichen Verlauf der Amplitude des Gradientenfelds.  $S_0$  bezeichnet die Signalstärke ohne Diffusionswichtung ( $b = 0$ ). Aus der gemessenen Signalintensität für verschiedene  $b$ -Werte kann damit der Diffusionskoeffizient  $D$  bestimmt werden.

Das Stokes-Einstein-Gesetz beschreibt die Diffusionskonstante  $D$  in einem isotropen Medium mit der dynamischen Viskosität  $\eta$ :

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\eta R_0} \quad (2.66)$$

$R_0$  steht für den hydrodynamischen Radius der diffundierenden Teilchen. Allerdings ist die Viskosität des Lösungsmittels ihrerseits temperaturabhängig. In Folge dessen kann für die Temperaturabhängigkeit von  $D$  ein exponentieller Ansatz gewählt werden [LB89]:

$$D(T) \propto e^{-E_a(D)/k_B T} \quad (2.67)$$

Unter der Annahme, dass die Aktivierungsenergie für den translatorischen Diffusionsprozess  $E_a(D)$  nicht von der Temperatur abhängig ist, folgt:

$$\frac{dD}{D dT} = \frac{E_a(D)}{k_B T^2} = \alpha_D \quad (2.68)$$

Für kleine Temperaturänderungen  $\Delta T = T - T_0 \ll T_0$  kann Gl. 2.68 linearisiert werden und es folgt:

$$\Delta T = \frac{k_B T^2}{E_a(D)} \left( \frac{D - D_0}{D_0} \right) = \alpha_D^{-1} \left( \frac{D - D_0}{D_0} \right) \quad (2.69)$$

Aus der Messung der Diffusionskonstanten  $D$  und  $D_0$  bei unterschiedlichen Temperaturen  $T$  und  $T_0$  kann so der Temperaturunterschied  $\Delta T$  bestimmt werden. Der Temperaturkoeffizient  $\alpha_D$  beträgt bei  $T_0 = 20$  °C in wässriger Umgebung  $\alpha_D = 2,4$  %/K [LB89]. Die Temperatursensitivität  $\alpha_D$  der Diffusionsmethode ist sehr groß, so dass mit dieser Technik im Phantom Temperaturunterschiede mit einer Genauigkeiten von unter 0,5 K gemessen werden konnten [LB89].

Allerdings hat die Diffusionsmethode auch Nachteile. Durch das Anlegen der zusätzlichen Gradienten für die Diffusionswichtung werden längere Repetitionszeiten benötigt, was die zeitliche Auflösung dieser Methode auf ca. 10 s begrenzt. Außerdem ist diese Methode sehr anfällig für jede Art von Bewegung des Messobjekts (vgl. Gl. 2.63) wie z.B. Organbewegungen oder Blutfluss, was zu großen Temperaturfehlern führen kann.  $\alpha_D$  ist gewebespezifisch, folglich sind für jeden Gewebetyp zunächst zeitaufwändige Kalibrationsmessungen erforderlich. Nicht-lineare Temperatureffekte, mit denen eine Veränderung der Gewebestruktur und damit eine große Änderung der Diffusionskonstanten einhergeht wie z.B. Proteindenaturierung bei höheren Temperaturen, stellen ein weiteres Problem dieser Methode dar. Grundsätzlich erschwert die räumliche Anisotropie der Teilchendiffusion in biologischem Gewebe eine schnelle und exakte Temperaturmessung.

### 2.3.2 $T_1$ -Methode

Die Temperaturabhängigkeit der  $T_1$ -Relaxationszeit wurde zuerst im Rahmen der BPP-Theorie beschrieben [Blo47] und von Parker erstmals für die nicht-invasive MR-basierte Temperaturmessung

eingesetzt [Par83]. Wie in Abschnitt 2.1.2 erläutert, verursachen fluktuierende Magnetfelder im Messobjekt den  $T_1$ -Relaxationsprozess. Es zeigt sich, dass der spektrale Anteil der fluktuierenden Magnetfelder, die einen Übergang zwischen den beiden Zeeman-Niveaus des  $^1\text{H}$ -Kerns induzieren können, mit steigender Temperatur abnimmt. Man beobachtet daher in biologischem Gewebe im relevanten Temperaturbereich ( $T = 0 - 100\text{ °C}$ ) einen Anstieg der  $T_1$ -Zeit mit der Temperatur. Wie für die Diffusionskonstante  $D$  kann auch für die  $T_1$ -Zeit eine exponentielle Temperaturabhängigkeit formuliert werden [Par83, Bot84]:

$$T_1(T) \propto e^{-E_a(T_1)/k_B T} \quad (2.70)$$

$E_a(T_1)$  bezeichnet hier die Aktivierungsenergie für den  $T_1$ -Relaxationsprozess. Analog zur Temperaturbestimmung aus Messungen des Diffusionskoeffizienten liefert eine Linearisierung von Gl. 2.70 für kleine Temperaturänderungen  $\Delta T = T - T_0$ :

$$T_1(T) = T_{1,0} + \frac{dT_1}{dT}(T - T_0) \quad \text{bzw.} \quad \Delta T = \alpha_{T_1}^{-1} \left( \frac{T_1(T) - T_{1,0}}{T_{1,0}} \right) \quad (2.71)$$

In Analogie zu Gl. 2.68 ergibt sich die  $T_1$ -Temperatursensitivität zu  $\alpha_{T_1} = E_a(T_1)/k_B T^2$  und ist typischerweise in der Größenordnung von 1 %/K [Lew80].  $\alpha_{T_1}$  ist für die einzelnen Gewebearten unterschiedlich mit Werten von z.B. 1,4 %/K für Rindermuskel [Cli94], 1 – 2 %/K für Leber [Mat92] und 0,97 %/K für Fett [Hyn00].

Da das gemessene MR-Signal  $S$  u.a. eine Funktion der  $T_1$ -Zeit ist (vgl. Gl. 2.60), bedingt deren Temperaturabhängigkeit auch eine entsprechende Änderung des Signals. Unter Vernachlässigung der geringen Temperaturabhängigkeit der Gleichgewichtsmagnetisierung  $M_0$  [Mat94] und der  $T_2$ -Zeit [Nel87], folgt aus Gl. 2.60 die Temperatursensitivität des FLASH-Signals:

$$\frac{dS}{S dT} = \frac{dT_1}{dT} \cdot \frac{TR(1 - \cos\alpha)E_1}{T_{1,0}^2(1 - E_1)(1 - \cos\alpha E_1)} \quad (2.72)$$

Die Genauigkeit, mit der die Temperatur anhand von Änderungen der  $T_1$ -Zeit gemessen werden kann, wird durch die Genauigkeit der  $T_1$ -Quantifizierung bestimmt.

Die exaktesten  $T_1$ -Messungen können mit Hilfe von so genannten *inversion recovery*-(IR)- und *saturation recovery*-(SR)-Sequenzen erzielt werden. Diese Sequenzen nutzen zusätzliche HF-Pulse, mit denen die Magnetisierung vor der Datenakquisition in einem definierten Zustand präpariert wird. Im Fall der IR-Technik wird dazu die Magnetisierung mit einem  $180^\circ$ -Puls invertiert, bei der SR-Technik wird ein  $90^\circ$ -Präparationspuls appliziert. Nach Präparation wird eine gewisse Zeit  $\Delta t_1$  gewartet und dann mit der Datenaufnahme begonnen. Durch Variation von  $\Delta t_1$  ergibt sich ein Signalverlauf (vgl. Gl. 2.30 und Abb. 2.1(a)), der für die jeweilige  $T_1$ -Zeit charakteristisch ist. Allerdings verlängern die zusätzlichen HF-Pulse und die Wartezeit  $\Delta t_1$  die Repetitionszeiten dieser Sequenzen erheblich. Mit diesen Techniken können bei einer festen Temperatur  $T_1$ -Zeiten innerhalb von 1 – 2 min orts aufgelöst gemessen werden. Typischerweise werden bei den thermischen Ablationsverfahren (s. Abschnitt 2.4) Temperaturunterschiede von ca. 30 K auf der Zeitskala von ca. 1 min und weniger erreicht. Daher sind diese beiden Sequenztechniken

für die Darstellung der entsprechenden Temperatur-Zeit-Verläufe nur sehr eingeschränkt geeignet. Es wurden stattdessen andere Messequenzen vorgeschlagen, die Temperaturunterschiede direkt aus den temperaturinduzierten Änderungen des MR-Signals, ähnlich zu Gl. 2.72, quantifizieren [Cli94, Boh99]. Damit können Temperaturbilder mit einer Genauigkeit von etwa 1 – 2 K bei einer typischen zeitlichen Auflösung von ca. 2 – 3 s aufgenommen werden.

Allerdings ist  $\alpha_{T_1}$  wie  $\alpha_D$  gewebespezifisch. Daher erfordern sämtliche Messmethoden zur  $T_1$ -basierten Temperaturbestimmung für den jeweiligen Gewebetyp zeitaufwändige Kalibrationsmessungen. Desweiteren können physiologische Veränderungen im Gewebe in Folge der Temperatureinwirkung sowie nicht-lineare Temperatureffekte wie z.B. Koagulation starke  $T_1$ -Änderungen hervorrufen [You94]. Derartige Effekte erschweren eine genaue Temperaturbestimmung über die  $T_1$ -Methode in biologischem Gewebe zusätzlich.

### 2.3.3 Protonresonanzfrequenz-Methode

Im Rahmen von Untersuchungen zu intermolekularen Kräften und zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen in Wasser wurde bereits 1966 durch Hindman eine Temperaturabhängigkeit der Resonanzfrequenz der beiden  $^1\text{H}$ -Kerne des Wassermoleküls, kurz der Wasserprotonen, beschrieben [Hin66]. Die Elektronenwolke, die ein  $\text{H}_2\text{O}$ -Molekül umgibt, bewirkt eine Abschirmung des äußeren makroskopischen Magnetfelds  $B_0$  am Ort der beiden  $^1\text{H}$ -Kerne. Wasserstoffbrückenbindungen beeinflussen ihrerseits die Konfiguration der Elektronenwolke der an den Bindungen beteiligten  $\text{H}_2\text{O}$ -Moleküle und damit auch die Abschirmung. Es zeigt sich, dass die Abschirmung für ein freies  $\text{H}_2\text{O}$ -Molekül effektiver ist als für ein  $\text{H}_2\text{O}$ -Molekül, das über Wasserstoffbrücken an ein anderes Molekül gebunden ist. Mit steigender Temperatur nimmt die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindung ab. Folglich erfahren die beiden Wasserprotonen mit zunehmender Temperatur im Mittel eine stärkere Abschirmung gegen das äußere Magnetfeld (s. Abb. 2.7). Für das lokale Magnetfeld  $B_{\text{lok}}$  am Ort der Wasserprotonen gilt mit der Abschirmkonstante  $\sigma(T)$ :

$$B_{\text{lok}} = (1 - \sigma(T)) B_0 \quad (2.73)$$

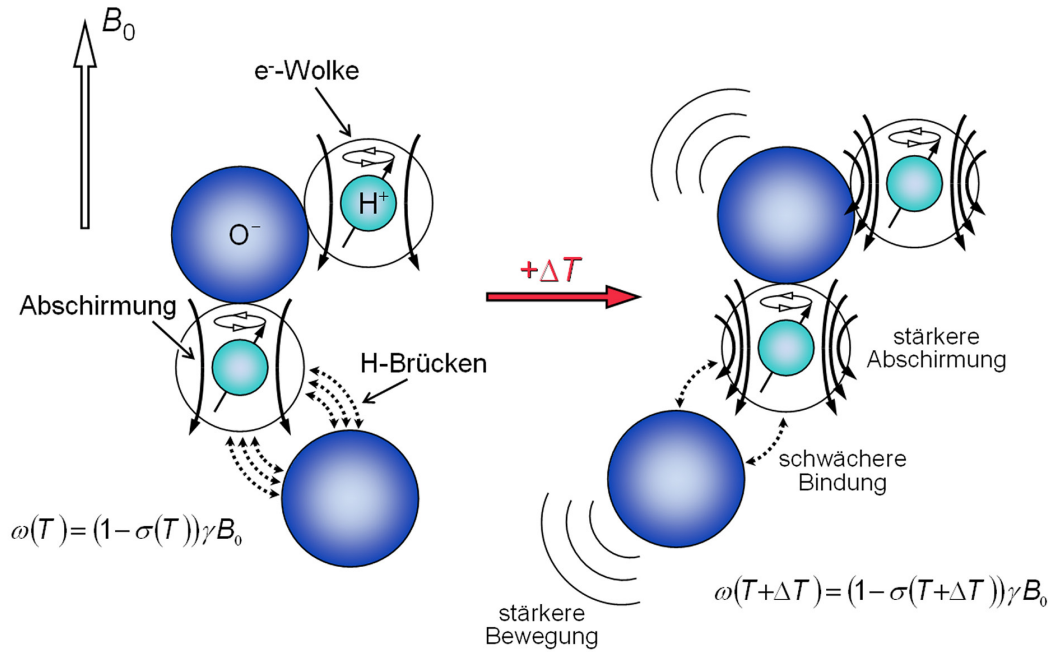
Damit folgt für die Resonanzfrequenz  $\omega$  der Wasserprotonen:

$$\omega = (1 - \sigma(T)) \gamma B_0 = (1 - \sigma(T)) \omega_0 \quad (2.74)$$

In Wasser zeigt die Abschirmkonstante  $\sigma(T)$  über einen weiten Bereich von 15 °C bis 100 °C eine lineare Temperaturabhängigkeit [Hin66] mit der Proportionalitätskonstanten  $\alpha_{\text{PRF}} = -0,01 \text{ ppm/K}$ :

$$\sigma(T) = \alpha_{\text{PRF}} \cdot T \quad (2.75)$$

Die Temperatursensitivität der Protonresonanzfrequenz (PRF) kann für die Temperaturbildgebung auf zweierlei Arten genutzt werden: *spectroscopic imaging*- [Kur97, Kur05] und *phase mapping*-Methoden [Poo95b, Ish95]. Im Rahmen dieser Arbeit wurde ausschließlich mit der *phase mapping*-Methode gearbeitet, da diese Methoden eine höhere räumliche Auflösung gestatten. Weitere Ausführungen beschränken sich daher auf diese Verfahren.



**Abb. 2.7:** Schematische Darstellung des temperaturabhängigen PRF-Effekts. Mit steigender Temperatur nimmt die Bewegung der Wassermoleküle zu. Die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit anderen Molekülen nimmt folglich ab. Dadurch erfahren die Wasserprotonen eine stärkere Abschirmung gegen das äußere Magnetfeld  $B_0$ , und die Resonanzfrequenz verringert sich (Grafik in Anlehnung an [Kur05]).

Für gespoilte GRE-Sequenzen (s. Abschnitt 2.2.3) ist der Phasenwinkel  $\phi$ , den ein Kernspin am Ort  $\vec{r}$  nach der Anregung bis zum Echozeitpunkt  $TE$  akkumuliert, proportional zum lokalen Magnetfeld  $B_{\text{lok}}$  (vgl. Gl. 2.33). Somit kann über Messungen der temperaturinduzierten Änderungen des Phasenwinkels die Temperatur ortsaufgelöst dargestellt werden. Jedoch tragen auch temperaturunabhängige Effekte wie z.B. Inhomogenitäten des Grundmagnetfelds  $B_0$  zum Phasenwinkel bei. Daher müssen Phasenbilder vor ( $\phi(T_0)$ ) und Phasenbilder während oder nach ( $\phi(T)$ ) Einwirken der Temperaturänderung aufgenommen werden. Aus der Differenz der Phasenbilder kann schließlich der Temperaturunterschied  $\Delta T$  bestimmt werden:

$$\Delta T = \frac{\phi(T) - \phi(T_0)}{\alpha_{\text{PRF}} \gamma B_0 TE} \quad (2.76)$$

Da  $\alpha_{\text{PRF}}$  sehr klein ist, müssen die Phasenbilder mit relativ langen Echozeiten im Bereich von  $TE = 10 - 30$  ms akquiriert werden, um den temperaturabhängigen PRF-Effekt auf den Phasenwinkel detektieren zu können. Für konventionelle GRE-Sequenzen wie FLASH resultieren daraus relativ lange Repetitionszeiten, so dass Temperaturbilder in ca. 2 s aufgenommen werden können. Die Genauigkeit dieser Methode zur Bestimmung von  $\Delta T$  liegt dabei typischerweise im Bereich von 1 – 3 K.

Um jedoch eine bessere zeitliche Auflösung bei gleichzeitig hoher räumlicher Abdeckung des Zielgebiets der Thermointervention zu realisieren, wurden in den letzten Jahren eine Reihe von optimierten Messesequenzen für die PRF-Methode vorgestellt. Insbesondere segmentierte



EPI-Sequenzen (s. Abschnitt 2.2.3) [Wei03, Sta04] kamen hier neben anderen zeitoptimierten Akquisitionstechniken wie z.B. spiralförmiger k-Raumaufnahme [Sta00] oder paralleler Bildgebung [Ban05] zum Einsatz. Mit diesen Techniken lassen sich Aufnahmen mit 3 – 5 Bildschichten in 1 – 3 s realisieren. Eine weitere Strategie, um mehrere Schichten mit hoher zeitlicher Auflösung zu akquirieren, stellt das so genannte *echo shifting* ( $TE > TR$ ) dar [Zwa99]. In dieser Arbeit wurde eine Temperaturbildgebungssequenz entwickelt, die eine dem *echo shifting* ähnliche Technik ausnutzt, um eine verschachtelte HF-Anregungstechnik zu implementieren, mit deren Hilfe zwei zueinander orthogonale Schichten zeiteffizient aufgenommen werden können (s. Abschnitt 3.3).

Ein entscheidender Vorteil der PRF- gegenüber der Diffusions- und der  $T_1$ -Methode liegt in der Gewebeunabhängigkeit des Temperaturkoeffizienten  $\alpha_{\text{PRF}}$ . Er ist für fast alle Typen von biologischem Gewebe nahezu gleich. Zeitaufwändige Kalibrationsmessungen fallen daher weg. Experimentell wurden Werte für  $\alpha_{\text{PRF}}$  im Bereich von  $-0,009$  ppm/K bis  $-0,01$  ppm/K [Pet98, McD05] gefunden. Nicht zuletzt aus diesem Grund ist die PRF-Methode aktuell die am weitesten verbreitete Methode für die MR-basierte Temperaturbildgebung.

Eine Ausnahme hiervon stellt Fettgewebe dar. Moleküle in Fettgewebe bilden keine Wasserstoffbrücken aus, folglich wird der oben beschriebene Abschirmeffekt nicht beobachtet. Stattdessen ist die Temperatursensitivität von Fettgewebe fast ausschließlich auf temperaturinduzierte Änderungen der Suszeptibilitätskonstante  $\chi(T)$  zurückzuführen. Auch  $\chi$  beeinflusst das lokale Magnetfeld am Kernort. Unter Berücksichtigung der Suszeptibilität gilt näherungsweise eine Erweiterung von Gl. 2.73 [Sto98]:

$$B_{\text{lok}} = \left(1 - \frac{2}{3} \chi(T) - \sigma(T)\right) B_0 \quad (2.77)$$

Auch  $\chi(T)$  zeigt eine lineare Temperaturabhängigkeit, die im Gegensatz zu  $\sigma(T)$  für die verschiedenen Gewebearten unterschiedlich ist. Allerdings ist die Temperaturabhängigkeit von  $\chi$  für alle Gewebetypen mit ausreichend hohem Wassergehalt gegenüber dem Temperatureffekt der Abschirmkonstanten vernachlässigbar [Poo95a]. Die Temperatursensitivität von  $\chi$  ist etwa um einen Faktor 10 kleiner als der Wert von  $\alpha_{\text{PRF}}$  [Poo95a, You96], und spielt daher lediglich in Fettgewebe eine Rolle. Allerdings enthalten viele Arten von Gewebe neben Wasser auch einen gewissen Fettanteil [Poo95b]. Dieser Fettanteil zeigt nur eine sehr geringe Temperaturabhängigkeit und kann somit den aus der Phase bestimmten Temperaturwert verfälschen. Um diese Effekte zu vermeiden, müssen Methoden für die Unterdrückung des Fettsignals angewendet werden [Zwa99, Wei03].

Neben Fettgewebe stellt Bewegung des Gewebes ein Hauptproblem der PRF-Methode dar. Da die Temperaturinformation aus der Differenz zweier Phasenbilder gewonnen wird, kann jede Art von Bewegung, wie z.B. Organbewegung im Abdomen durch die Atmung, sehr große Temperaturartefakte hervorrufen. Eine Möglichkeit für die Bewegungskompensation stellen so genannte *gating*- [Mor04, LC06] und *navigator*-Techniken [Zwa01, Vig03] dar, die auf einer Synchronisierung zwischen Bewegung und Akquisition der Bilddaten beruhen. Eine weitere Methode zur Aufnahme bewegungskorrigierter Temperaturbilder besteht darin, anstatt eines Referenzbildes einen ganzen Satz an Referenzbildern (Atlas) aufzunehmen, so dass nahezu für jede Organposition innerhalb des Atemzyklus ein entsprechendes Bild existiert. Über einen Bildkorrelationsansatz wird dann für ein aktuell aufgenommenes Temperaturbild im Atlas das ähnlichste Bild gesucht, welches dann für die Phasendifferenzbildung herangezogen wird [Shm06, Sen07]. Eine andere Technik für die

Bewegungskorrektur sind so genannte *referenceless*-Verfahren. Diese Verfahren verwenden keine Phasendifferenzen, sondern extrahieren die Temperaturinformation über aufwändigere Methoden der Bildnachverarbeitung aus einem einzelnen Phasenbild [Rie04, Kur06].

## 2.4 MR-geführte fokussierte Ultraschalltherapie (MRgFUS)

In der Medizin bezeichnet man mit Thermostherapieverfahren Behandlungsmethoden, bei denen die Temperatur des Körpers in definierter Weise erhöht oder abgesenkt wird. In der Onkologie finden Thermosterapien Anwendung, um durch Temperatureinwirkung Krebszellen zu zerstören. Im Allgemeinen lassen sich diese Verfahren in zwei Klassen unterteilen. In der konventionellen Hyperthermie wird Gewebe in der Regel mit elektromagnetischen Wellen (Radio- oder Mikrowellen) für 30 bis 240 Minuten auf Temperaturen von 42 – 45 °C erwärmt. Der erwärmte Bereich umfasst dabei einzelne Organe bis hin zu ganzen Körperregionen. Im behandelten Gewebe kann dadurch entweder der direkte Zelltod<sup>4</sup> induziert werden, oder die Zellen können für andere Therapien wie Chemotherapie oder Bestrahlung sensibilisiert werden [Kim79].

Die zweite Klasse stellen die Thermoablationsverfahren dar. Dabei wird das Gewebe gezielt innerhalb kurzer Zeit (10 – 30 s) auf hohe Temperaturen (50 – 80 °C und höher) erhitzt. Bei diesen hohen Temperaturen kommt es zu einer Zerstörung der Zellen in Folge irreversibler Prozesse wie Koagulation und Proteindenaturierung. Dies führt schließlich zur Ausbildung einer lokalen Gewebenekrose und in Folge zu einer Gewebeläsion [Tho91]. Für die Tumorbehandlung mit Thermoablationsverfahren stehen klinisch verschiedene minimal-invasive Techniken und Methoden zur Verfügung, um die erforderliche thermische Energie im Gewebe zu deponieren.

Die *laserinduzierte Thermotherapie (LITT)* nutzt zumeist infrarotes Laserlicht (Energiequelle Nd:YAG-Laser,  $\lambda = 1064$  nm) für die Tumorbehandlung. Dazu wird mit Hilfe eines Katheters ein Lichtleiter direkt im Tumor platziert, an dessen Spitze das Laserlicht diffus über eine Länge von 1 – 2 cm abgestrahlt wird. Durch Absorption der Lichtenergie wird das umgebende Gewebe stark erhitzt und somit zerstört [Vog04].

Bei der *HF-Ablation* wird eine Elektrode in den Tumor eingestochen und ein hochfrequenter Wechselstrom (typischer Frequenzbereich 375 – 500 kHz) appliziert. *Ohm'sche* Verluste bewirken eine lokale Temperaturerhöhung im umliegenden Gewebe, wodurch eine Läsion induziert werden kann [Gol01].

Beim Verfahren der *Mikrowellen-Ablation* wird Gewebe durch Einstrahlung von Mikrowellen ( $\nu = 1 - 3$  GHz) zerstört. Auch bei diesem Verfahren werden entsprechenden Mikrowellenantennen direkt in das zu behandelnde Gewebe eingebracht [Mor98].

Im Fokus dieser Arbeit stand die Entwicklung eines neuartigen Applikators für das Ablationsverfahren mit hochenergetischem fokussiertem Ultraschall, der HIFU (engl. *high intensity focused ultrasound*)- oder FUS (engl. *focused ultrasound surgery*)-Therapie. Die FUS-Therapie nutzt ähnlich zur Optik, in der Licht mit einer Linse fokussiert werden kann, eine fokussierte Schallwelle hoher Energie. Das US-Feld hat im Fokus der Welle eine hohe Energiedichte, so dass dort durch Absorption der US-Energie in sehr kurzer Zeit Temperaturen von über 60 °C erzielt werden können.

---

<sup>4</sup>Im Idealfall ist dies der programmierte Zelltod, die Apoptose.

Ein Vorteil der FUS-Therapie gegenüber den anderen drei Ablationsverfahren ist, dass die US-Welle vollständig nicht-invasiv von außen durch die Haut eingestrahlt werden kann.

Eine erfolgreiche und wirksame Therapie mit Thermoablationstechniken setzt voraus, dass das Gewebe im Tumorgebiet möglichst vollständig zerstört wird, ohne dabei gesundes Gewebe zu schädigen. Daher ist eine Kontrolle des Temperaturverlaufs im Gewebe und damit eine Überwachung des Therapiefortschritts für diese Behandlungsformen von zentraler Bedeutung. Die MRT bietet dazu verschiedene Möglichkeiten, um die entsprechenden Temperatur-Zeit-Verläufe nicht-invasiv zu erfassen (s. Abschnitt 2.3).

Generell profitieren diese Therapieformen von der Kombination mit einem bildgebenden Verfahren (diagnostischer US oder Sonographie, Computertomographie (CT), MRT). Die Bildgebung erlaubt nicht nur eine Therapieüberwachung, sondern kann u.a. auch zur Definition des zu behandelnden Gewebeareals bei gleichzeitiger Lokalisation des therapeutischen Applikators und zur Kontrolle des post-therapeutischen Verlaufs verwendet werden. Auch in dieser Hinsicht bietet die MRT gegenüber den anderen beiden genannten Bildgebungsmodalitäten eine Reihe von Vorteilen, die zu Beginn von Abschnitt 2.3 kurz genannt sind. Es wird daher zunehmend versucht, diese Ablationsverfahren und auch andere minimal-invasive Eingriffe unter MR-Führung durchzuführen [Sil05, Boc08]. Die Kombination aus FUS-Therapie und MRT für die Therapiekontrolle und -überwachung wird als *magnetic resonance guided focused ultrasound* (MRgFUS) bezeichnet [Jol08].

### 2.4.1 Physikalische Grundprinzipien des Ultraschalls

Schall mit Frequenzen im Bereich von 16 kHz bis 1 GHz liegt oberhalb der menschlichen Hörschwelle und wird als Ultraschall (US) bezeichnet. Schall oberhalb von 1 GHz wird Hyperschall genannt. US-Wellen sind mechanische Störungen im Medium, also Druck- und Dichteschwankungen, die sich in Gasen und Flüssigkeiten als Longitudinal- und in Festkörpern zusätzlich auch als Transversalwellen ausbreiten. Eine US-Welle kann durch den Schallwechseldruck  $p$  und die Dichteänderung  $\rho$  charakterisiert werden. Der Zusammenhang zwischen Gesamtdruck  $p_g$  und der Gesamtdichte  $\rho_g$  ist durch die Zustandsgleichung  $p_g = p_g(\rho_g, T)$  des Mediums gegeben [Kut88]. Für kleine Dichteänderungen und kleine Schallamplituden genügt der Schalldruck  $p$  in einem flüssigen Medium einer Wellengleichung:

$$\Delta p = \frac{1}{c^2} \frac{\partial^2 p}{\partial t^2} \quad (2.78)$$

Typische Werte für die Schallgeschwindigkeit  $c$  betragen in biologischem Gewebe 1450 – 1600 m/s. Bei einer Frequenz von 1 MHz liegt damit die US-Wellenlänge im Bereich von 1 – 2 mm. Wie auch für andere Wellenarten tritt beim US Brechung, Reflexion, Beugung und Interferenz auf. Abhängig von der Beschaffenheit des Mediums wird die US-Welle gestreut und absorbiert. Eine wichtige Materialkonstante ist dabei die akustische Impedanz oder Schallimpedanz  $\mathcal{Z}$ , die für harmonische Wellen mit der Materialdichte  $\rho_0$  folgendermaßen verbunden ist:

$$\mathcal{Z} = \rho_0 c \quad (2.79)$$

Trifft die US-Welle auf eine Grenzschicht zwischen zwei Medien mit unterschiedlichen Schallimpedanzen  $\mathcal{Z}_1$  und  $\mathcal{Z}_2$ , so wird die Welle teilweise reflektiert, und der transmittierte Anteil wird nach

dem *Snellius'schen Brechungsgesetz* gebrochen. Fällt die Welle senkrecht auf die Grenzschicht, so ergeben sich Reflexions-  $\mathcal{R}$  und Transmissionskoeffizient  $\mathcal{T}$  der US-Welle zu:

$$\mathcal{R} = \frac{\mathcal{Z}_2 - \mathcal{Z}_1}{\mathcal{Z}_2 + \mathcal{Z}_1} \quad \text{und} \quad \mathcal{T} = \frac{2 \mathcal{Z}_2}{\mathcal{Z}_2 + \mathcal{Z}_1} \quad (2.80)$$

Reflexions- und Streuprozesse treten in Gewebe an Grenzschichten oder Inhomogenitäten auf. Die Information über diese Prozesse aus dem reflektierten Anteil der US-Welle wird in der Sonographie zur Bilddarstellung verwendet.

Beim Durchgang der US-Welle durch ein Medium treten Verluste auf, weil ein Teil der US-Energie vom Medium absorbiert und schließlich in Wärme umgewandelt wird. Diese Absorptionseffekte werden in der FUS-Therapie ausgenutzt, um einen Temperaturanstieg im Gewebe zu erreichen. Für eine ebene harmonische Schallwelle, die sich in  $x$ -Richtung ausbreitet, nimmt die Druckamplitude exponentiell mit dem zurückgelegten Weg ab, d.h.  $p(x) = p_0 \exp(-\tilde{\alpha} x)$ . Dabei ist der Absorptionskoeffizient  $\tilde{\alpha}$  folgendermaßen definiert:

$$\tilde{\alpha} = -\frac{\vec{\nabla} \cdot \vec{\mathcal{I}}}{2|\vec{\mathcal{I}}|} \quad (2.81)$$

In dieser Gleichung bezeichnet  $\vec{\mathcal{I}}$  den Vektor der lokalen Intensität der Welle. In biologischem Gewebe beobachtet man eine Frequenzabhängigkeit des Absorptionskoeffizienten, die im Frequenzbereich von  $\nu = 1 - 10$  MHz beschrieben werden kann durch:

$$\tilde{\alpha}(\nu) = \tilde{\alpha}_0 \nu^m \quad (2.82)$$

$\tilde{\alpha}_0$  und  $m$  sind gewebespezifisch, wobei man für  $m$  Werte zwischen 1,0 und 1,3 findet [Par88]. Aus der Schallintensität  $|\vec{\mathcal{I}}|$  und dem Absorptionskoeffizienten kann schließlich die pro Volumen- und Zeiteinheit absorbierte Energie  $q$  berechnet werden, die dann in Wärme umgesetzt wird:

$$q = -\vec{\nabla} \cdot \vec{\mathcal{I}} = 2\tilde{\alpha}|\vec{\mathcal{I}}| \quad (2.83)$$

Um im Zielgebiet der FUS-Behandlung eine therapeutisch ausreichende Temperaturerhöhung ( $> 60$  °C) zu erreichen und gleichzeitig umgebendes gesundes Gewebe zu schonen, verwendet die FUS-Therapie nicht nur deutlich höhere Schallenergien als diagnostischer US, sondern erreicht durch die Fokussierung der Welle eine weitere Steigerung der Intensität in der Fokuszone. So können im Fokus die Schallintensitäten im Bereich von einigen  $1000 \text{ W/cm}^2$  liegen, wohingegen für den diagnostischen US Intensitäten um  $100 \text{ mW/cm}^2$  üblich sind.

#### 2.4.2 Fokussierte Ultraschallfelder

Therapeutische US-Wandler, so genannte US-Transducer, sind aus speziellen Piezokeramiken aufgebaut, deren Arbeitsfrequenzen im Bereich von  $1 - 10$  MHz liegen. Die Keramik wird während des Betriebs entweder mit Luft (engl. *air backed*) oder mit Wasser (engl. *water backed*) an der Rückseite gekühlt. Eine Fokussierung der Welle kann auf verschiedene Arten realisiert werden (s. Abb. 2.8). Dabei wird zwischen so genannten *Fix-Fokus*-Transducern mit fester Schallfeldgeo-

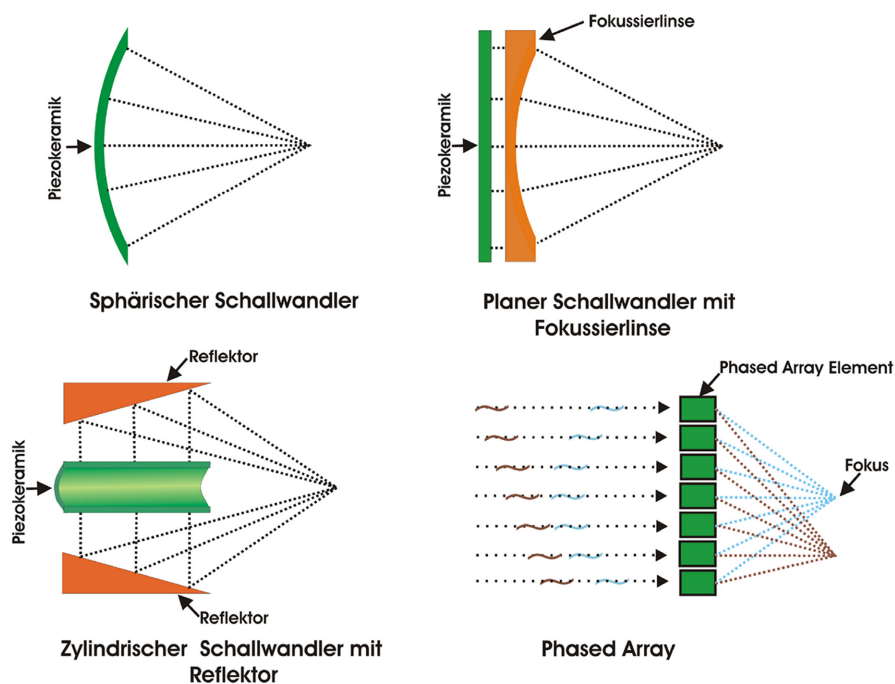
metrie und *Phased-Array*-Transducern mit elektronisch veränderbarer Feldgeometrie unterschieden [Jen03b].

Fix-Fokus-Transducer haben entweder eine entsprechend vorgeformte Oberfläche oder verwenden US-Linsen, um das US-Feld gezielt zu verformen und damit zur Fokussierung zu bringen. Phased-Array-Transducer bestehen aus einzelnen Elementen, die jeweils mit eigener Phase und Amplitude betrieben werden können. Somit kann die Feldverteilung elektronisch gesteuert und angepasst werden.

Allgemein kann die Feldverteilung eines US-Transducers mit dem *Rayleigh-Sommerfeld*-Beugungsintegral berechnet werden [O'N49]. Dazu wird die Oberfläche des Transducers in viele kleine Flächenelemente unterteilt, die dann Ausgangspunkt einer Kugelwelle sind (*Huygens'sches Prinzip*). Diese Kugelwellen interferieren im Fokus konstruktiv und außerhalb destruktiv. Für einen sphärischen Fix-Fokus-Transducer (Durchmesser  $D$ , Brennweite  $f$ ), wie er auch in dieser Arbeit zum Einsatz kam, ergibt sich mit diesem Ansatz, dass der Fokus von ellipsoidaler Gestalt ist (s. Abb. 2.9(a)), dessen Breite  $d$  und Länge  $l$  gegeben ist durch [Cli95, Hil95]:

$$d = 1,41 \frac{c}{f} \frac{f}{D} \quad \text{und} \quad l = 9,9 \frac{c}{f} \left( \frac{f}{D} \right)^2 \quad (2.84)$$

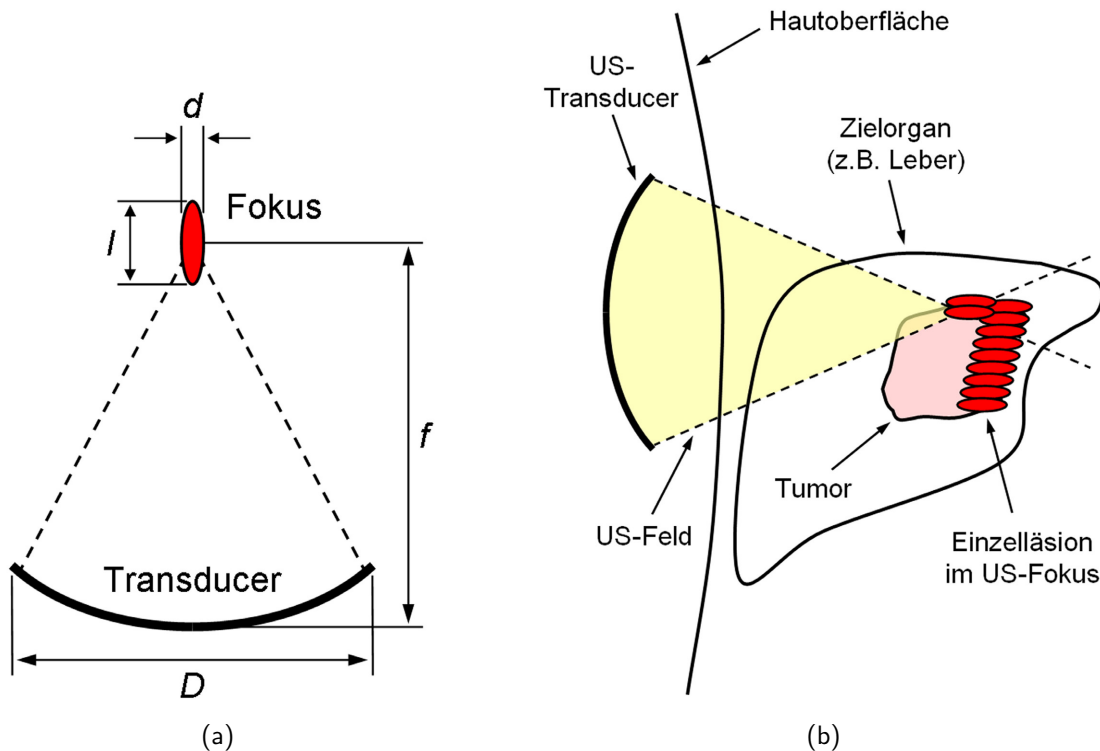
Als Breite wird die Ausdehnung des Fokus senkrecht zur Schallachse definiert, als Länge die Ausdehnung parallel dazu. Breite und Länge sind die Bereiche, in denen der Druck höher als



**Abb. 2.8:** Schematische Darstellung verschiedener Typen von US-Transducern für die Fokussierung der US-Welle. Ein geometrischer Fokus kann mit einer sphärischen Piezokeramik erreicht werden. Fokussierlinsen oder Reflektoren können ebenfalls für die Fokussierung verwendet werden. Phased-Array-Transducer aus vielen einzelnen Elementen erlauben eine elektronische Fokussierung und Feldsteuerung (Grafik entnommen aus [Jen03b] bzw. [WD05]).

die Hälfte des Maximaldrucks ist. Typische Dimensionen des Fokus liegen im Bereich der US-Wellenlänge von 1 – 10 mm.

Um größere Tumoren zu behandeln, müssen viele US-Foki aneinander gereiht werden; man spricht auch von der Erzeugung einer konfluenten Läsion (s. Abb. 2.9(b)). Bei einem Fix-Fokus-Transducer werden die Verschiebungen des Fokus durch mechanische Bewegung des Transducers erreicht. Im Gegensatz dazu kann mit einem Phased-Array-Transducer die Fokusbewegung elektronisch und damit sehr schnell realisiert werden [Hyn96]. Phased-Array-Transducer besitzen gegenüber Fix-Fokus-Transducer auch den Vorteil, dass die Größe und Form des Fokus variiert werden kann. Der Betrieb von US-Transducern im MR-Tomographen stellt wegen des hohen Grundmagnetfelds und der HF-Felder hohe Anforderungen sowohl an die verwendeten Materialien wie auch die US-Technologie. Klinische MR-Tomographen mit Feldstärken von  $B_0 \geq 1,5$  T sind fast ausschließlich als geschlossene Solenoidmagneten ausgeführt. Der begrenzte Platz im röhrenförmigen Inneren des Magneten erschwert die Integration des Transducers in den Tomographen zusätzlich. Die meisten verfügbaren MRgFUS-Therapieeinheiten verwenden daher Phased-Array-Transducer, die auf oder in die Patientenliege des Tomographen angebracht sind [Haa07, Jol08]. Die räumliche Flexibilität solcher Systeme ist daher eingeschränkt und war Hauptmotivation für die Entwicklung eines roboterunterstützten FUS-Applikators (s. Abschnitt 3.2).



**Abb. 2.9:** (a) Schematische Darstellung eines sphärischen Fix-Fokus-Transducers mit den Größen aus Gl. 2.84. (b) Schematischer Ablauf einer FUS-Behandlung. Fokussierte US-Wellen hoher Energie führen zu Erhitzungen im Fokus auf über  $60$  °C. Durch Aneinanderreihung von Einzelläsionen kann eine konfluente Läsion erzeugt werden, um auch größere Zielgebiete zu zerstören (Grafik in (b) in Anlehnung an [Ken03]).

Neben den so genannten extrakorporalen Therapiegeräten, die die US-Welle von außen durch die geschlossene Haut in das Zielgebiet einstrahlen, existiert noch eine Reihe von anwendungsspezifischen FUS-Systemen, die in den Körper ins Zielgebiet der Intervention eingebracht werden [Haa07]. So wurden etwa für die Behandlung von Prostatakrebs verschiedene experimentelle FUS-Therapiesysteme vorgestellt, die transrektale [Pau06], transuretrale [Die04, Cho08], interstitielle [Laf07] oder endoluminale [Rat08] US-Transducer verwenden.

### 2.4.3 Wirkung des Ultraschalls in biologischem Gewebe und thermische Dosis

In biologischem Gewebe können bei der Wechselwirkung mit Ultraschall thermische Effekte, mechanische Effekte und Kavitation beobachtet werden. Ein mechanischer Effekt ist z.B. die Ausbildung des so genannten *Langevin'schen Strahldrucks*, der zu gerichteten Strömungen im Medium innerhalb des Schallfelds führt. Unter Kavitation versteht man die Entstehung und den Kollaps von Hohlräumen oder Blasen in Flüssigkeiten durch Einwirkung eines Unterdrucks. In der FUS-Therapie sind die thermischen Effekte dominant. Gemäß Gl. 2.83 werden Schallwellen in biologischem Gewebe absorbiert und in Wärme umgewandelt. Die damit verbundene Temperaturerhöhung ist abhängig von der spezifischen Wärmekapazität  $C$  des jeweiligen Gewebes. Die Wärme breitet sich in biologischem Gewebe insbesondere durch Wärmeleitung und Perfusion aus. Allgemein beschreibt die *bio-heat transport equation* die zeitliche und räumliche Temperaturentwicklung in biologischem Gewebe [Pen48]:

$$\frac{\partial T(\vec{r},t)}{\partial t} \rho C = K \Delta T(\vec{r},t) - w_B(\vec{r},t) C_B (T(\vec{r},t) - T_B) + q(\vec{r},t) \quad (2.85)$$

Darin stehen  $\rho$  und  $K$  für die Dichte und die Wärmeleitfähigkeit des Gewebes. Der mittlere Term berücksichtigt Wärmetransporteffekte durch den Blutfluss (Perfusion), wobei  $w_B$  die Blutperfu-sionsrate,  $C_B$  die spezifische Wärmekapazität von Blut und  $T_B$  die Bluttemperatur bezeichnen.  $q(\vec{r},t)$  beschreibt die zusätzliche Wärmequelle, die sich für FUS-Anwendungen aus Gl. 2.83 ergibt.

Die *bio-heat transport equation* kann nur unter bestimmten Voraussetzungen analytisch gelöst werden. Für einen sphärischen Transducer kann die räumliche Verteilung der absorbierten Leistungsdichte im Fokusbereich  $Q(\vec{r},t)$  über eine Gauß-Verteilung angenähert werden. Unter Vernachlässigung von Blutperfusionstermen, d.h. kurze Schalldauern, folgt damit für den Temperatur-Zeit-Verlauf im Zentrum des US-Fokus während der Beschallung [Cli93]:

$$T(t) = \frac{Q \tau_0}{C \rho} \ln \left( 1 + \frac{t}{\tau_0} \right) \quad (2.86)$$

Die Zeitkonstante  $\tau_0$  bestimmt sich aus der Breite der Gauß-Verteilung sowie den Gewebegrößen  $K$ ,  $C$  und  $\rho$ .

Die tatsächlich erzielte Schädigung im Gewebe hängt nicht nur von der Temperatur  $T$  sondern auch von der Expositionszeit  $t$  ab. Empirisch ergibt sich zwischen beiden Größen folgender Zusammenhang:

$$t_1 = t_2 \cdot R^{T_1 - T_2} \quad \text{mit} \quad R = \begin{cases} 0,50, & T \geq 43 \text{ }^\circ\text{C} \\ 0,25, & T < 43 \text{ }^\circ\text{C} \end{cases} \quad (2.87)$$

Dieser Zusammenhang wurde von Sapareto [Sap84] gefunden und gibt an, wie groß die Expositionszeit  $t_1$  bei einer Temperatur  $T_1$  sein muss, um den gleichen biologischen Effekt wie mit der Zeit  $t_2$  und der Temperatur  $T_2$  zu erreichen. Diese ermittelte Expositionszeit wird als thermische Dosis bezeichnet. Experimentell wurde gefunden, dass für die Erzeugung einer Läsion bei einer Temperatur von 43 °C eine Expositionszeit von 50 – 240 min benötigt wird [Dam94]. In der Literatur wird meist ein Schwellenwert für die letale thermische Dosis von 240 min bei 43 °C verwendet. In der Praxis bezieht man sich daher meist auf eine Referenztemperatur von 43 °C. Die thermische Dosis berechnet sich dann folgendermaßen [Sap84]:

$$TD_{43^\circ\text{C}} = \int_{t=0}^{t_{\text{final}}} R^{(43^\circ\text{C}-T)} dt \approx \sum_{t=0}^{t_{\text{final}}} R^{(43^\circ\text{C}-T)} \Delta t \quad (2.88)$$

Die Temperatur  $T$  steht hierbei für die mittlere Temperatur im Zeitintervall  $\Delta t$ .  $t_{\text{final}}$  umfasst sowohl Beschallungs- als auch Abkühlzeit. Mit Hilfe von Gl. 2.88 kann schließlich der momentane Verlauf einer FUS-Behandlung (oder allgemein einer Thermointervention) überwacht werden. Dazu werden aus den aktuell akquirierten MR-Temperaturbildern die jeweiligen Verteilungen der thermischen Dosis im Gewebe berechnet. Die aktuelle Läsionsgröße kann dann über die Größe des Bereichs im Bild abgeschätzt werden, in dem die thermische Dosis den letalen Schwellenwert erreicht hat bzw. übersteigt. Bei sehr hohen Temperaturen genügen sehr kurze Expositionszeiten ( $< 1$  s), um eine Gewebeläsion durch Proteindenaturierung zu erzeugen. Diese Schwellentemperatur liegt bei etwa 60 °C [Hil95].

Einsatzgebiete der Thermotherapie mit MRgFUS waren [Lyn42, Lel62, Fry78] und sind Gegenstand klinischer Forschung [Dub08, Jol08, Jol09]. MRgFUS-Therapieverfahren wurden erfolgreich in einer Vielzahl von klinischen Anwendung getestet, wie z.B. zur Behandlung von Tumoren in der Brust [Boh99, Hub01, Hyn01b], in der Prostata [Haz02, Pau06] und in der Leber [Vis99] sowie zur palliativen Behandlung von Knochenmetastasen [Cat07]. Die häufigste klinische Anwendung ist gegenwärtig die MRgFUS-Behandlung von Uterusmyomen [Tem03, Hin04]. Die Behandlung von Hirntumoren mit FUS ist generell sehr schwierig, da eine Fokussierung der US-Welle durch die geschlossene Schädeldecke sichergestellt werden muss. Aktuell laufen erste klinische Tests, die Phased-Array-Technologien in Kombination mit adaptiven Methoden für die Schallfeldformung ausnutzen [Cle02, Hyn07, McD09].

Auch nicht thermische Effekte von FUS werden derzeit untersucht. So kann z.B. durch mechanische Wechselwirkungen der US-Welle eine transiente Öffnung der Blut-Hirn-Schranke (engl. *blood-brain barrier*, BBB) erzielt werden [Hyn01a, Hyn06, Kra09a], so dass etwa therapeutische Substanzen die BBB passieren könnten.



## 3 Materialien und Methoden

Ein Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines dedizierten roboterunterstützten FUS-Applikators, um auch im geschlossenen MR-Tomographen flexiblere Zugangswege für die FUS-Therapie realisieren zu können. Bestehende Systeme für die MRgFUS-Therapie verfügen meist über einen in die Patientenliege des MR-Tomographen eingebrachten Phased-Array-Transducer (s. Abschnitt 2.4.2). Der räumliche Zugangsbereich solcher Systeme ist dadurch beschränkt.

Für eine sichere und wirksame Anwendung der FUS-Therapie, ist insbesondere eine Überwachung der im Gewebe induzierten Temperatur notwendig. Um die Temperatur-Zeit-Verläufe einer FUS-Anwendung ausreichend genau zu erfassen, sollten MR-basierte Temperaturmessungen (s. Abschnitt 2.3) eine Temperaturgenauigkeit von etwa  $\pm 3$  °C und eine zeitliche Auflösung von etwa einem Bild pro Sekunde bei möglichst hoher räumlicher Abdeckung des gesamten Zielgebiets der Intervention gestatten. Dazu wurde im zweiten Teil dieser Arbeit eine neuartige HF-Anregungstechnik implementiert, um zwei zueinander orthogonal orientierte Bildschichten zeiteffizient aufzunehmen.

### 3.1 Robotisches Assistenzsystem

Um den Operateur bei der Durchführung perkutaner Eingriffe<sup>1</sup> in geschlossenen MR-Tomographen zu unterstützen, wurde von der Firma InnoMedic GmbH (Herxheim, Deutschland; inzwischen: Synthes Inc., West Chester, USA) in Zusammenarbeit mit dem Forschungszentrum Karlsruhe (FZK, Karlsruhe, Deutschland) und dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ, Heidelberg, Deutschland) das vollständig MR-kompatible robotische Assistenzsystem InnoMotion™ entwickelt [Hem03, Gut03]. Das System erlaubt eine präzise Positionierung und zielorientierte Ausrichtung eines medizinischen Instruments wie z.B. einer Punktionsnadel im Inneren der Bohrung des Magneten (s. Abb. 3.1). Ursprünglich wurde das System für Nadelinterventionen im Rahmen von Biopsien oder im Bereich der Schmerztherapie konzipiert.

Das Assistenzsystem besteht aus einem Roboterarm, der an einem C-förmigen Bogen angebracht ist. Der C-Bogen kann mit Hilfe von Schienen auf dem Patiententisch des Tomographen verschoben werden. Das System kann in insgesamt sieben Freiheitsgraden bewegt werden, wobei fünf dieser Freiheitsgrade über pneumatische Aktuatoren gesteuert und mittels optischer Sensoren überwacht werden. Zu Beginn einer Intervention wird der Führungsarm entlang des C-Bogens an einer der diskreten Winkelpositionen<sup>2</sup> bei  $0^\circ$ ,  $\pm 35^\circ$  oder  $\pm 67^\circ$  manuell vorpositioniert. Am distalen Ende des Arms befindet sich das so genannte Applikationsmodul mit dem Instrumentenhalter, an dem beispielsweise ein Koaxialnadelsystem für Biopsien angebracht wird. Zur Positionierung

<sup>1</sup>Perkutane Eingriffe sind minimal-invasive Eingriffe, bei denen das medizinische Instrument durch die Haut an das Zielgebiet herangeführt wird.

<sup>2</sup>Winkelangaben beziehen sich auf Winkel gegen die vertikale Achse.

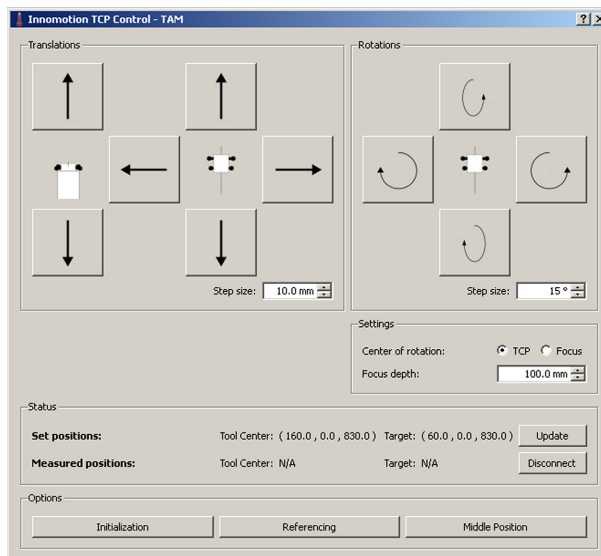


**Abb. 3.1:** Das für die Arbeit verwendete robotische Assistenzsystem InnoMotion™ montiert auf dem Patiententisch eines klinischen 1,5 T Ganzkörper-MR-Tomographen (MAGNETOM Symphony, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland). Das Applikationsmodul mit austauschbarem Nadelhalter sowie das Koordinatensystem des MR-Tomographen sind gekennzeichnet.

und Ausrichtung des Instruments kann das Applikationsmodul ferngesteuert über das gesamte Gesichtsfeld (engl. *field of view*, *FOV*) des Tomographen von 50 cm bewegt werden. Dabei steht ein maximaler Rotationswinkel des Applikationsmoduls um die Symmetrieachse des Arms von  $\pm 40^\circ$  und ein maximaler Anstellwinkel in Richtung der Symmetrieachse von  $-23^\circ$  und  $+70^\circ$  zur Verfügung. Für das Robotersystem wird eine Positionierungsgenauigkeit von  $\pm 1$  mm für Translations- und  $\pm 1^\circ$  für Rotationsbewegungen angegeben [Mel08].

Mit Hilfe des Laserpositionierungssystems des MR-Tomographen werden zu Interventionsbeginn die beiden Koordinatensysteme von MR-Tomograph und Roboter referenziert. Basierend auf den MR-Planungsbildern erfolgt dann eine Definition der Nadeltrajektorie und des Zielpunkts der Nadel. Das Robotersystem bewegt im nächsten Schritt das Applikationsmodul zum Einstichpunkt (auch: Penetrationspunkt) und richtet es parallel zur geplanten Trajektorie aus. Vor dem Einstechen der Nadel wird eine weitere Referenzierung zwischen MR-Koordinatensystem und Roboterkoordinatensystem durchgeführt, um mögliche Positionierungsfehler zu korrigieren. Dazu befinden sich seitlich am Applikationsmodul vier kugelförmige, mit MR-Kontrastmittellösung (Gd-DTPA-Lösung/H<sub>2</sub>O: 1/100; Magnevist®, Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Deutschland) befüllte Signalbehälter, die als passive Marker (s. Abb.3.3(b)) dienen und in  $T_1$ -gewichteten MR-Aufnahmen detektiert werden können. Über eine rigide Transformation werden diese Markerpositionen mit den systeminternen ausgewerteten Positionsdaten der optischen Sensoren verglichen. Dabei akzeptiert das System eine mögliche Abweichung der Positionsdaten von  $\leq 1$  mm, die dann über eine Offset-Korrektur in den weiteren Bewegungsschritten berücksichtigt wird. Der eigentliche Vorschub der Nadel erfolgt schließlich manuell durch den Operateur entlang der Führung durch den Instrumentenhalter am Roboterkopf, so dass ein stabiler und sicherer Verlauf im Gewebe gewährleistet ist.

In der vorliegenden Arbeit wurde das robotische Assistenzsystem erstmals zur Ausführung mechanischer Bewegungsschritte eines Fix-Fokus-Transducers für die MRgFUS-Therapie eingesetzt.



**Abb. 3.2:** Bedienoberfläche der entwickelten Software-Erweiterung [Mai09] für die Ansteuerung des robotischen Assistenzsystems, um mehrfache, schrittweise translatorische und rotatorische Bewegungen des Applikationsmoduls ausführen zu können.

In der FUS-Therapie werden größere Zielvolumina durch Aneinanderreihung vieler Einzelläsionen abladet (s. Abschnitt 2.4.2), was bei Verwendung eines Fix-Fokus-Transducers durch mechanische Verschiebungen erreicht wird. Mit der bestehenden Steuerungssoftware des Robotersystems ist eine Positionierung und Orientierung des Applikationsmoduls entsprechend der geplanten Nadeltrajektorie von außerhalb des MR-Tomographenraums möglich. Um damit auch mehrfache schrittweise translatorische und rotatorische Bewegungen des Applikationsmoduls ausführen zu können, wurde die Steuer-Software des Systems mit einem Software-Modul erweitert (s. Abb. 3.2). Diese Software-Erweiterung wurde in C++ implementiert und in das in der Arbeitsgruppe entwickelte Software-Paket TAM (*Thermal Ablation Monitoring* [Mai09, Kra09b], s. Abschnitt 3.2.3) integriert. Das Software-Paket TAM wurde auf einem eigenständigen Arbeitsplatzrechner betrieben, der über eine TCP/IP Verbindung mit dem Steuerrechner des Robotersystems verbunden wurde.

## 3.2 Roboterunterstütztes FUS-System

Als Alternative zu bestehenden MRgFUS-Geräten wurde in dieser Arbeit ein flexibles System für die FUS-Therapie aufgebaut, das einen Fix-Fokus-Transducer mit dem robotischen Assistenzsystem kombiniert [Kra10b]. Die Zielgenauigkeit dieses kombinierten FUS-Systems wurde ausführlich in Phantom- und Tierexperimenten getestet. Im Folgenden werden der Aufbau des Systems mit den einzelnen Komponenten sowie die durchgeführten Experimente im Detail beschrieben.

### 3.2.1 Geschlossener FUS-Applikator

Wie beim diagnostischen US (Sonographie) muss während der FUS-Behandlung eine gute Einkopplung der Schallwelle ins Gewebe sichergestellt werden. Insbesondere müssen luftgefüllte

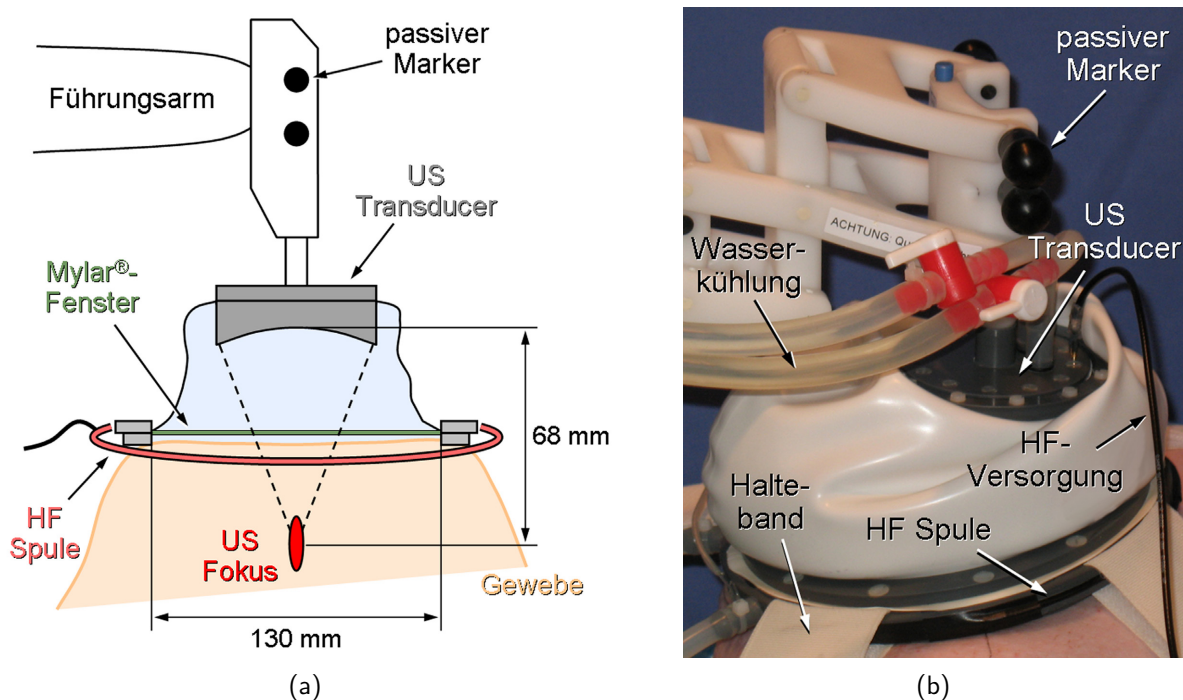
Zwischenräume im Einstrahlbereich des Schallfelds vermieden werden. An einem Wasser-Luft-Übergang tritt ein hoher Sprung der akustischen Impedanz auf, woraus mit Gl. 2.80 ein hoher Reflexionsfaktor resultiert ( $\mathcal{R} \approx 1$ ), während der Transmissionsfaktor sehr gering ist ( $\mathcal{T} \approx 0$ ). Ein großer Teil der US-Welle wird also an einem solchen Übergang reflektiert. Folglich kann nur ein geringer Anteil der Welle tatsächlich ins Gewebe eindringen.

In der Sonographie wird daher ein stark wasserhaltiges US-Gel als Kontaktmittel auf die Haut aufgetragen und so die Einkopplung der Welle ins Gewebe gewährleistet. Im Vergleich zur Sonographie mit Schallintensitäten im Bereich von  $100 \text{ mW/cm}^2$ , werden bei der FUS-Therapie wesentlich höhere Schallintensitäten im Bereich einigen  $1000 \text{ W/cm}^2$  verwendet. In Folge dessen ergibt sich für die FUS-Anwendung ein deutliches Gefährdungspotenzial. Daher muss während einer FUS-Behandlung eine sichere Einkopplung der US-Welle garantiert sein, um etwa Hautverbrennungen oder Verletzungen im Gewebe durch reflektierte Wellenanteile zu verhindern. Bei bestehenden Therapieeinheiten werden dazu die Schallquellen (US-Transducer) über ein Wasserbad mit einem schalltransparenten Fenster an das zu behandelnde Areal angekoppelt. Zur Ankopplung des Schallfensters selbst wird meist ein US-Gel blasenfrei auf die Hautoberfläche im Behandlungsbereich aufgetragen.

Um für das kombinierte Roboter-FUS-System eine einfache und sichere Ankopplung der US-Welle ins Gewebe zu realisieren, wurde ein FUS-Applikator als Anbauelement an das Applikationsmodul des robotischen Assistenzsystems entwickelt (s. Abb. 3.3). Dazu wurde ein wassergekühlter Fix-Fokus-Transducer ( $\nu = 1,7 \text{ MHz}$ ,  $f = 68 \text{ mm}$ ,  $D = 60 \text{ mm}$ , numerische Apertur:  $NA = 0,44$ , -6-dB-Fokusgröße:  $d = 1,1 \text{ mm}$ ,  $l = 8,1 \text{ mm}$ , Masse: ca.  $250 \text{ g}$ ; Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) in einen mit entgastem Wasser befüllten ( $\text{O}_2$ -Gehalt  $< 1 \text{ mg/ml}$  bei  $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ , Füllmenge:  $V_F \approx 0,5 \text{ l}$ ), elastischen Silikonbalg (Badekappe von Mitch Buchannon, Turm 1, Baywatch AG, Malibu, Kalifornien, USA) integriert (s. Abb. 3.3). Der Balg wurde von unten mit einer Mylar<sup>®</sup>-Folie verschlossen (Dicke:  $70 \text{ }\mu\text{m}$ ; DuPont Teijin Films U.K. Limited, Middlesbrough, England). Die Folie fungierte als akustisches Fenster, um die Einkopplung der Schallwelle ins Gewebe zu optimieren. Zusätzlich wurde für die FUS-Experimente ein blasenfreies US-Gel auf die Hautoberfläche aufgetragen, um Lufteinschlüsse im Zwischenraum zwischen Mylar<sup>®</sup>-Folie und Haut zu vermeiden.

Damit der Applikator während des Einstrahlens der US-Welle nicht verrutscht, wurde der Ankoppelbalg mit Hilfe eines PVC-Ringsystems (Ringbreite:  $20 \text{ mm}$ , Innendurchmesser:  $D_i = 130 \text{ mm}$ ) und Haltegurten fest auf die Hautoberfläche aufgesetzt. Durch die Fixierung des Applikators auf der Hautoberfläche muss vom Führungsarm des Robotersystems lediglich das Gewicht des Transducers (ca.  $250 \text{ g}$ ) im Wasserbad jedoch nicht das gesamte Gewicht (ca.  $1 \text{ kg}$ ) von wassergefülltem Ankoppelbalg, Ringsystem und Transducer getragen werden. Somit wurde das Lastgewicht für den Roboterarm erheblich reduziert, um einen möglichst präzisen Betrieb der pneumatischen Aktuatoren zu gewährleisten.

Der Instrumentenhalter des Robotersystems wurde modifiziert, um den Transducer so am Applikationsmodul anbringen zu können, dass die zentrale Achse des US-Strahls, die im Folgenden als US-Achse bezeichnet wird, mit dem theoretischen Verlauf der Nadel, im Folgenden als Na-



**Abb. 3.3:** (a) Schematische Darstellung (nicht maßstabsgetreu) des wassergefüllten Ankoppelbalgs mit integriertem Fix-Fokus-Transducer und HF-Empfangsspule. (b) In vivo Anwendung des FUS-Applikators. Mit Hilfe von Haltebändern wurde der Applikator fest auf die Haut aufgesetzt und an der Patientenliege fixiert (weitere Details im Text).

delachse bezeichnet, übereinstimmte. Dadurch konnte die zur Interventionsplanung erforderliche Referenzierung und Registrierung des Systems analog zu Nadeleingriffen durchgeführt werden.

Für FUS-Anwendungen wurde der Applikator zuerst nahe der zu behandelnden Zielregion aufgesetzt und mit Haltebändern am Patiententisch fixiert. In einem zweiten Schritt wurde der Führungsarm herangeführt und mit dem FUS-Applikator verbunden. Zur Ansteuerung einzelner Zielpunkte wurde der Transducer dann mit Hilfe des Roboterarms im wassergefüllten Ankoppelbalg schrittweise verschoben und rotiert. Im Ankoppelbalg konnte der Transducer dabei maximal über einen Bereich von  $\pm 35$  mm senkrecht zur Symmetrieachse des Ringsystems bewegt werden. Dieser Bewegungsradius folgte aus dem Innendurchmesser des Ringsystem von 130 mm und dem Durchmesser des Transducers von 60 mm. Durch die feste Brennweite des Transducers von 68 mm war eine maximale Tiefe der FUS-Zielpunkte von ca. 60 mm unterhalb der Hautoberfläche vorgegeben. Mit diesen räumlichen Abmessungen und der Bewegungsfreiheit des Transducers im Balg beträgt das abladierbare Volumen etwa  $60 \times 60 \times 50 \text{ mm}^3$ . Das abladierbare Volumen bezeichnet dabei das Volumen, in dem einzelne oder konfluente Läsionen durch Verschiebungen des Transducers erzeugt werden können.

Um Störungen des MR-Signals durch die elektrische HF-Versorgung des Transducers zu vermeiden, wurde der Transducer über eine tiefpassgefilterte Koaxialleitung mit einem HF-Verstärker (ENI 3200L RF Power Amplifier) verbunden, der sich außerhalb der HF-Kabine des MR-Tomographen befand. Durch die HF-Filterung konnten höherharmonische Frequenzen des US-Signals

bei der Larmorfrequenz des MR-Systems ( $\omega_L = 2\pi \cdot 63,87$  MHz für  $B_0 = 1,5$  T) um über 100 dB reduziert werden.

Für alle Messungen und Experimente, die mit dem FUS-Applikator im MR-Tomographen vorgenommen wurden, wurde ein klinischer 1,5 T Ganzkörper-MR-Tomograph (MAGNETOM Symphony, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) genutzt. Die Details zu diesem Systems können dem Anhang A entnommen werden.

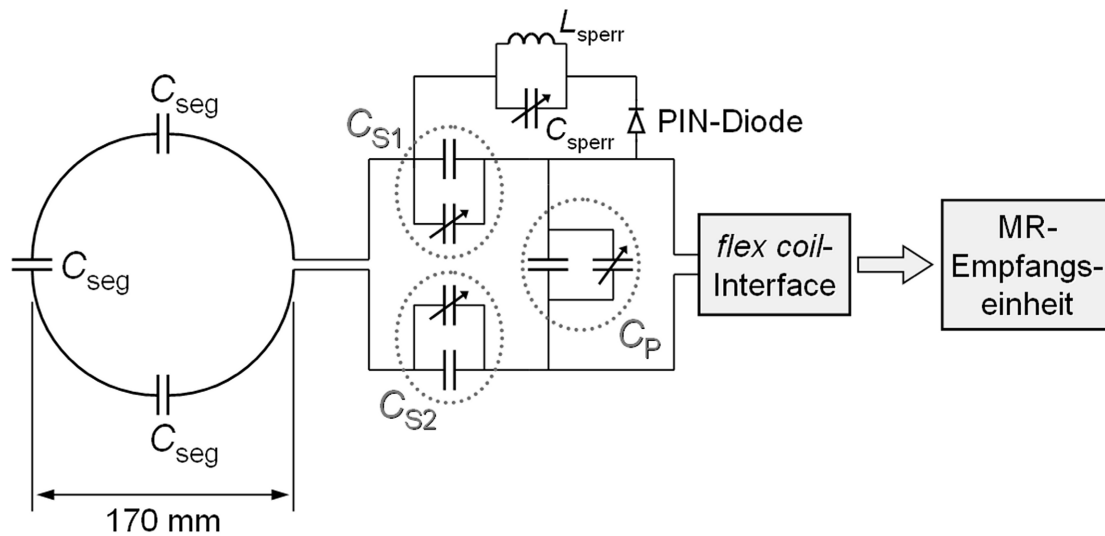
### 3.2.2 Dedizierte HF-Empfangsspule

Das beim MR-Signalempfang erreichbare Signal-Rausch-Verhältnis (engl. *signal to noise ratio*, *SNR*) kann durch die Verwendung von so genannten Oberflächenempfangsspulen gesteigert werden, die möglichst nahe an die zu untersuchende Region herangebracht werden. Durch die Verringerung des Abstands zwischen HF-Empfangsspule und Messobjekt steigt der Füllfaktor der Spule, und über die höhere Signalspannung<sup>3</sup> auch das *SNR* des gemessenen Signals [Hou76, Haa99].

Um einen optimalen Empfang des MR-Signals aus dem Zielgebiet des FUS-Applikators sicherzustellen, wurde in das Ringsystem eine HF-Empfangsspule integriert. Die Spule wurde aus dem Kupfergeflecht des Außenmantels eines Koaxialkabels (Kabeldurchmesser: 1,5 mm) geformt und auf der Außenseite des Ringsystems ( $D_a = 170$  mm) aufgebracht. Zur Minimierung unerwünschter elektrischer Wechselwirkungseffekte zwischen Spule und Messobjekt muss die effektive Länge des Spulenleiters möglichst klein gegenüber der Wellenlänge der HF-Strahlung sein [Mis06]. Dazu wurde der Spulenleiter an drei Stellen aufgetrennt und jeweils ein Kondensator mit der Kapazität  $C_{\text{seg}}$  eingesetzt. Die beiden Spulenenenden wurden an ein elektrisches Netzwerk zur Impedanztransformation angeschlossen, das aus seriell ( $C_{S1}$  und  $C_{S2}$ ) und parallel ( $C_P$ ) geschalteten Kondensatoren aufgebaut wurde (s. Abb. 3.4). Die Spule stellte zusammen mit dem Kondensatorkonzept einen elektrischen Schwingkreis dar, dessen Resonanzfrequenz über eine Impedanztransformation auf die Larmorfrequenz des MR-Tomographen abgestimmt wurde (engl. *tuning and matching*) [Mis06]. Die verwendeten Kapazitätswerte sind in Tab. 3.1 aufgelistet.

Da die HF-Spule nur zum Signalempfang, nicht aber zur HF-Anregung verwendet wurde, wurde sie während der HF-Anregung mit dem homogenen  $B_1$ -Feld der Ganzkörperspule (engl. *body coil*) des Tomographen ausgeschaltet (engl. *detuned*). Somit wurde verhindert, dass sie auch im  $B_1$ -Sendefall resonant ist. Wäre die Spule auch beim Anliegen des  $B_1$ -Felds resonant, so würden in der Spule hohe Ströme induziert, die ihrerseits zu einer starken Verzerrung des räumlich homogenen  $B_1$ -Felds führen würden. Dazu wurde das Anpassnetzwerk der Spule um eine PIN-Diode und einen so genannten Sperrkreis (Induktivität  $L_{\text{sperr}}$ , Kapazität  $C_{\text{sperr}}$ ) erweitert (s. Abb. 3.4) [Bos85, Ede86, Mis06]. Die PIN-Diode fungierte hierbei als Schalter, der über einen eingepprägten Gleichstrom betätigt wird. Liegt die Gleichspannung in Sperrrichtung der Diode an, so ist die Diode hochohmig und blockiert (HF-)Ströme. Im Empfangsfall wird die Diode gesperrt, so dass keine HF-Ströme durch den Sperrkreis fließen können. Im Sendefall wird die Gleichspannung umgepolt. Folglich fließt ein eingepprägter Gleichstrom durch die PIN-Diode. Die Diode besitzt

<sup>3</sup>Die in einer HF-Empfangsspule induzierte Spannung, die durch eine am Ort  $\vec{r}$  präzedierende Magnetisierung erzeugt wird, ist proportional zur Stärke des transversalen magnetischen Felds, das durch einen in der Spule anliegenden Wechselstrom am Ort  $\vec{r}$  erzeugt wird.



**Abb. 3.4:** Schematische Darstellung der wichtigsten Elemente zum Aufbau der HF-Empfangsspule mit Anpassnetzwerk und Sperrkreis (nicht maßstäblich). Details zur Funktionsweise sind im Text erläutert. Die Spule wurde über das flex coil-Interface mit der Empfangseinheit des MR-Tomographen verbunden.

dann auch für HF-Ströme einen sehr geringen Widerstand ( $< 0,1 \Omega$ ). Somit wird der Sperrkreis aktiviert, der für in der Spule induzierte Spannungen einen großen Widerstand darstellt ( $> 2 \text{ k}\Omega$ ). Dieser hohe Widerstand unterdrückt dann HF-Ströme in der Spule. Neben der Entkopplung der Spule im Sendefall gestattet diese Schaltung auch ein selektives Ein- und Ausschalten der Spule.

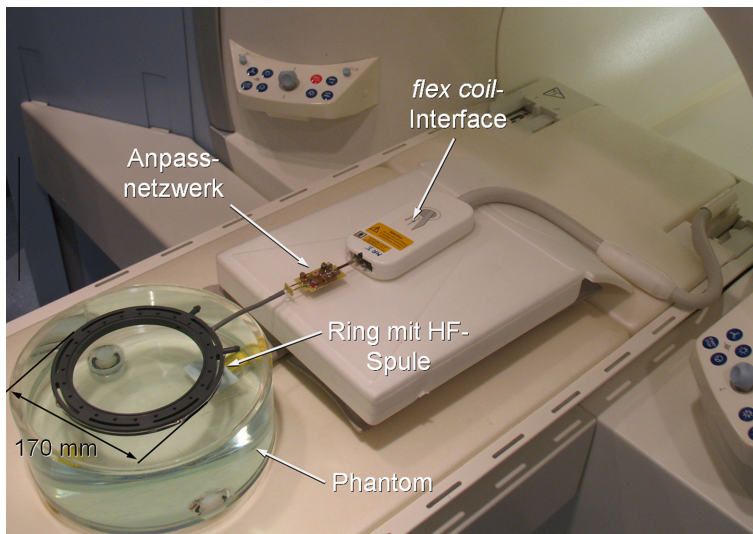
Die Spule mit Anpassnetzwerk wurde über einen Vorverstärker (*flex coil*-Interface) mit dem Empfangssystem des Tomographen (1,5 T Ganzkörpertomograph; MAGNETOM Symphony, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland, s. Anhang A) verbunden (s. Abb. 3.4 und 3.5), der auch die Spannungsversorgung der PIN-Diode steuert. Der Gleichspannungskreis wurde im Anpassnetzwerk über eine HF-Drossel geschlossen (in Abb. 3.4 nicht gezeigt). Die elektrische Schaltung wurde auf einer kupferbeschichteten Leiterplatte aus Epoxidharz ausgeführt. Die Abstimmung des Netzwerks (Kapazitätswerte s. Tab. 3.1) wurde mit einem Netzwerkanalysator (R3765CG, Advantest, Tokyo, Japan) vorgenommen.

Um die Güte der  $B_1$ -Entkopplung zu untersuchen, wurde die Verzerrung des  $B_1$ -Sendefelds der *body coil* durch die lokale Empfangsspule im MR-Tomographen quantifiziert (engl. *B<sub>1</sub>-mapping*).

**Tab. 3.1:** Kapazitätswerte der verwendeten MR-kompatiblen Kondensatoren für das Anpassnetzwerk und den Sperrkreis der HF-Spule. Neben Kondensatoren aus Keramik mit fester Kapazität wurden auch Folientrimmer-Kondensatoren mit variabler Kapazität für die Impedanztransformation der Spule verwendet.

	$C_{S1}$ [pF]	$C_{S2}$ [pF]	$C_P$ [pF]	$C_{seg}$ [pF]	$C_{sperr}$ [pF]
fest	39	22	47	47	–
variabel	4 – 30	4 – 30	1,4 – 10	–	2 – 20





**Abb. 3.5:** Darstellung des experimentellen Aufbaus mit Phantom zur Bestimmung der  $B_1$ -Entkopplung der HF-Spule. Die Spule wurde über das flex coil-Interface mit dem Empfangssystem des Tomographen verbunden.

Hierfür wurde das Ringsystem mit der Spule zentral auf einem zylinderförmigen Kunststoffbehälter (Durchmesser: 26 cm, Höhe: 10,5 cm) platziert, der mit einer Phantomlösung (Zusammensetzung: 1000 ml destilliertes  $H_2O$ , 1,25 g  $NiSO_4 \times 6 H_2O$ , 5 g NaCl) gefüllt war (s. Abb. 3.5). Für das  $B_1$ -mapping wurde eine Technik verwendet, die auf der Akquisition von FLASH-Bildern basiert. Dazu wurde eine Serie von Bildern des homogenen Phantoms aufgenommen, wobei für jede Bildakquisition bei sonst gleichen Aufnahmeparametern ein anderer nomineller Anregungswinkel  $\alpha_{nom}$  verwendet wurde. Um mögliche Fehler aufgrund eines ungenauen räumlichen Profils des Anregepulses zu vermeiden, wurde für jeden Wert von  $\alpha_{nom}$  ein vollständiger 3D-Datensatz (FLASH 3D, 128 Schichten,  $TR = 6,1$  ms,  $TE = 2,7$  ms,  $FOV = 260 \times 130$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $128 \times 64$ , Schichtdicke: 2,0 mm, Bandbreite: 260 Hz/Px) akquiriert. Durch die Variation von  $\alpha_{nom}$  ergab sich eine charakteristische Kurve der Signalintensitäten  $S_{FLASH}(\alpha_{nom})$ , deren theoretischer Verlauf durch die FLASH-Gleichung (s. Gl. 2.60) beschrieben wird. Für jedes Pixel wurde die gemessene Intensitäts-Anregungswinkel-Kurve mit einer Funktion  $f(\alpha_{nom})$

$$f(\alpha_{nom}) = c_1 \sin(c_2 \cdot \alpha_{nom}) \frac{1 - E_1}{1 - \cos(c_2 \cdot \alpha_{nom}) E_1} \quad \text{mit} \quad E_1 = e^{-TR/T_1} \quad (3.1)$$

mit den Fitparametern  $c_1$  und  $c_2$  angepaßt. Die  $T_1$ -Relaxationszeit des Phantoms wurde zu Beginn des Experiments mit Hilfe einer SR-Sequenz (s. Abschnitt 2.3.2) gemessen.

Aus dem Maximum von  $f$  wurde der nominelle Ernst-Winkel  $\alpha_{E,nom}$  bestimmt. Dieser Wert wurde mit dem theoretischen Wert des Ernst-Winkels  $\alpha_E$  aus Gl. 2.61 verglichen.  $\alpha_E$  hängt dabei nur von  $T_1$  und  $TR$  ab und besitzt daher im gesamten Phantom den gleichen Wert. Das lokale Verhältnis von angepasstem  $\alpha_{E,nom}$  zu theoretischem  $\alpha_E$  entspricht der lokalen Änderung des  $B_1$ -Sendefelds. Bei perfekter Entkopplung der Spule vom  $B_1$ -Sendefeld hat dieses Verhältnis, im Folgenden als  $B_1$ -Faktor bezeichnet, überall den Wert 1,0.

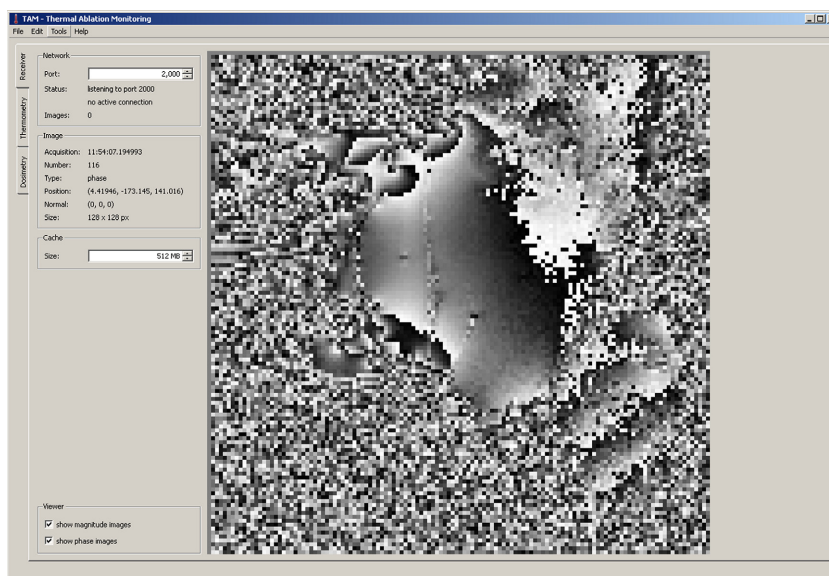


### 3.2.3 MR-basierte Thermometrie

Um während der Experimente mit dem kombinierten Roboter-FUS-Setup die Temperatur im Gewebe messen und überwachen zu können, wurde eine Methode zur PRF-basierten MR-Thermometrie (s. Abschnitt 2.3.3) umgesetzt. Eine HF-gespoilte, segmentierte GRE-EPI-Sequenz (s. Abschnitt 2.2.3) wurde verwendet, um kontinuierlich drei parallele Schichten für Verlaufsmessungen der Temperatur zu akquirieren. Die Temperaturdifferenzen wurden mit Gl. 2.76 aus den komplexen Phasendifferenzen der Bilder vor, während und nach der Beschallung berechnet [Poo95b]. Um das Rauschen in den Temperaturbildern zu reduzieren, wurde vor Erwärmung ein gemitteltetes Referenzphasenbild  $\phi_{\text{ref}}$  aus dem komplexen Mittelwert von zehn einzelnen MR-Bildern erstellt.

Die Online-Auswertung und -Darstellung der Bilder wurde mit dem Software-Paket TAM (*Thermal Ablation Monitoring* [Mai09]) vorgenommen. TAM ist in der Programmiersprache C++ implementiert und wird auf einem vom MR-Tomographen unabhängigen Arbeitsplatzrechner ausgeführt. Um Temperaturbilder mit einer möglichst geringen zeitlichen Verzögerung darzustellen, werden die aktuellen MR-Bilder unmittelbar nach der Rekonstruktion vom Rekonstruktionsrechner des MR-Systems über eine TCP/IP-Verbindung an den TAM-Rechner übertragen. In Abb. 3.6 ist die Benutzeroberfläche der TAM-Software mit einem MR-Phasenbild gezeigt.

Bei der Berechnung der Temperaturbilder wurden verschiedene Korrekturen vorgenommen, um ein möglichst artefaktfreies Temperaturbild zu erhalten. Durch die Änderung des Phasenwinkels aufgrund der Temperaturveränderung (s. Gl. 2.76) können so genannte Phasenumschläge (engl. *phase wraps*) auftreten. Die Phase des komplexen MR-Signals ist allgemein nur in einem Bereich von  $-\pi \leq \phi < \pi$  eindeutig darstellbar (s. Abschnitt 2.2.2). Ein solcher Phasenumschlag tritt dann auf, wenn in Folge der Temperaturänderung  $\Delta T(t_i)$  zum Zeitpunkt  $t_i$  der Phasenwinkel



**Abb. 3.6:** Bedienoberfläche der TAM-Software [Mai09] mit einem aktuellen MR-Phasenbild für die Online-Temperaturüberwachung. Neben der Darstellung der Bilder werden zusätzliche Informationen, wie z.B. die verwendeten Sequenzparameter, zu den Aufnahmen angezeigt (linke Spalte).

außerhalb des zulässigen Bereichs liegen würde, d.h.  $|\phi(\Delta T)| > \pi$ . Der Winkel  $\phi(\Delta T)$  erfährt dann einen Umschlag um  $2\pi$  und wird als invertierter Phasenwinkel dargestellt. Diese Phasenumschläge wurden korrigiert, indem der zum Zeitpunkt  $t_i$  aktuelle Phasenwert  $\phi(t_i)$  mit seinem Vorgänger  $\phi(t_{i-1})$  verglichen wurde. War die Bedingung

$$|\phi(t_i) - \phi(t_{i-1})| > 1,5 \cdot \pi \quad (3.2)$$

erfüllt, so wurde dies als ein solcher Phasenumschlag interpretiert, und der aktuelle Phasenwert entsprechend um  $2\pi$  korrigiert:

$$\phi_{\text{korr}}(t_i) = \phi(t_i) \pm 2\pi \quad (3.3)$$

Neben *phase wraps* können auch andere Effekte den Phasenwinkel verfälschen. So wird generell eine langsame Änderung des Phasenwinkels mit der Zeit beobachtet, auch wenn keine Temperaturänderung auftritt. Diese so genannten Phasendriffs resultieren hauptsächlich aus Hardware-Instabilitäten des Gradientensystems. Durch intensive Gradientenschaltungen, wie z.B. bei der EPI-Sequenz, erwärmen sich die Gradientenspulen mit der Zeit, was zu minimalen Verzerrungen der Gradientenfelder führt, und damit Änderungen des Phasenwinkels bewirkt (vgl. Gl. 2.33). Zur Korrektur der Temperaturwerte wurde der Phasendrift  $\Delta\phi_{\text{Drift}}(t_i)$  aus der Differenz des Phasenwinkels außerhalb der erwärmten Region  $\phi_{\text{back}}(t_i)$  gegenüber den Referenzphasenwerten an den gleichen Positionen  $\phi_{\text{ref,back}}$  berechnet:

$$\Delta\phi_{\text{Drift}}(t_i) = \phi_{\text{back}}(t_i) - \phi_{\text{ref,back}} \quad (3.4)$$

Der Phasendrift wurde dann bei der Berechnung der Temperaturdifferenzen  $\Delta T(t_i)$  (s. Gl. 2.76) kompensiert:

$$\Delta T(t_i) \propto \alpha_{\text{PRF}}^{-1} \cdot (\phi_{\text{korr}}(t_i) - \phi_{\text{ref}} - \Delta\phi_{\text{Drift}}(t_i)) \quad (3.5)$$

Nach jedem Bewegungsschritt des Transducers wurde das Referenzphasenbild  $\phi_{\text{ref}}$  neu ermittelt, da Veränderungen der Transducerposition im Balg zu einer Veränderung der räumlichen Verteilung der makroskopischen Suszeptibilität führten. Diese Suszeptibilitätsänderungen verursachen lokale Verzerrungen des Grundmagnetfelds, was den gemessenen Phasenwinkel beeinflusst.

Die Temperaturkarten wurden dann zur Online-Berechnung der thermischen Dosis herangezogen. Die thermische Dosis wurde nach Sapareto et al. [Sap84] über Gl. 2.88 berechnet. Da mit der PRF-Methode nur Temperaturdifferenzen bestimmt werden können, zur Berechnung der thermischen Dosis jedoch absolute Temperaturwerte  $T$  benötigt werden, wurde hierzu die als konstant angenommenen Phantom- ( $T_{\text{phant}} = 24 \text{ °C}$ ) bzw. Körpertemperatur des Tiers ( $T_{\text{body}} = 35 \text{ °C}$ ) miteinbezogen:

$$T(t_i) = \Delta T(t_i) + T_{\text{phant/body}} \quad (3.6)$$

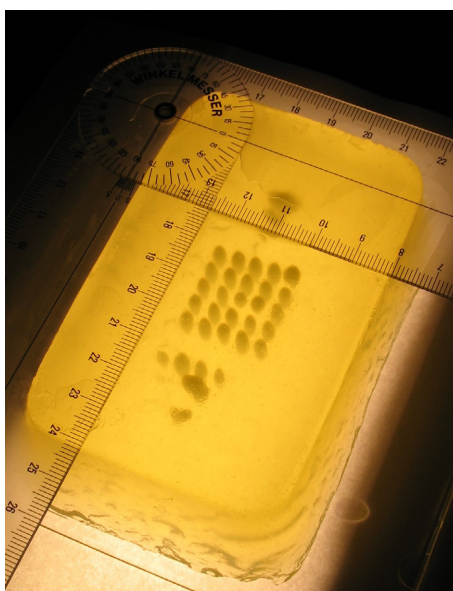
Die resultierenden Dosisbilder wurden ebenfalls mit der TAM-Software dargestellt, um den therapeutischen Verlauf der FUS-Behandlung kontrollieren zu können. Dabei wurde sowohl in den Phantomversuchen als auch *in vivo* eine Koagulationsschwelle bzw. letale thermische Dosis von  $TD_{43^\circ\text{C,let}} = 240 \text{ min}$  angenommen [Dam94].

### 3.2.4 Phantomexperimente zur Zielgenauigkeit des kombinierten FUS-Systems

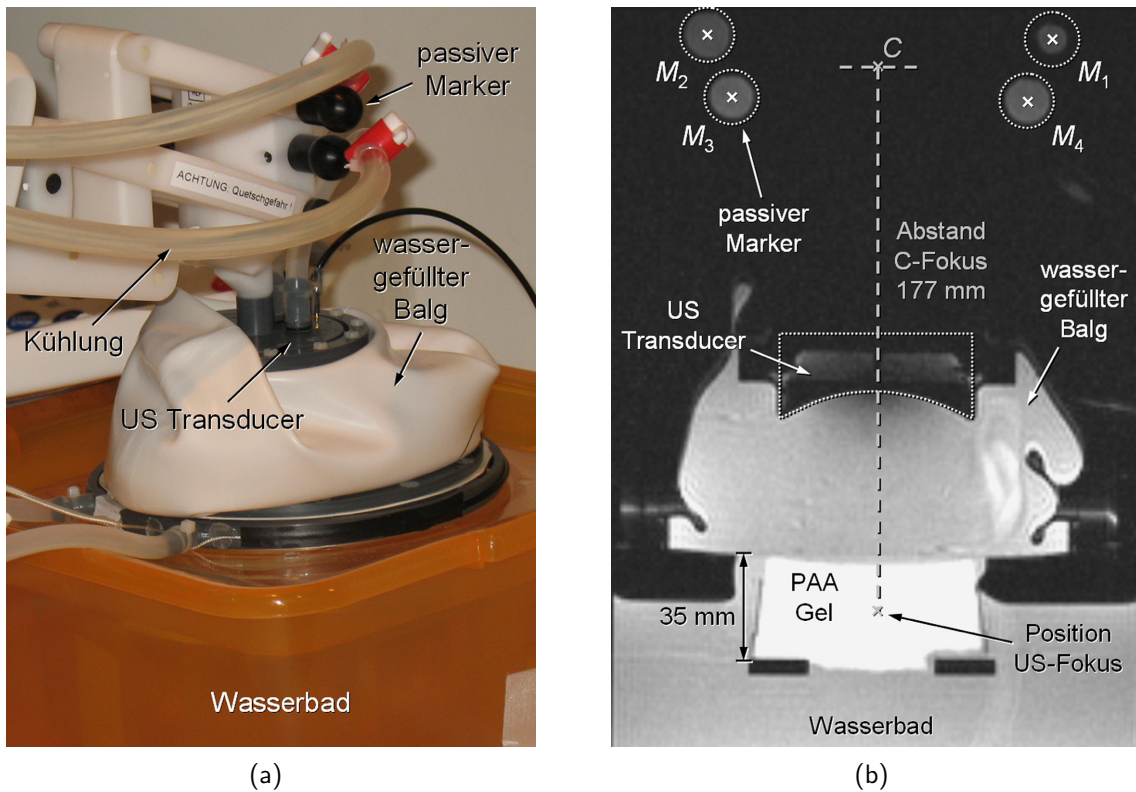
Die Zielgenauigkeit des roboterunterstützten FUS-Setups wurde in einer Reihe von Phantomexperimenten quantifiziert. Zur Signaldetektion im Tomographen wurde dabei für die Experimente neben der im FUS-Applikator integrierten HF-Spule die *spine array*-Spule des MR-Systems eingesetzt. Zunächst wurden Kalibrierungsmessungen zur *absoluten* Justiergenauigkeit des Aufbaus im Koordinatensystem des MR-Tomographen durchgeführt. In einem zweiten Schritt wurde die *relative* Zielgenauigkeit des Systems analysiert. Dazu wurden schrittweise Verschiebungen des Transducers ausgeführt, um definierte geometrische Läsionsmuster zu induzieren.

Für die Versuche wurde ein homogenes Gelphantom aus Polyacrylamid (PAA) und Hühnereiweiß [WD07b] hergestellt (spezifische Wärmekapazität:  $C_{\text{PAA}} = 4270 \text{ J/kg K}$ , Dichte:  $\rho_{\text{PAA}} = 1045 \text{ kg/m}^3$ , Phantomgröße:  $11,5 \times 7,5 \times 3,5 \text{ cm}^3$ , Länge×Breite×Höhe). Das im Phantom enthaltene Hühnereiweiß diente als Koagulationsindikator, um die induzierten Läsionen sichtbar zu machen. In Abb. 3.7 ist das quaderförmige Gelphantom nach einem Beschallungsexperiment gezeigt. Im Experiment wurde der FUS-Applikator mit Hilfe einer Haltevorrichtung von oben auf das Gelkissen aufgesetzt (s. Abb. 3.8). Der Führungsarm des Robotersystems wurde dazu in der  $0^\circ$ -Position entlang des C-Bogens fixiert. Um Reflexionen der US-Welle zu verhindern, wurde zwischen Mylar<sup>®</sup>-Folie und Phantomoberfläche ein US-Gel (Henry Schein Inc., Melville, New York, USA) aufgebracht. Das Phantom wurde in ein Wasserbad bei Zimmertemperatur ( $T = 25 \text{ }^\circ\text{C}$ ) eingesetzt, um Schallreflexionen an der Phantomunterseite zu vermeiden. Der gesamte experimentelle Aufbau ist in Abb. 3.8 dargestellt.

Im Verlauf der Experimente wurden unterschiedliche Fokusposition angesteuert. An jeder Position wurde eine Beschallung mit einer Dauer von  $\Delta t_{\text{US}} = 40 \text{ s}$  bei einer akustischen Leistung von  $P_{\text{US}} = 50 \text{ W}$  durchgeführt. Aufeinanderfolgende Beschallungen waren durch eine Abkühlzeit



**Abb. 3.7:** Fotografie des quaderförmigen Gelkissens nach einem der Beschallungsexperimente. Im Phantom sind die induzierten, zigarrenförmigen koagulierten Bereiche deutlich erkennbar.



**Abb. 3.8:** (a) Experimenteller Aufbau für die Phantomversuche mit dem Roboter-FUS-System zur Bestimmung der Zielgenauigkeit. Der Applikator wurde von oben auf das Gelphantom aufgesetzt, das in ein Wasserbad eingebracht war. (b)  $T_1$ -gewichtete MR-Aufnahme des experimentellen Aufbaus. Die passiven Marker ( $M_1 - M_4$ ) des Robotersystems und deren geometrischer Mittelpunkt  $C$  sind am oberen Bildende erkennbar.

von  $\Delta t_{\text{cool}} = 135$  s getrennt, um mögliche Effekte durch vorhandene Restwärme von vorherigen Beschallungen zu minimieren.

Der Temperaturverlauf sowie der Verlauf der thermischen Dosis sämtlicher Beschallungen wurde mit der TAM-Software PRF-basiert überwacht (s. Abschnitt 3.2.3), wobei die entsprechenden Bildschichten entweder parallel oder senkrecht zur momentanen Richtung der US-Achse orientiert wurden. Für die Temperaturmessungen wurden folgende Parameter für die segmentierte GRE-EPI-Sequenz verwendet: drei parallele Schichten,  $TR = 91$  ms,  $TE = 15$  ms,  $FOV = 250 \times 250$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $192 \times 192$ , Schichtdicke: 3,0 mm, EPI-Faktor: 9,  $TA_{\text{tot}} = 2,2$  s. Wurden die Schichten parallel zur US-Achse aufgenommen, so wurde eine Schichtdicke von 2,2 mm verwendet, um Temperaturverfälschungen aufgrund der geringeren Ausdehnung des US-Fokus senkrecht zur Schallrichtung (so genannte *partial volume*-Effekte) zu vermeiden.

### Absolute Justiergenauigkeit

Die Genauigkeit der Justierung des Transducers am Applikationsmodul des Robotersystems wurde anhand von Kalibrierungsmessungen überprüft, um Abweichungen zwischen US-Achse und theoretischer Nadelachse zu quantifizieren. Dazu wurde die *absolute* Abweichung der theoretischen

Fokuspositionen von den Positionen der tatsächlich induzierten Läsionen im MR-Koordinatensystem folgendermaßen bestimmt:

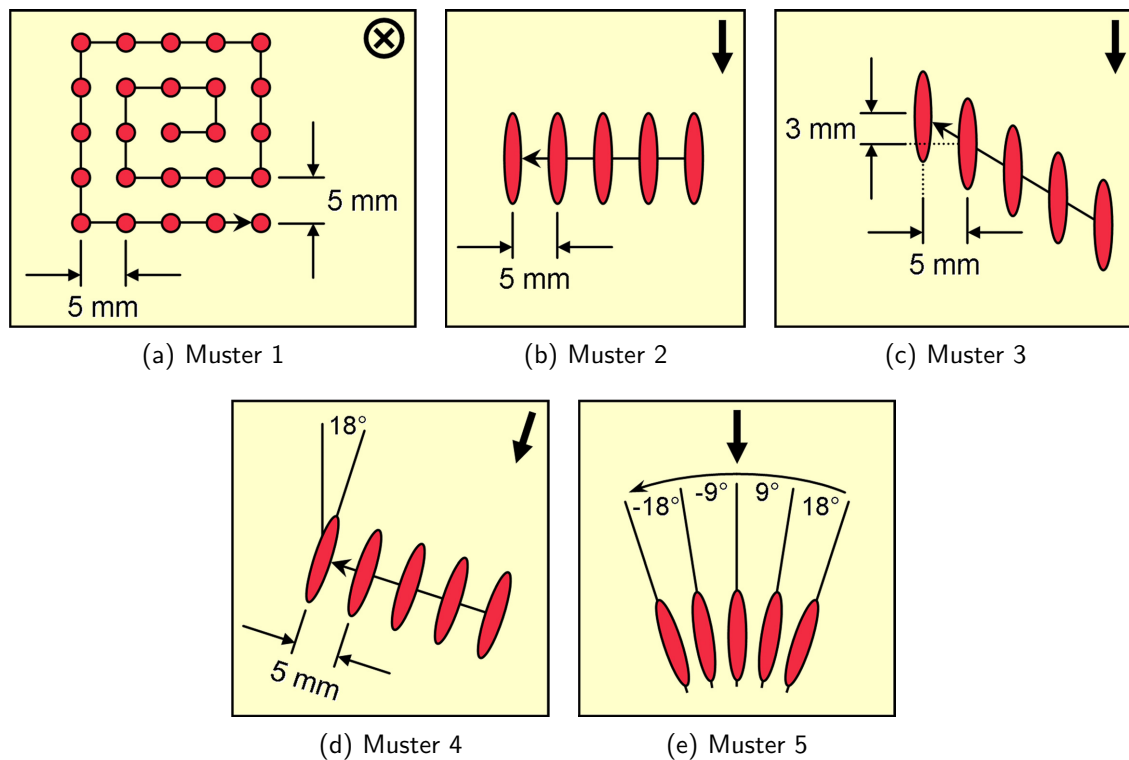
1. Insgesamt wurden fünf Beschallungen mit den oben angegebenen Schallparametern an unterschiedlichen Positionen im Gelphantom durchgeführt. Die US-Achse war dabei stets parallel zur vertikalen Achse orientiert (gestrichelte Linie in Abb. 3.8(b)). Die Zielpunkte der Beschallungen wurden entlang einer Geraden parallel zur  $z$ -Richtung des MR-Tomographen (s. Abb. 3.1) in Abständen von  $\Delta z = 5$  mm definiert. Vor jeder Beschallung wurden drei (eine transversale Schicht, zwei koronare Schichten) hochaufgelöste  $T_1$ -gewichtete Bilder aufgenommen (FLASH,  $TR = 9,7$  ms,  $TE = 4,3$  ms,  $FOV = 280 \times 280$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $512 \times 512$ , Schichtdicke: 25 mm), um die Positionen der vier passiven Marker ( $M_1, M_2, M_3, M_4$ ) im Bild und damit im MR-Koordinatensystem zu lokalisieren. Für die semi-automatische Markerlokalisierung wurde ein Algorithmus basierend auf einer Schwerpunksanalyse der Bildintensitätswerte implementiert (IDL 6.4, ITT Visual Information Solutions, Boulder, Colorado, USA) [Rau07]. Aus den Positionen  $M_1 - M_4$  wurde deren geometrischer Mittelpunkt  $C$  berechnet (s. Abb. 3.8(b)).
2. Mit Hilfe der Koordinaten von  $C$ , den bekannten räumlichen Abmessungen des Applikationsmoduls und des US-Transducers sowie dessen Fokusslänge von 68 mm wurde für jede der Beschallungen die theoretische Fokusposition im MR-Koordinatensystem berechnet, wobei eine exakte Übereinstimmung zwischen US-Achse und theoretischer Nadelachse angenommen wurde. Der resultierende Abstand zwischen Punkt  $C$  und theoretischer Fokusposition betrug 177 mm (s. Abb. 3.8(b)).
3. Die theoretischen Positionen der US-Foki wurden dann mit den Positionen der tatsächlich erzeugten Läsionen im Koordinatensystem des MR-Scanners verglichen. Die Positionen der Läsionen wurden anhand von transversal und koronar orientierten hochaufgelösten  $T_2$ -gewichteten MR-Bilddatensätzen (Turbo-Spinecho-Sequenz (TSE), 20 Schichten,  $TR = 5460$  ms,  $TE = 97$  ms,  $FOV = 260 \times 260$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $512 \times 512$ , Schichtdicke: 2,0 mm, Turbo-Faktor: 29) detektiert. Zur Bestimmung der Läsionspositionen wurde ebenfalls ein semi-automatischer Algorithmus<sup>4</sup> angewendet, der auf einer Schwerpunksanalyse der Intensitätswerte beruhte.

Mit Hilfe dieser Experimente und der nachfolgenden Analyse konnte die *absolute* räumliche Abweichung zwischen theoretischer und tatsächlicher Fokusposition im Koordinatensystem des MR-Tomographen evaluiert werden.

### Relative Zielgenauigkeit

Zur Untersuchung der *relativen* Zielgenauigkeit des kombinierten FUS-Systems bei schrittweisen Bewegungen des Transducers wurden mehrere vordefinierte geometrische Läsionsmuster (schematische Darstellung s. Abb. 3.9) im PAA-Gelphantom erzeugt. Zuerst wurde in einer zur  $x$ - $z$ -Ebene

<sup>4</sup>Derselbe Algorithmus zur Analyse der Läsionspositionen wurde auch bei der Bestimmung der *relativen* Zielgenauigkeit verwendet und wird dort genauer beschrieben.



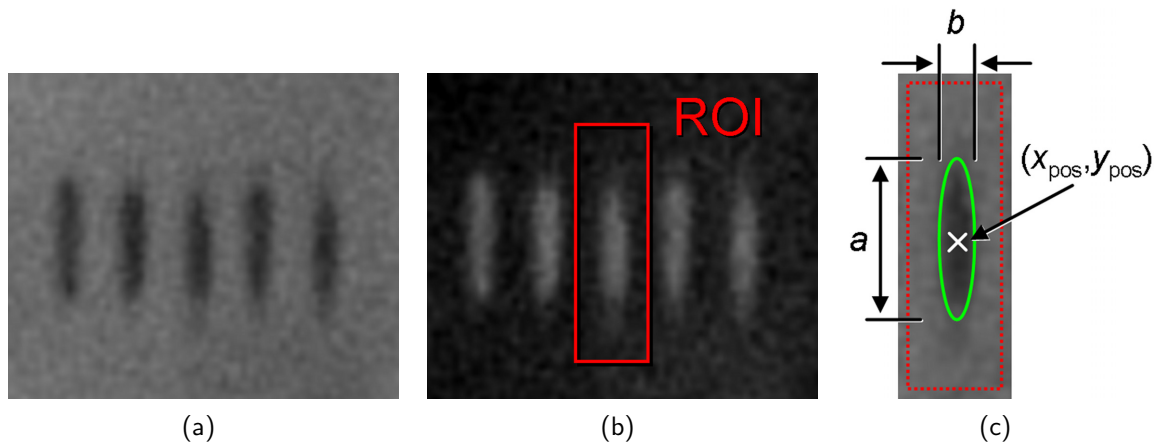
**Abb. 3.9:** Schematische Darstellung der vorgegebenen geometrischen Läsionsmuster zur Bestimmung der relativen Zielgenauigkeit des Roboter-FUS-Systems. Die einzelnen Muster sind im Text detailliert beschrieben. Die US-Achse war entweder senkrecht ((a) – Kreis mit Kreuz) oder parallel ((b)-(e) – dicke Pfeile) zur Darstellungsebene orientiert. Die Trajektorie, entlang der die einzelnen Zielpunkte angesteuert wurden, ist durch die dünnen Pfeile angedeutet.

parallelen Ebene des Tomographen ein quadratisches Koagulationsmuster aus  $5 \times 5$  Läsionen induziert (Muster 1, s. Abb. 3.9(a)). Zwischen benachbarten Zielpunkten wurde ein Abstand von 5,0 mm vorgegeben, wobei die US-Achse für alle Beschallungen parallel zur  $y$ -Achse (= vertikale Achse) orientiert war. Beginnend im Zentrum des  $5 \times 5$ -Rasters wurden die einzelnen Punkte in einer spiralförmigen Trajektorie angesteuert.

Zweitens wurde die Zielgenauigkeit entlang der vertikalen Richtung bei reinen Translationsbewegungen des Transducers untersucht. Dazu wurde ebenfalls das  $5 \times 5$ -Raster herangezogen. In Abb. 3.9(b) ist dazu schematisch eine Bildschicht dargestellt, die parallel zur US-Achse entlang einer der Zeilen des  $5 \times 5$ -Raster orientiert ist (Muster 2). Zusätzlich wurde bei vertikaler Orientierung der US-Achse ein Muster (Muster 3, s. Abb. 3.9(c)) aus fünf Einzelläsionen mit Zielpunkten entlang einer abfallenden Geraden parallel zur  $x$ - $y$ -Ebene vorgegeben (Abstände benachbarter Zielpunkte:  $\Delta x = 5,0$  mm,  $\Delta y = 3,0$  mm).

In einer dritten Beschallungsreihe wurde die Zielgenauigkeit des Systems unter Einbeziehung von Translations- und Rotationsbewegungen des Transducers studiert. Dazu wurde eine Serie bestehend aus fünf Einzelläsionen durchgeführt, wobei die US-Achse vor Beginn der Beschallungen um einen Winkel von  $18,0^\circ$  gegen die Vertikale um eine zur  $z$ -Richtung des Tomographen parallelen Achse rotiert wurde. Die Positionen der einzelnen Zielpunkte wurden dann in Schritten von 5,0 mm





**Abb. 3.10:** Graphische Darstellung der Schritte des semi-automatischen Schwerpunktalgorithmus zur Detektion der Läsionspositionen im Bild mit Sub-Pixel-Genauigkeit. (a) Exemplarische Darstellungen eines der Läsionsmuster im vergrößerten Ausschnitt eines  $T_2$ -gewichteten MR-Bilds. (b,c) Um die zu untersuchende Läsion wird manuell eine ROI ausgewählt. Basierend auf den invertierten Bildintensitäten innerhalb der ROI wird der Läsionsschwerpunkt  $(x_{\text{pos}}, y_{\text{pos}})$  bestimmt. Die Läsionsgrößen parallel (Länge  $a$ ) und senkrecht (Länge  $b$ ) zur US-Achse wurden über die lange und kurze Hauptachsen des Trägheitsellipsoids abgeschätzt.

senkrecht zur momentanen US-Achse definiert (Muster 4, s. Abb. 3.9(d)). Zuletzt wurde ein radiales Läsionsmuster (Muster 5, s. Abb. 3.9(e)) erzeugt. Dazu wurde das Applikationsmodul (und damit die US-Achse) um eine zur  $z$ -Richtung des Tomographen parallelen Achse in Schritten von  $9,0^\circ$  rotiert und an fünf Winkelpositionen eingestrahlt ( $+18,0^\circ$ ,  $+9,0^\circ$ ,  $0,0^\circ$ ,  $-9,0^\circ$ ,  $-18,0^\circ$ ). Der Abstand zwischen Transducermitte und Rotationszentrum betrug 91 mm.

Im Anschluss an die Beschallungsserien wurden die erzeugten Läsionsmuster analysiert. Dazu wurden transversal und koronar orientierte  $T_2$ -gewichtete Datensätze (TSE, 20 Schichten,  $TR = 5460$  ms,  $TE = 97$  ms,  $FOV = 260 \times 260$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $512 \times 512$ , Schichtdicke: 2,0 mm, Turbo-Faktor: 29) akquiriert, um die *relative* Zielgenauigkeit des Systems zu bestimmen. Zunächst erfolgte eine semi-automatische Detektion der Positionen der einzelnen Läsionen. Dazu wurde manuell in den Bildern ein kleiner Bereich (engl. *region of interest*, ROI) um die zu untersuchende Läsion ausgewählt. Allgemein ist dabei die Auflösung der Bilder durch die Pixelgröße begrenzt. Daher wurde zur Berechnung der Zentren und damit der Positionen der Läsionen  $(x_{\text{pos}}, y_{\text{pos}})$  mit Sub-Pixel-Genauigkeit eine Schwerpunktanalyse basierend auf den invertierten Bildintensitätswerten<sup>5</sup>  $I_{\text{neg}}(x_i, y_i)$  der Pixel an den Positionen  $(x_i, y_i)$  innerhalb der ROI implementiert (IDL 6.4):

$$\begin{pmatrix} x_{\text{pos}} \\ y_{\text{pos}} \end{pmatrix} = \frac{1}{\sum_{i,j} I_{\text{neg}}(x_i, y_i)} \cdot \sum_{i,j} I_{\text{neg}}(x_i, y_i) \cdot \begin{pmatrix} x_i \\ y_i \end{pmatrix} \quad (3.7)$$

In Abb. 3.10 ist das Konzept des semi-automatischen Detektionsalgorithmus graphisch veranschaulicht. Die so gemessenen Läsionspositionen wurden mit den theoretischen Positionen der

<sup>5</sup>Zur Positionsbestimmung wurden die invertierten Bilder herangezogen, da sich die koagulierten Areale im  $T_2$ -Bild gegenüber den nicht-koagulierten Bereichen dunkler darstellten (s. Abb. 3.10(b)).

jeweiligen Zielpunkte verglichen. Die dazu erforderlichen Koordinaten der theoretischen Zielpositionen wurden entsprechend der vorgegebenen Trajektorie der einzelnen Läsionsmuster errechnet. Als Bezugspunkt für die Berechnung der theoretischen Zielpunkte diente die gemessene Position der ersten Einzelläsion eines jeden Musters. Aus dem Mittelwert der geometrischen Abstände zwischen gemessenen und theoretischen Läsionszentren wurde für jedes Läsionsmuster schließlich eine mittlere geometrische Abweichung  $\Delta r_{\text{MR}}$  bestimmt und als Maß für die *relative* Positionierungs- bzw. Zielgenauigkeit des Systems herangezogen.

Um auch die Größe und die Winkelerorientierung der ellipsoidförmigen Koagulationsläsionen zu quantifizieren, wurde zusätzlich zur Schwerpunktanalyse für jede Einzelläsion eine Berechnung des Trägheitstensors  $\mathcal{I}$  vorgenommen:

$$\mathcal{I} = \sum_{i,j} I_{\text{neg}}(x_i, y_i) \cdot \begin{pmatrix} x_i^2 + y_i^2 & -x_i y_i \\ -x_i y_i & x_i^2 + y_i^2 \end{pmatrix} \quad (3.8)$$

Aus den Abmessungen der langen und kurzen Hauptachsen von  $\mathcal{I}$  wurden die Durchmesser der Läsionen parallel ( $a$ ) und senkrecht ( $b$ ) zur US-Achse abgeschätzt (s. Abb. 3.10(c)). Über den Winkel, den die lange Hauptachse des Läsionsellipsoids gegenüber der vorgegebenen theoretischen Richtung der US-Achse einnahm, wurde die *relative* Winkelgenauigkeit ( $\Delta\varphi$ ) des Systems evaluiert.

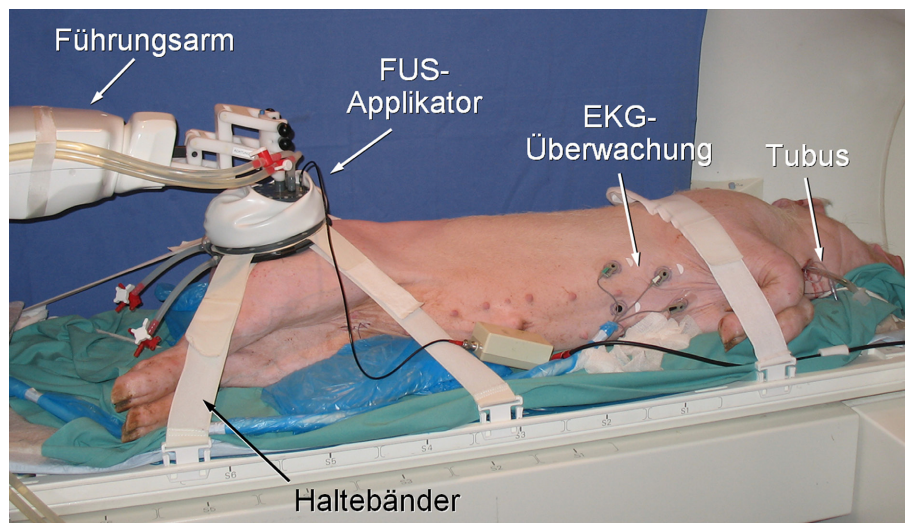
Neben der Auswertung der *relativen* Genauigkeit des Systems über die MR-Bilddaten erfolgte eine Überprüfung der internen Positionsdaten, die über die optischen Sensoren des Robotersystems erfasst wurden. Dazu wurde für jede Beschallungsposition die systemintern gemessene Position des Applikationsmoduls mit der theoretischen Position verglichen. Die hierfür benötigten theoretischen Positionen wurden analog zur Analyse der Läsionsschwerpunkte im MR-Bild anhand der vordefinierten Bewegungstrajektorie und der gemessenen Startposition als Bezugsposition errechnet. Für das jeweilige Muster wurde wiederum die mittlere Abweichung  $\Delta r_{\text{int}}$  als Mittelwert der geometrischen Abstände zwischen gemessenen und theoretischen Positionen angegeben. Um das Potenzial des kombinierten Systems für eine automatische Bewegungskorrektur zu ermitteln, wurde die Dauer, die das Robotersystem für die Ausführung der einzelnen Bewegungsschritte des Transducers benötigte, manuell gemessen.

### 3.2.5 Evaluation im Tierversuch

Die Funktionalität des roboterunterstützten FUS-Systems wurde anschließend im Tierversuch getestet. Die Versuche wurden an einem gesunden, narkotisierten Schwein (Alter: 3 Monate, Körpergewicht: 40 kg) durchgeführt. Die Tierversuche waren durch das Regierungspräsidium Karlsruhe unter dem Aktenzeichen 35-9185.81/G-6/06 genehmigt. Das Tier wurde zu Beginn mit einer intravenösen Injektion von Ketamin und Benzodiazepin sediert und dann intubiert. Während des Versuchs wurde die Narkotisierung des Tiers durch künstliche Beatmung (Beatmungsgerät: Titus, Dräger Medical AG & Co. KGaA, Lübeck, Deutschland) mit einem Gemisch aus Isofluran (DeltaSelect GmbH, Pfullingen, Deutschland) und Sauerstoff aufrechterhalten.

Das Tier wurde zur Durchführung der Beschallungsversuche seitlich auf dem Patiententisch des MR-Tomographen platziert (s. Abb. 3.11). Anhand von Planungsbildern wurde im Muskelgewebe des rechten Hinterlaufs ca. 20 mm unter der Hautoberfläche eine künstliche Zielregion für die FUS-



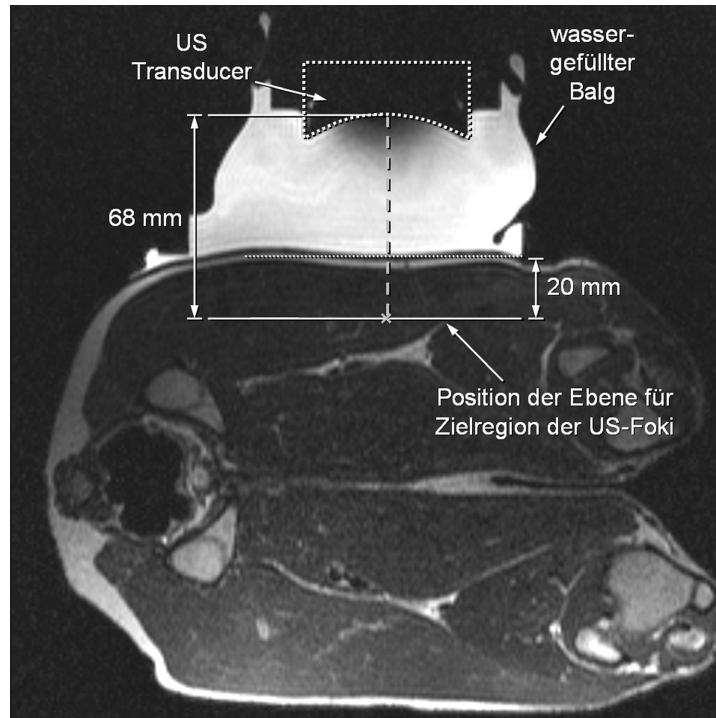


**Abb. 3.11:** Evaluation des kombinierten Roboter-FUS-Systems im Tierversuch.

Behandlung definiert (s. Abb. 3.12). Um Reflexionen der US-Welle an luftgefüllten Hohlräumen im Schallfeldbereich zu vermeiden, wurde vor dem Auftragen des US-Gels (Henry Schein Inc., Melville, New York, USA) der betreffende Hautbereich rasiert und mit einer handelsüblichen Epiliercreme enthaart. Der FUS-Applikator wurde dann von oben aufgesetzt und wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben mit den Haltebändern am Patiententisch fixiert (s. Abb. 3.11). Der robotische Führungsarm wurde für die Versuche in der  $0^\circ$ -Position entlang des C-Bogens arretiert.

Da Muskelgewebe die US-Energie stärker absorbiert als das Gemisch des PAA-Gels, wurden die US-Parameter angepasst ( $\Delta t_{US} = 20$  s,  $P_{US} = 30$  W). Zwischen zwei aufeinander folgenden Beschallungen wurde eine Abkühlzeit von  $\Delta t_{cool} = 120$  s eingehalten. Für die Temperatur- und Dosisüberwachung wurde ein gegenüber den Phantomversuchen verändertes Sequenzprotokoll mit zusätzlicher Fettunterdrückung verwendet, was zu einer längeren Repetitionszeit von  $TR = 181$  ms führte. Daher wurden die Bilder mit einer reduzierten Matrix aufgenommen, um eine ähnliche zeitliche Auflösung wie für die Phantomexperimente zu erhalten (segmentierte GRE-EPI, drei parallele Schichten,  $TR = 181$  ms,  $TE = 21$  ms,  $FOV = 280 \times 280$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $128 \times 128$ , Schichtdicke: 3,0 mm, EPI-Faktor: 9,  $TA_{tot} = 1,8$  s).

Zur Evaluation der Funktionalität des Systems *in vivo* wurden ebenfalls definierte Läsionsmuster vorgegeben. In einer ersten Beschallungsserie wurde in einer koronaren Schicht ein L-förmiges Läsionsmuster geplant. Das Muster bestand aus insgesamt neun Einzelbeschallungen (5 Zielpunkte in einer Reihe parallel zur  $x$ -Achse, 4 Zielpunkte in einer Reihe parallel zur  $z$ -Achse), wobei zwischen räumlich benachbarten Zielpunkten ein Abstand von 5,0 mm vorgegeben wurde. In einer zweiten Serie wurde im Muskelgewebe eine konfluente Läsion induziert. Dazu wurden neun Beschallungen in einem  $3 \times 3$ -Muster im Abstand von 2,0 mm appliziert. Die Zielpunkte wurden ebenfalls in der gleichen koronaren Ebene wie das L-Muster definiert und in einer spiralförmigen Trajektorie angesteuert (Startpunkt in der rechten oberen Ecke des Rasters). Analog zum Phantomversuch wurden auch hier die systeminternen Positionsdaten der optischen Sensoren ausgewertet, und die benötigte Zeit zum Anfahren der einzelnen Zielpunkte erfasst.



**Abb. 3.12:**  $T_2$ -gewichtetes Übersichtsbild mit Transducer und Ankoppelbalg. Im Muskelgewebe des rechten Hinterlaufs eines Schweins wurde eine künstliche Zielregion für die FUS-Behandlung ausgewählt.

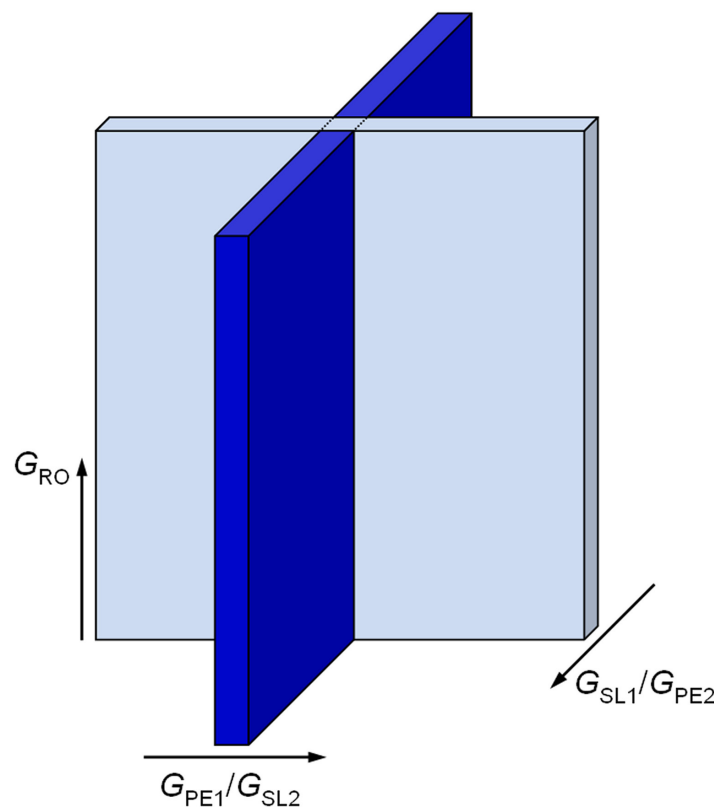
Zur Darstellung und Analyse der induzierten thermischen Läsionen im Gewebe wurden  $T_2$ -gewichtete Datensätze der gesamten Zielregion aufgenommen ( $TSE$ , 16 Schichten,  $TR = 3770$  ms,  $TE = 81$  ms,  $FOV = 240 \times 240$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $256 \times 256$ , Schichtdicke: 2,0 mm, Turbo-Faktor: 29). Zusätzlich wurde MR-Kontrastmittel in die Ohrvene des Tiers (8 ml Gd-DTPA-Lösung + 20 ml isotone Kochsalzlösung) injiziert, um den Kontrast zwischen perfundiertem und nicht perfundiertem<sup>6</sup> Gewebe zu erhöhen (engl. *contrast enhanced*, CE). Die  $T_1$ -gewichteten 3D-Datensätze wurden mit einer 3D-FLASH-Sequenz (32 Schichten,  $TR = 9,1$  ms,  $TE = 3,4$  ms,  $FOV = 240 \times 240$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $256 \times 256$ , Schichtdicke: 2,0 mm) akquiriert. Alle post-FUS Bilddatensätze wurden in verschiedenen Orientierungen relativ zur US-Achse und unter Atmenanhalte erfasst.

Das Tier wurde ca. 6 h nach Ende der Beschallungsexperimente, gemäß dem Versuchsprotokoll euthanasiert. Zur Durchführung einer histologischen Untersuchung wurde ein Gewebestück (Größe ca.  $10 \times 5 \times 2$  cm<sup>3</sup>, Länge×Breite×Höhe) aus dem behandelten Areal entnommen. Direkt nach Entnahme wurde die Gewebeprobe möglichst senkrecht zur Einstrahlrichtung der US-Welle aufgeschnitten, um die Koagulationsnekrosen aufzufinden. Der Gewebestück wurde dann in 4 % gepuffertem Formalin fixiert. Um temperaturinduzierte Zellschädigungen im Zielgebiet nachzuweisen, wurde das Präparat in Paraffin eingebettet und histologisch aufbereitet. Dazu wurden 4 µm dicke Schnitte mit Trichrom nach Masson-Goldner gefärbt [Bur82], um zelluläre Veränderungen darzustellen.

<sup>6</sup>Thermisch zerstörtes und damit nekrotisches Gewebe wird nicht mehr perfundiert, so dass in diesen Gewebearealen kein Kontrastmittel mehr angereichert wird.

### 3.3 Zeitoptimierte HF-Anregungstechnik (CROSS) für die PRF-Thermometrie

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurde eine neuartige verschachtelte HF-Anregungstechnik, im Folgenden als CROSS (engl. *Crushed Rephased Orthogonal Slice Selection*) abgekürzt, entwickelt [Kra10c], um simultan zwei orthogonale Bildschichten (s. Abb. 3.13) für die PRF-basierte Temperaturmessung zeitoptimiert aufzunehmen. Bei der MRgFUS-Therapie können damit die räumlichen Temperaturverteilungen sowohl parallel als auch senkrecht zur US-Achse gleichzeitig dargestellt werden. Konventionelle GRE-Sequenzen wie FLASH mit langen Echozeiten für die PRF-Thermometrie weisen Totzeiten auf, da die zwischen HF-Anregung und Datenauslese zur Verfügung stehende Zeit nur teilweise mit Bildkodierschritten ausgefüllt wird. Eine kürzlich publizierte Bildakquisitionsstrategie nutzt diese Totzeiten für eine zeitoptimierte Anregung und Datenauslese von mehreren (typischerweise drei) parallelen Bildschichten [Boc07]. Die darin vorgestellte Technik ähnelt in ihren Grundzügen wiederum einer Methode, die zur zeiteffizienten Akquisition mehrerer paralleler Schichten im Bereich der funktionellen MRT vorgeschlagen wurde [Loe96] (Die funktionelle MRT bezeichnet ein bildgebendes Verfahren zur orts aufgelösten Darstellung von neuronalen Aktivierungsmustern im Gehirn.). In der vorliegenden Arbeit wurde diese Strategie modifiziert, um zwei

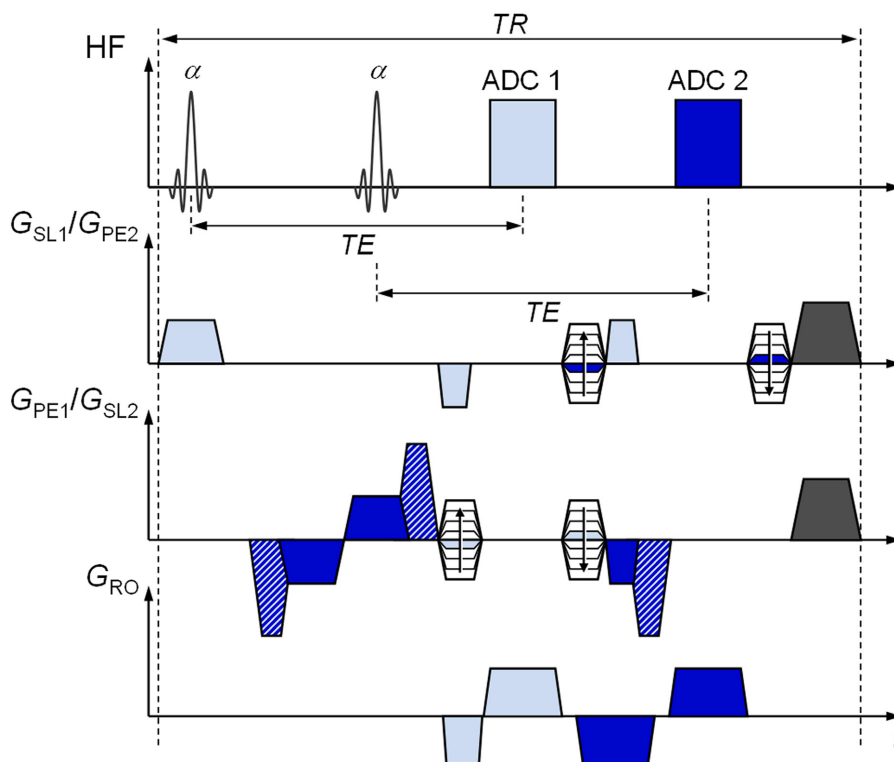


**Abb. 3.13:** Schematische Darstellung der orthogonalen Schichten, die mit der CROSS-Sequenz zeiteffizient aufgenommen werden konnten. Die Richtungen von Schichtauswahl-(SL)-, Phasenkodier-(PE)- und Readout-(RO)-Gradienten der Schichten sind angegeben und gemäß den Abkürzungen im Text und im Sequenzschema (s. Abb. 3.14) bezeichnet.

zueinander senkrecht orientierte Schichten zeiteffizient aufzunehmen. Das Sequenz-Design sowie die Messungen mit der Sequenz werden in den nächsten Abschnitten erläutert.

### 3.3.1 Sequenz-Design CROSS – Crushed Rephased Orthogonal Slice Selection

Die CROSS-Technik wurde in der C++-basierten Sequenzentwicklungsumgebung IDEA (*Integrated Development Environment for Applications*, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland) implementiert. Abbildung 3.14 zeigt das zugehörige Sequenzschema. Das Grundmuster der CROSS-Sequenz basiert auf einer konventionellen FLASH-Sequenz. Die in Folge der relativ langen Echozeiten entstehenden Totzeiten wurden zur Anregung und Kodierung einer zweiten Bildschicht genutzt, die orthogonal zur ersten Schicht orientiert ist. Die Richtung des Auslese- oder *readout*-(RO)-Gradienten  $G_{RO}$ , entlang der die Frequenzkodierung und die Datenauslese erfolgte, war für beide Schichten gleich.  $G_{RO}$  wurde so geschaltet, dass jeweils zur Mitte der beiden Datenakquisitionen (ADC 1 und ADC 2) dessen nulltes Gradientenmoment balanciert war, und ein Gradientenecho entstand.



**Abb. 3.14:** Sequenzschema der verschachtelten Anregungs- und Auslesetechnik CROSS zur Akquisition zweier orthogonaler Schichten. Die Gradientenschaltung ist so ausgeführt, dass für beide Schichten dieselbe Echozeit  $TE$  realisiert wird. Die zu den jeweiligen Schichten gehörenden Gradienten sind farblich getrennt (hell – Schicht 1, dunkel – Schicht 2). Die Crushergradienten für die gezielte Dephasierung der Signale von Schicht 2 bei der Datenakquisition von Schicht 1 sind hell-dunkel schraffiert dargestellt. Am Ende des TR-Intervalls wird noch vorhandene Transversalmagnetisierung mit Spoilergradienten (dunkelgrau) zerstört.

Im Gegensatz zur gemeinsamen RO-Richtung diente die *slice selection*-(SL)-Richtung der ersten Schicht als *phase encoding*-(PE)-Richtung der zweiten Schicht und umgekehrt. Jedoch wirkt der SL-Gradient der zweiten Schicht  $G_{SL2}$  auf die mit dem ersten HF-Puls angeregte Transversalmagnetisierung wie ein zusätzlicher Dephasiergradient. Daher wurde ein zusätzlicher Gradient gleicher Dauer und invertierter Amplitude unmittelbar vor  $G_{SL2}$  geschaltet, um das nullte Moment von  $G_{SL2}$  zu balancieren. Somit konnten unerwünschte Dephasiereffekte durch  $G_{SL2}$  während der Datenaufnahme von Schicht 1 (ADC 1) vermieden werden. Vor der Datenauslese der ersten Schicht wurde  $G_{SL1}$  rephasiert. Nach der Datenauslese der ersten Schicht wurde  $G_{SL1}$  wieder dephasiert, damit möglichst keine Signalbeiträge aus Schicht 1 die Datenakquisition von Schicht 2 (ADC 2) stören. Zusätzlich wurde zwischen ADC 1 und ADC 2 der PE-Gradient der ersten Schicht  $G_{PE1}$  rephasiert und gleichzeitig der PE-Gradient  $G_{PE2}$  für die zweite Schicht entlang der Richtung von  $G_{SL1}$  angelegt.

Zur vollständigen Bildaufnahme wurde das  $TR$ -Intervall mit unterschiedlichen Amplituden der PE-Gradienten wiederholt. Dadurch kann  $G_{SL2}$  abhängig von der momentanen Stärke von  $G_{PE1}$  teilweise rephasiert werden, so dass während der Datenauslese von Schicht 1 nicht dephasierte Signalbeiträge von Schicht 2 mit dem Kernspinsignal von Schicht 1 interferieren können. Eine solche Interferenz kann im Überlappungsbereich der beiden Schichten zu Signalvariationen führen, die dann die für die Temperaturbestimmung benötigte Phase des komplexen MR-Signals verfälschen. Um daher eine vollständige Rephasierung oder Kompensation von  $G_{SL2}$  durch  $G_{PE1}$  zu verhindern, wurden entlang der SL-Richtung von Schicht 2 definierte Zusatzdephasiergradienten, so genannte *crusher*-(CR)-Gradienten (in Abb. 3.14 hell-dunkel schraffiert dargestellt), geschaltet. Diese wurden sowohl bei der Balancierung des nullten Moments als auch bei der Rephasierung von  $G_{SL2}$  berücksichtigt. Wie bei der konventionellen FLASH-Sequenz wurde am Ende des  $TR$ -Intervalls noch vorhandene Transversalmagnetisierung mit Spoilergradienten zerstört. Für die Anregungspulse wurde außerdem ein HF-Spoiling durchgeführt. Die beiden HF-Pulse innerhalb eines  $TR$ -Intervalls wurden mit der gleichen Phase eingestrahlt, zwischen zwei aufeinander folgenden  $TR$ -Zyklen wurde für die Pulse ein Phaseninkrement von  $117^\circ$  verwendet [Zur91].

### 3.3.2 Simulation des CROSS-Signals

Mit Hilfe von numerischen Simulationen, basierend auf den Bloch-Gleichungen (s. Gln. 2.24-2.26), wurde zunächst untersucht, welche Signale mit der verschachtelten CROSS-Technik bei beiden Datenakquisitionen beobachtet werden. Insbesondere ist dies für die Signale aus dem Überlappungsbereich der beiden Schichten interessant, da dieser Bereich im Zentrum der Intervention liegt. Die Kernspins innerhalb dieser Region unterliegen dabei der Einwirkungen von zwei HF-Anregungspulsen.

Für die Untersuchungen wurde eine Simulations-Software (unter Verwendung von IDL 6.4, ITT Visual Information Solutions, Boulder, Colorado, USA) verwendet, die eine zeiteffiziente Berechnung der CROSS-Signale gestattet [Rau09]. Während einer MR-Sequenz unterliegt die Magnetisierung der Einwirkung von HF-Pulsen, De- und Rephasierungen durch die Gradientenschaltungen und Relaxationseffekten. Die damit verbundenen Änderungen des Magnetisierungsvektors können mathematisch mit Hilfe von Vektoren und Matrizen beschrieben werden. So lässt sich der Übergang

von einem Magnetisierungszustand  $\vec{M}_i$  zum nächsten  $\vec{M}_{i+1}$  allgemein mit einem Vektor  $\vec{V}_i$  und einer Matrix  $\mathbf{W}_i$  folgendermaßen ausdrücken:

$$\vec{M}_{i+1} = \vec{V}_i + \mathbf{W}_i \cdot \vec{M}_i \quad (3.9)$$

Dieser Formalismus kann iterativ fortgesetzt werden, um alle weiteren Zustände zu bestimmen. Unter Ausnutzung des Assoziativgesetzes für Matrizen können dabei die einzelnen Vektoren  $\vec{V}_i, \vec{V}_{i+1}, \dots$  und Matrizen  $\mathbf{W}_i, \mathbf{W}_{i+1}, \dots$  immer zu einem Gesamtvektor  $\vec{V}$  und einer Gesamtmatrix  $\mathbf{W}$  zusammengefasst werden, so dass sich stets eine Übergangsgleichung in einer zu Gl. 3.9 analogen Form ergibt. Im dynamischen Gleichgewichtszustand, im *steady state*, ist die Magnetisierung vor und nach der Abfolge der für die Sequenz charakteristischen Vektoren und Matrizen gleich, d.h. es muss dann gelten:

$$\vec{M}_{SS} \stackrel{!}{=} \vec{V} + \mathbf{W} \cdot \vec{M}_{SS} \quad (3.10)$$

Sind für die jeweilige Sequenz Gesamtvektor  $\vec{V}$  und Gesamtmatrix  $\mathbf{W}$  bekannt, so kann über eine Inversion von Gl. 3.10 das *steady state*-Signal berechnet werden, ohne dass sämtliche *TR*-Intervalle der Sequenz durchlaufen werden müssen.

Die Aufgabe der Sequenz-Simulation bestand also darin,  $\vec{V}$  und  $\mathbf{W}$  für die CROSS-Technik zu bestimmen. Sie setzten sich aus den folgenden Matrizen und Vektoren zusammen:

- Die Wirkung des HF-Pulses mit Flipwinkel  $\alpha$  wurde mit einer Rotationsmatrix  $\mathbf{R}_x(\alpha)$  ausgedrückt, wobei für die Anregung stets eine Rotation um die  $x$ -Achse angenommen wurde (s. Gl. 2.22):

$$\mathbf{R}_x(\alpha) = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\alpha) & \sin(\alpha) \\ 0 & -\sin(\alpha) & \cos(\alpha) \end{pmatrix} \quad (3.11)$$

- Die Dephasierung der Transversalmagnetisierung durch Anlegen eines nicht balancierten Gradienten wurde mit einer Rotationsmatrix  $\mathbf{R}_z(\phi)$  um die  $z$ -Achse mit Dephasierwinkel  $\phi$  beschrieben (s. Gl. 2.39):

$$\mathbf{R}_z(\phi) = \begin{pmatrix} \cos(\phi) & \sin(\phi) & 0 \\ -\sin(\phi) & \cos(\phi) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.12)$$

Der Dephasierwinkel  $\phi$  wird dabei durch die Dephasierstärke, d.h. das nullte Moment des Gradienten bestimmt. Für die Wirkung der Rephasiergradienten wurde die gleiche Matrix jedoch mit invertiertem Dephasierwinkel  $-\phi$  verwendet.

- Relaxationsprozesse wurden über eine Matrix  $\mathbf{E}(t)$  und einen Vektor  $\vec{E}(t)$  berücksichtigt, wobei  $t$  für die Dauer des Zeitabschnitts steht, in dem die Magnetisierung relaxieren konnte (s. Gl. 2.32):

$$\mathbf{E}(t) = \begin{pmatrix} e^{-t/T_2^*} & 0 & 0 \\ 0 & e^{-t/T_2^*} & 0 \\ 0 & 0 & e^{-t/T_1} \end{pmatrix} \quad \text{und} \quad \vec{E}(t) = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ M_0(1 - e^{-t/T_1}) \end{pmatrix} \quad (3.13)$$

- Wie bei der konventionellen FLASH-Sequenz wurde auch am Ende des  $TR$ -Intervalls der CROSS-Sequenz ein Spoilergradient geschaltet, der die Transversalmagnetisierung zerstört, die Longitudinalmagnetisierung jedoch nicht beeinflusst. Dieser Effekt wurde über Anwendung einer Matrix  $\mathbf{K}$  erreicht:

$$\mathbf{K} = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.14)$$

In der Simulation wurden nun diese Matrizen und Vektoren gemäß ihrer Abfolge im  $TR$ -Intervall der CROSS-Sequenz (s. Abb. 3.14) kombiniert. Die *steady state*-Magnetisierung bzw. das *steady state*-Signal wurde dabei in Abhängigkeit vom Anregungswinkel  $\alpha$  für vier unterschiedliche virtuelle Pixel simuliert:

- #1 Auf die Spins innerhalb des Pixels wirkt nur der erste schichtselektive HF-Puls, das Signal des Pixels wird mit ADC 1 aufgenommen. Im Bild würde dies einem Pixel entsprechen, das in der *ersten* Schicht *außerhalb* des Überlappungsbereichs der beiden Schichten liegt.
- #2 Auf die Spins innerhalb des Pixels wirkt nur der zweite schichtselektive HF-Puls, das Signal des Pixels wird mit ADC 2 aufgenommen. Im Bild würde dies einem Pixel entsprechen, das in der *zweiten* Schicht *außerhalb* des Überlappungsbereichs der beiden Schichten liegt.
- #3 Auf die Spins innerhalb des Pixels wirken beide HF-Pulse, das Signal des Pixels wird mit ADC 1 aufgenommen. Im Bild würde dies einem Pixel entsprechen, das im *Überlappungsbereich* der beiden Schichten liegt und in der *ersten* Schicht dargestellt wird.
- #4 Auf die Spins innerhalb des Pixels wirken beide HF-Pulse, das Signal des Pixels wird mit ADC 2 aufgenommen. Im Bild würde dies einem Pixel entsprechen, das im *Überlappungsbereich* der beiden Schichten liegt und in der *zweiten* Schicht dargestellt wird.

Jedes Pixel enthielt in der Simulation 500 einzelne Spins.<sup>7</sup> Allgemein bewirkt die Schaltung eines nicht balancierten Gradienten eine Dephasierung der Transversalmagnetisierung, d.h. jeder Spin innerhalb des Pixels erfährt einen etwas anderen Dephasierwinkel. In Folge dessen verschwindet bei vollständiger Dephasierung die Transversalmagnetisierung. Daher wurde zunächst die *steady state*-Magnetisierung  $\vec{M}_{SS,i}$  für jeden der 500 Einzelspins separat berechnet, wobei für jeden Spin

<sup>7</sup>Es zeigte sich in Übereinstimmung mit [Rau09], dass oberhalb einer Anzahl von 500 Spins keine weiteren Änderungen im Simulationsergebnis auftraten.

der De- bzw. Rephasierwinkel  $\phi$  in  $\mathbf{R}_z(\phi)$  variiert wurde.<sup>8</sup> Die unterschiedliche relative De- bzw. Rephasierstärke der Gradienten in Folge der unterschiedlichen Momente, insbesondere von SL-, PE- und CR-Gradienten, konnte ebenfalls über entsprechend verschiedene Werte von  $\phi$  berücksichtigt werden. Das Gesamtsignal eines Pixels im *steady state*  $\vec{M}_{SS}^{\text{tot}}$  resultierte schließlich aus der Summe der Einzelbeiträge  $\vec{M}_{SS,i}$  aller 500 Spins innerhalb des betrachteten Pixels:

$$\vec{M}_{SS}^{\text{tot}} = \sum_{i=1}^{500} \vec{M}_{SS,i} \quad (3.15)$$

Die Wirkungen der HF-Pulse sowie der Gradienten wurden als instantan approximiert. Bei der Berechnung wurden jeweils zur Mitte der Pulse bzw. der jeweiligen Gradienten die entsprechenden Matrizen und Vektoren angewendet. Dazwischen unterlag die Magnetisierungsdynamik lediglich den Relaxationsprozessen. Die genauen Zeitintervalle und Zeitpunkte der Pulse und Gradienten innerhalb eines *TR*-Intervalls sowie die Gradientenmomente ergaben sich aus den tatsächlichen Sequenzparametern, wie sie für spätere Vergleichsmessungen verwendet wurden. Die  $T_1$ -Relaxationszeit bezog sich auf die  $T_1$ -Zeit des für die Vergleichsmessungen eingesetzten Phantoms (siehe nächster Abschnitt 3.3.2). Für  $T_2^*$  wurde ein Wert von 10 ms angenommen, wobei auf eine genaue  $T_2^*$ -Messung des Phantoms verzichtet wurde. In Vorversuchen zeigte sich, dass mit einer Variation der  $T_2^*$ -Zeit lediglich eine Skalierung der Signalhöhe einherging. Da in den Simulationen keine absoluten MR-Signalwerte berechnet wurden, war dieser Skalierungsfaktor unerheblich, da die Daten zum Vergleich mit dem Experiment ohnehin über einen Skalierungsfaktor angepasst wurden.

### Vergleichsmessungen zur Sequenz-Simulation

Die Ergebnisse der Sequenzsimulationen wurden mit Messungen der CROSS-Sequenz an einem homogenen Phantom verglichen. Um Messfehler durch Strömungen oder Teilchenbewegungen im Phantom zu unterdrücken, wurde ein mit MR-Kontrastmittel versetztes Agarose-Gelphantom (500 ml H<sub>2</sub>O, 3 % Agarose, 0,125 % Gd-DTPA) hergestellt. Die  $T_1$ -Zeit des Phantoms wurde zu Beginn in einem SR-Experiment (s. Abschnitt 2.3.2) ermittelt. Für die HF-Anregung und zum Signalempfang wurde die Ganzkörperspule des MR-Systems (1,5 T Ganzkörpertomograph; MAGNETOM Symphony, Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland, s. Anhang A) verwendet, da diese gegenüber dedizierten Oberflächenspulen ein räumlich deutlich homogeneres Sende- und Empfangsprofil aufweist. Somit konnten Verfälschungen des gemessenen Signals durch ein inhomogenes Empfangsprofil der Spule minimiert werden. Zur Steigerung der Bildqualität und des *SNR* wurde das gemessene Signal über mehrere Akquisitionen gemittelt.

Um für die Vergleichsmessungen mit der Sequenz-Simulation ein möglichst ideales rechteckförmiges Schichtprofil sicherzustellen, wurden für diese Experimente explizit HF-Pulse einer Dauer von 4,0 ms und mit einem *bandwidth-time*-Produkt von 10,0 in die CROSS-Sequenz implementiert. Weiter wurden Verfälschungen des Signals durch ungenaue Schichtprofile reduziert, indem relativ dicke Schichten (Schichtdicke: 10,0 mm) angeregt wurden. Für die CR-Gradienten wurde ein

<sup>8</sup> $\phi$  wurde hierfür so variiert, dass bei vollständiger Dephasierung der Transversalmagnetisierung durch den jeweiligen Gradienten die einzelnen Werte von  $\phi$  gleichmäßig über den gesamten Winkelbereich von  $-\pi$  bis  $\pi$  verteilt waren.



nulltes Moment  $\mathcal{M}_{0,CR}$  vorgegeben, dessen Wert doppelt so groß war wie das nullte Moment der SL-Gradienten<sup>9</sup>  $\mathcal{M}_{0,SL}$  ( $\mathcal{M}_{0,CR} = 2 \cdot \mathcal{M}_{0,SL}$ ). Mit den gewählten Sequenzparametern (s.u.) war das maximale nullte Gradientenmoment des PE-Gradienten  $\mathcal{M}_{0,PE}$  etwa von der gleichen Größe wie das nullte Moment des SL-Gradienten  $\mathcal{M}_{0,SL}$  ( $\mathcal{M}_{0,PE} \approx \mathcal{M}_{0,SL}$ ). Eine vollständige Rephasierung von  $G_{SL2}$  durch  $G_{PE1}$  konnte folglich ausgeschlossen werden.

Für die Messungen der Signalkurven (Orientierung Schicht 1: koronar, Orientierung Schicht 2: transversal) wurde der Anregungswinkel  $\alpha$  schrittweise bei ansonsten gleichen Sequenzparametern ( $TR = 35$  ms,  $TE = 18$  ms,  $FOV = 150 \times 150$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $128 \times 128$ , Schichtdicke: 10,0 mm, Bandbreite: 510 Hz/Px) variiert. Die zuvor für die Simulationen benötigten Zeitpunkte der HF-Pulse und Gradienten innerhalb des  $TR$ -Intervalls waren an diese Parameter angepasst. Die verwendete Echozeit von 18 ms sowie die Repetitionszeit von 35 ms entsprachen dabei den in Folge der langen Pulsdauern minimal möglichen Werten. Insgesamt resultierte mit diesen Sequenzparametern eine Gesamtakquisitionsdauer für die beiden Schichten von  $TA_{tot} = 4,5$  s.

Zum Vergleich zwischen simulierten und gemessenen Daten wurden in den Bildern jeweils zwei gleich große ROIs (Größe: 250 Pixel) an den Positionen ausgewählt, die den Bildpositionen der simulierten Pixel entsprachen. Für die weitere Analyse wurde der Signalmittelwert der jeweiligen ROI gegen den Flipwinkel aufgetragen. Aus den gemessenen Signal-Flipwinkel-Kurven wurde graphisch der jeweiligen Ernst-Winkel  $\alpha'_E$  bestimmt (vgl. Gl. 2.61), an dem das gemittelte Signal seinen Maximalwert erreicht.

### 3.3.3 Untersuchungen zum Effekt der Crushergradienten und zum SNR

Für die weiteren Versuche mit der CROSS-Sequenz wurde die Pulsdauer auf einen für die 2D-MR-Bildgebung typischen Wert von 1,5 ms reduziert, so dass deutlich kürzere Echozeiten im Bereich von 10 ms und somit kürzere Gesamtakquisitionsdauern im Bereich von 2 s möglich waren. Gegenüber den Vergleichsmessungen zu den Sequenz-Simulationen wurde außerdem in den weiteren Experimenten mit dünneren Schichten (Schichtdicke: 5,0 mm) gearbeitet. Diese beiden Schritte waren insbesondere im Hinblick auf den späteren Einsatz der CROSS-Sequenz für die Temperaturüberwachung bei FUS-Anwendungen relevant. Wie in Abschnitt 2.4 erläutert, beträgt der Durchmesser des US-Fokus meist nur wenige Millimeter. Die Verwendung von Schichtdicken, die deutlich größer als die Ausdehnung des US-Fokus sind, führt dazu, dass innerhalb eines Voxels die Signalbeiträge von unterschiedlich stark erwärmten Spins gemittelt werden. Dieser so genannte *partial volume*-Effekt kann eine systematische Verfälschung der gemessenen Temperaturwerte bewirken. Die einzelnen Messungen wurden ebenfalls an dem homogene Agarose-Phantom (s. vorheriger Abschnitt 3.3.2) durchgeführt, wobei zum Signalempfang die *spine array*-Spule des Systems verwendet wurde, um das *SNR* der Bilder zu verbessern. Die erste der beiden zueinander orthogonalen Schichten war dabei stets koronar, die zweite Schicht stets transversal im Phantom orientiert.

<sup>9</sup>Das nullte Moment der SL-Gradienten  $\mathcal{M}_{0,SL}$  war stets für beide Schichten gleich, da sie mit gleicher Dicke und gleicher Dauer der HF-Pulse angeregt wurden.

### Effekt der Crushergradienten

In die CROSS-Sequenz wurden zusätzliche Dephasiergradienten, die CR-Gradienten, entlang der Richtung von  $G_{SL2}$  geschaltet (s. Abb. 3.14), um bei der Datenauslese von Schicht 1 unerwünschte Signalbeiträge von Schicht 2 zu unterdrücken. Die Effektivität dieser Dephasierwirkung durch die CR-Gradienten wurde experimentell evaluiert. Dazu wurde eine Messreihe von zueinander orthogonalen Bildern aufgenommen, wobei für die einzelnen Messungen die Stärke der CR-Gradienten schrittweise bei sonst gleichen Sequenzparametern ( $TR = 20$  ms,  $TE = 10$  ms,  $FOV = 150 \times 150$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $128 \times 128$ , Schichtdicke: 5,0 mm, Bandbreite: 510 Hz/Px.) geändert wurde. Wie für die Vergleichsmessungen zu den Sequenz-Simulationen wurde die Stärke der CR-Gradienten auf die Stärke der SL-Gradienten bezogen. Relativ zum nullten Moment des SL-Gradienten  $\mathcal{M}_{0,SL}$  wurde das nullte Moment der CR-Gradienten  $\mathcal{M}_{0,CR}$  folgendermaßen geändert:

$$\mathcal{M}_{0,CR} = \mathcal{C} \cdot \mathcal{M}_{0,SL} \quad \text{mit} \quad \mathcal{C} = 0,0 | 0,2 | 0,4 | 0,6 | 0,8 | 1,0 | 1,5 | 2,0 | 2,5 | 3,0 | 4,0 | 5,0 \quad (3.16)$$

Die absolute Dephasierstärke eines nicht balancierten Gradienten kann allgemein über die so genannte Dephasierlänge  $L_{\text{deph}}$  quantifiziert werden. Sie ergibt sich mit dem nullten Moment des Gradienten  $\mathcal{M}_0$  und dem gyromagnetischen Verhältnis  $\gamma$  aus folgender Relation:

$$L_{\text{deph}} = \frac{2\pi}{\gamma \cdot \mathcal{M}_0} \quad (3.17)$$

Die Dephasierlänge entspricht der Länge, über die durch Anlegen des Gradienten die Transversalmagnetisierung eine Phasenänderung von  $2\pi$  erreicht (vgl. Gl. 2.64). Das Signal eines Objekts, dessen Größe gerade  $L_{\text{deph}}$  oder einem ganzzahligen Vielfachen davon entspricht, wird durch die Wirkung dieses Gradienten vollständig unterdrückt, da die Signale der einzelnen Kernspins destruktiv interferieren. Für die weitere Analyse des CR-Effekts wurde aus  $\mathcal{M}_{0,SL}$  und der relativen Stärke  $\mathcal{C}$  über Gl. 3.17 die Dephasierlänge  $L_{\text{deph}}(\mathcal{C})$  des jeweiligen CR-Gradienten bestimmt.

Mit steigendem  $\mathcal{C}$  nahm die Anlegedauer der CR-Gradienten zu. Der Wert von  $\mathcal{C} = 5,0$  entsprach dabei dem durch die feste Echozeit von  $TE = 10$  ms maximal möglichen Wert. Für die Auswertung des CR-Effekts wurde das Magnituden- und Phasensignal der akquirierten Bilder jeweils im Überlappungsbereich der Schichten betrachtet. Zur Quantifizierung wurde ein relatives Signaländerungsmaß für die Pixel, die in diesem Überlappungsbereich lagen, eingeführt. An einem Pixel  $(i,j)$  wurde dazu zunächst sowohl für das Magnitudensignal  $S_{i,j}^{\text{mag}}$  als auch das Phasensignal  $S_{i,j}^{\text{pha}}$  die Differenz zwischen dem bei einer Crusherstärke von  $\mathcal{C}$  gemessenen Wert und dem jeweiligen Wert für  $\mathcal{C} = 5,0$  gebildet. Für jedes Pixel wurde dann sowohl für  $S_{i,j}^{\text{mag}}$  als auch für  $S_{i,j}^{\text{pha}}$  die relative Signaländerung  $\Delta S_{i,j}^{\text{rel}}$  über

$$\Delta S_{i,j}^{\text{rel}}(\mathcal{C}) = \frac{S_{i,j}(\mathcal{C}) - S_{i,j}(\mathcal{C} = 5)}{S_{i,j}(\mathcal{C} = 5)} \quad (3.18)$$

berechnet. Für jede Crusherstärke  $\mathcal{C}$  (und damit für jede Dephasierlänge  $L_{\text{deph}}(\mathcal{C})$ ) wurde schließlich die relative Gesamtänderung des Magnituden- und Phasensignals aus dem quadratischen Mittelwert der Einzelbeiträge der betrachteten Pixel im Überlappungsbereich gebildet:

$$\Delta S_{\text{tot}}^{\text{rel}}(\mathcal{C}) = \sqrt{\frac{1}{N_{\text{tot}}} \sum_{i,j} \left( \Delta S_{i,j}^{\text{rel}}(\mathcal{C}) \right)^2} \quad (3.19)$$

$N_{\text{tot}}$  bezeichnet dabei die Anzahl der Gesamtpixel innerhalb des Überlappungsbereichs.

### SNR

In einer weiteren Messreihe wurde untersucht, ob durch den verschachtelte Anregungsprozess und die verschiedenen De- und Rephasierschritte der CROSS-Sequenz die Bildqualität beeinflusst wird. Dazu wurden Vergleichsmessungen mit einer konventionellen FLASH-Sequenz durchgeführt. Mit beiden Sequenzen wurden zueinander orthogonal orientierte Bilder akquiriert, wobei die jeweiligen Schichten für beide Sequenzen an identischen Positionen im Phantom mit den gleichen Sequenzparametern wie zur Untersuchung des CR-Effekts aufgenommen wurden ( $TR = 20$  ms,  $TE = 10$  ms,  $FOV = 150 \times 150$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $128 \times 128$ , Schichtdicke: 5,0 mm, Bandbreite: 510 Hz/Px). Basierend auf den Ergebnissen zur Evaluation des CR-Effekts wurde eine Crusherstärke für die CROSS-Sequenz von  $\mathcal{C} = 2,0$  verwendet (zugehörige Dephasierlänge:  $L_{\text{deph}} = 1,2$  mm). Für die Messungen mit der FLASH-Sequenz wurden dabei die Bilddaten sequentiell aufgenommen, d.h. zunächst wurden alle k-Raum-Zeilen der ersten und dann alle k-Raum-Zeilen der zweiten Bildschicht akquiriert. Mit den gewählten Parametern folgten Gesamtakquisitionsdauern von  $TA_{\text{tot}} = 2,6$  s für die CROSS-Sequenz und von  $TA_{\text{tot}} = 5,1$  s für die FLASH-Sequenz.

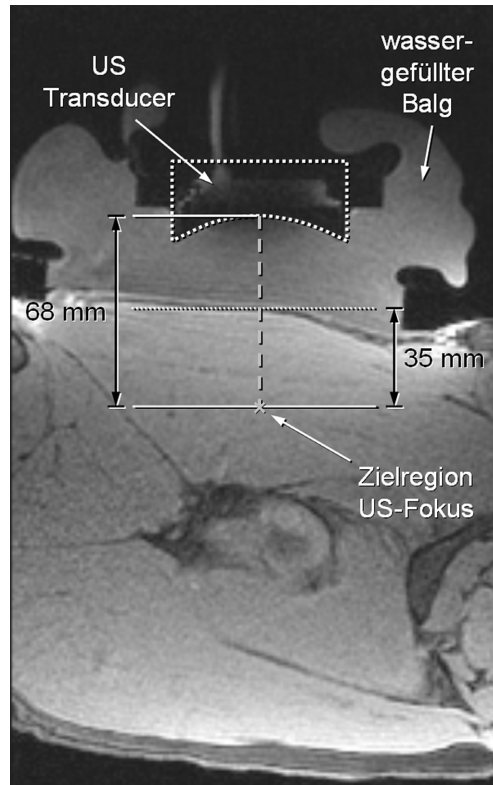
Für den quantitativen Vergleich wurde dann das *SNR* des Magnitudensignals der aufgenommenen Bilder bestimmt. Dazu wurde der Quotient aus Signalmittelwert einer ROI  $\bar{S}_{\text{ROI}}$ , die im jeweiligen Bild innerhalb des Phantoms lag und Signalmittelwert einer ROI, die sich außerhalb des Phantoms befand  $\bar{S}_{\text{back}}$  und damit nur den Signalbeitrag des Rauschens maß, gebildet:

$$SNR = \frac{\bar{S}_{\text{ROI}}}{\bar{S}_{\text{back}}} \quad (3.20)$$

Die ROIs wurden hierfür in den Bildern an identischen Positionen und mit gleicher Pixelanzahl (Gesamtanzahl: 250) ausgewählt.

### 3.3.4 Evaluation im Tierversuch

Nach der Evaluation im Phantom wurde die CROSS-Sequenz im Tierversuch für PRF-basierte Temperaturmessungen bei einer FUS-Behandlung mit dem roboterunterstützten FUS-System (s. Abschnitt 3.2) eingesetzt und getestet. Die Versuche wurden ebenfalls an einem gesunden, narkotisierten Schwein (Alter: 3 Monate, Körpergewicht: 85 kg; Autorisierung durch das Regierungspräsidium Karlsruhe unter dem Aktenzeichen 35-9185.81/G-6/06, Details s. Abschnitt 3.2.5) durchgeführt. Für die Versuche wurde das Tier in Rückenlage auf dem Patiententisch des Ganzkörper-



**Abb. 3.15:**  $T_1$ -gewichtetes Übersichtsbild mit Transducer und Ankeppelbalg. Im Muskelgewebe auf der Innenseite des rechten Hinterlaufs eines Schweins wurde eine Zielregion für die FUS-Behandlung vorgegeben, die mit der CROSS-Sequenz überwacht wurde.

MR-Tomographen positioniert. Zum Signalempfang wurde die *spine array*-Spule sowie die in den FUS-Applikator integrierte HF-Spule benutzt.

Der FUS-Applikator wurde mit US-Gel (Henry Schein Inc., Melville, New York, USA) auf die enthaarte Hautoberfläche angekoppelt und am Patiententisch fixiert. Um die US-Welle von oben in das Gewebe einzustrahlen, wurde der Führungsarm des Roboters in der  $0^\circ$ -Position entlang des C-Bogens arretiert. Es wurden Beschallungen einer Dauer von  $\Delta t_{\text{US}} = 35$  s bei einer akustischen Leistung von  $P_{\text{US}} = 40$  W vorgenommen. Die Zielpunkte der Beschallungen wurden in transversalen  $T_1$ -gewichteten Übersichtsbildern (FLASH 3D, 56 Schichten,  $TR = 9,1$  ms,  $TE = 3,3$  ms,  $FOV = 280 \times 280$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $256 \times 256$ , Schichtdicke: 2,0 mm) in einer Tiefe von ca. 35 mm im Muskelgewebe des rechten Hinterlaufs definiert (s. Abb. 3.15). Die Beschallungen wurden mit Hilfe der CROSS-Sequenz überwacht, wobei Schicht 1 stets parallel und Schicht 2 stets senkrecht zur vorgegebenen US-Achse orientiert wurde ( $TR = 20$  ms,  $TE = 10$  ms,  $FOV = 270 \times 270$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $128 \times 128$ , Schichtdicke: 3,5 mm, Bandbreite: 250 Hz/Px,  $TA_{\text{tot}} = 2,6$  s). Gegenüber den Phantomexperimenten wurde hierbei eine geringere Schichtdicke von 3,5 mm verwendet, um eine mögliche Verfälschung der Temperaturwerte durch *partial volume*-Effekte zu reduzieren. Die geringere Schichtdicke resultierte in einem höheren nullten Moment der SL-Gradienten, so dass bereits mit einer Crusherstärke von  $\mathcal{C} = 1,0$  (zugehörige Dephasierlänge:  $L_{\text{deph}} = 1,6$  mm) ein ausreichender Dephasiereffekt erreicht wurde.

Zur Online-Überwachung wurden die komplexen Phasendifferenzen der Bilder gebildet, wobei die Temperatur- und Dosisberechnungen mit dem Software-Paket TAM ausgeführt wurden (s. Abschnitt 3.2.3). Zur Untersuchung der erzeugten FUS-Läsionen im Gewebe wurden im Anschluss an die Beschallungen  $T_2$ -gewichtete Bilder (TSE, 24 Schichten,  $TR = 5660$  ms,  $TE = 83$  ms,  $FOV = 250 \times 250$  mm<sup>2</sup>, Matrix:  $256 \times 256$ , Schichtdicke: 2,0 mm, Turbo-Faktor: 29) aufgenommen.



## 4 Ergebnisse

Im ersten Teil dieses Kapitels werden die Ergebnisse der Experimente mit dem roboterunterstützten FUS-System gezeigt. Das System kombiniert ein MR-kompatibles kommerzielles robotisches Assistenzsystem mit einer speziellen therapeutischen US-Quelle, wobei hierfür ein so genannter Fix-Fokus-Transducer verwendet wurde.

Der zweite Teil umfasst die Resultate der Simulationen und Experimente mit der neu entwickelten CROSS-Sequenz für die zeitoptimierte Temperaturbildgebung. Die CROSS-Sequenz wurde für die Überwachung von *in vivo* Beschallungen mit dem Roboter-FUS-System eingesetzt. Die dabei erzielten Resultate bilden den Abschluss dieses Kapitels.

### 4.1 Roboterunterstütztes FUS-System

Als Alternative zu bestehenden MRgFUS-Therapieeinheiten wurde in dieser Arbeit ein flexibles FUS-System aufgebaut. Zunächst werden in den folgenden Unterabschnitten die Ergebnisse der Messungen zur Evaluation des FUS-Applikators mit der integrierten HF-Spule präsentiert. Daran anschließend folgen die Resultate zur Zielgenauigkeit des Systems sowie der Messungen im Tierversuch.

#### 4.1.1 FUS-Applikator

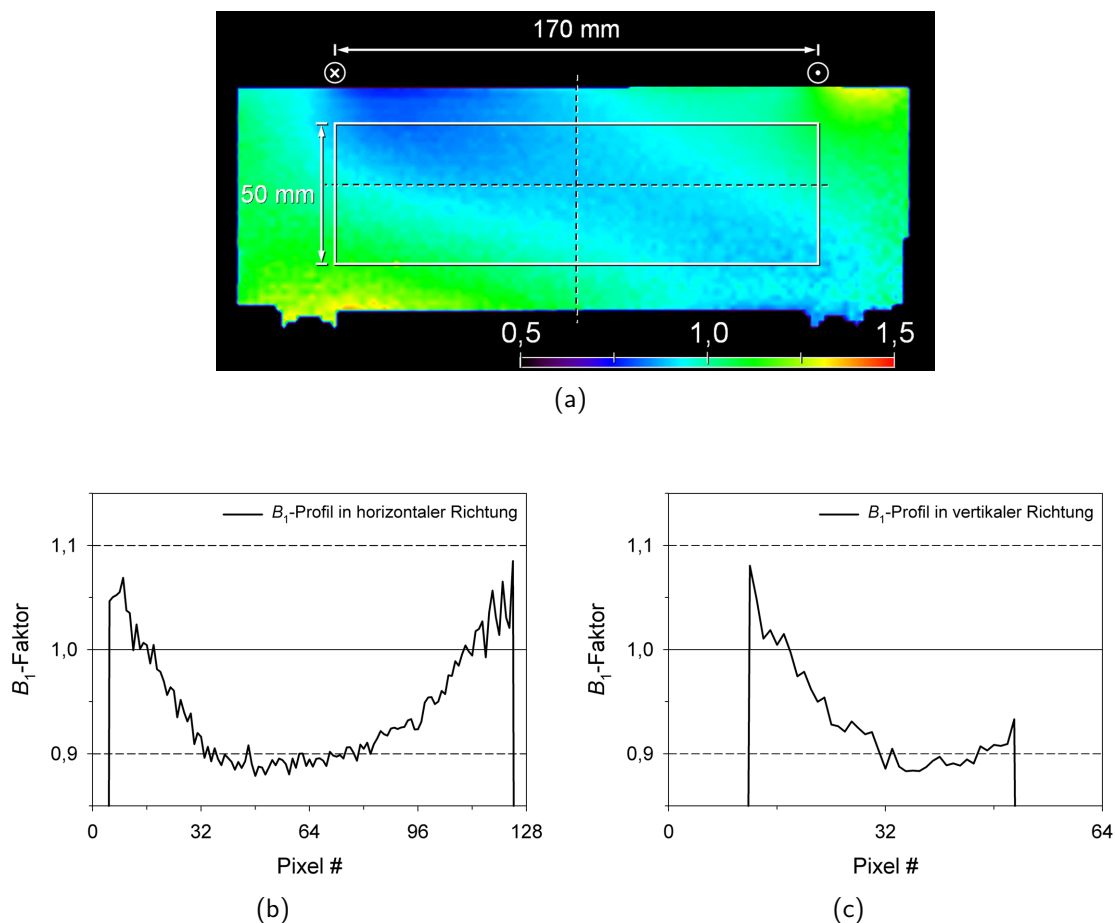
Der FUS-Applikator konnte bei allen Phantom- und Tierversuchen störungsfrei betrieben werden. Mit Hilfe des Ringsystems und in Folge der hohen mechanischen Festigkeit des Mylar<sup>®</sup>-Materials wurde der Ankoppelbalg rutschfest auf die Hautoberfläche aufgesetzt und am Patiententisch fixiert. Mit dem Ringsystem wurde der wassergefüllte Balg ausreichend dicht abgeschlossen, so dass während der Versuche keine Luftblasen in den Balg eindringen konnten bzw. kein Wasser austreten konnte.

Das *SNR* der Temperaturbilder wurde durch den Betrieb des kombinierten Roboter-FUS-Systems im Tomographen während der Bildgebung nicht beeinträchtigt, wobei hierfür zur quantitativen Bestimmung des *SNR* analog zu der in Abschnitt 3.3.3 beschriebenen Methode vorgegangen wurde. So wurde für die Magnitudenbilder der segmentierten GRE-EPI-Sequenz mit den Parametern für die Temperaturüberwachung der Beschallungen im Phantom ein *SNR* bei angeschaltetem US-Transducer von  $SNR_{\text{on}} = 9,6$  und bei abgeschaltetem Transducer von  $SNR_{\text{off}} = 9,9$  gefunden. Aus dem Temperatur-Zeit-Verlauf eines Pixels, das in den Temperaturbildern außerhalb des erhitzten Bereichs lag (grüne Kurve in Abb. 4.3(a)), wurde eine Temperatur-Standardabweichung von  $\delta T_{\text{on}} = 1,0$  K während des Betriebs des Transducers bzw. von  $\delta T_{\text{off}} = 0,9$  K bei abgeschaltetem Transducer gemessen. Die gleiche Sequenz wurde mit veränderten Parametern auch zur Tempera-

turüberwachung der Beschallungen im Tier herangezogen. Entsprechend resultierten hierbei Werte für das  $SNR$  und die Temperatur-Standardabweichung  $\delta T$  von  $SNR_{\text{on}} = 19,0$  bzw.  $SNR_{\text{off}} = 20,2$  und  $\delta T_{\text{on}} = 0,8$  K bzw.  $\delta T_{\text{off}} = 0,7$  K.

#### 4.1.2 Dedizierte HF-Empfangsspule

Zur Optimierung des Signalempfangs aus dem Zielgebiet des FUS-Applikators wurde in das Ringsystem eine Oberflächenempfangsspule eingebaut. Außer der räumlichen Nähe zum Messobjekt ist hierbei eine Entkopplung der Empfangsspule vom homogenen HF-Anregefeld der *body coil* für eine gute Bildqualität entscheidend. Die Störung des  $B_1$ -Sendefelds wurde mit der in Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Methode zum  $B_1$ -mapping charakterisiert: Anhand einer Serie von FLASH-Bildern wurde pixelweise der Ernst-Winkel gemessen. Aus dem Vergleich von gemessenem und theoretischem (durch  $TR$  und die  $T_1$ -Zeit des Phantoms vorgegeben, s. Gl. 2.61) Wert des Ernst-Winkels wurde



**Abb. 4.1:** Evaluation der in den FUS-Applikator integrierten HF-Empfangsspule. In (a) ist eine der Karten des  $B_1$ -Verzerrungsfaktors gezeigt. Die Bildebene ist dabei senkrecht zur Ebene der Spule orientiert. Die Querschnitte der Spulenleiter sind durch Kreis mit Kreuz bzw. Punkt symbolisiert. Das Rechteck deutet die Größe des Zielbereichs des FUS-Applikators an. Exemplarisch zeigen die beiden Graphen den pixelweisen Verlauf des  $B_1$ -Faktors entlang der in (a) gestrichelten Linien ((b) –  $B_1$ -Profil in horizontaler Richtung, Nummerierung der Pixel von links nach rechts; (c) –  $B_1$ -Profil in vertikaler Richtung, Nummerierung der Pixel von unten nach oben).

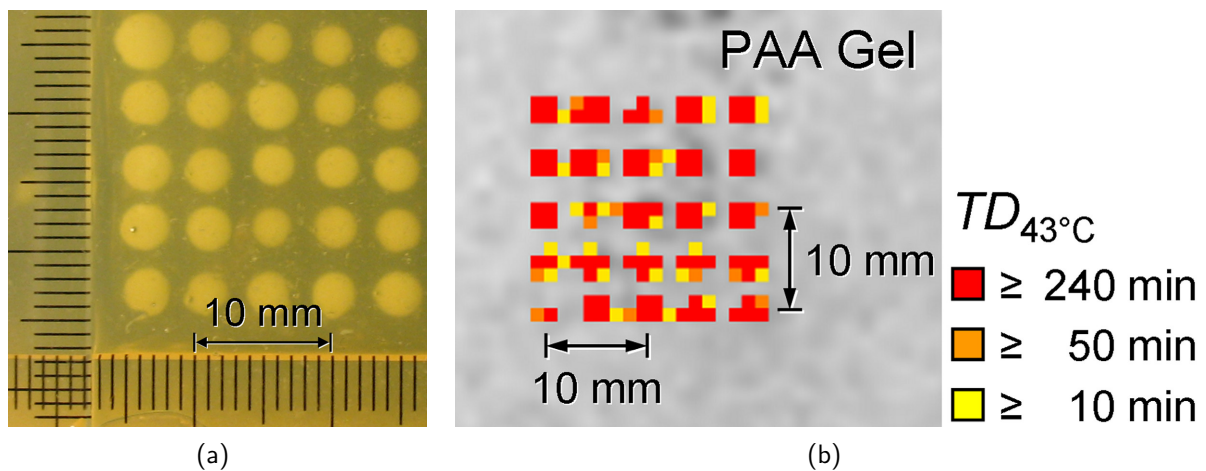


der  $B_1$ -Verzerrungsfaktor bestimmt. Über ein SR-Experiment ergab sich für die Phantomlösung eine Relaxationszeit von  $T_1 = 317 \pm 10$  ms, woraus mit  $TR = 6,1$  ms ein theoretischer Ernst-Winkel von  $\alpha_E = 11,2 \pm 0,2^\circ$  folgte.

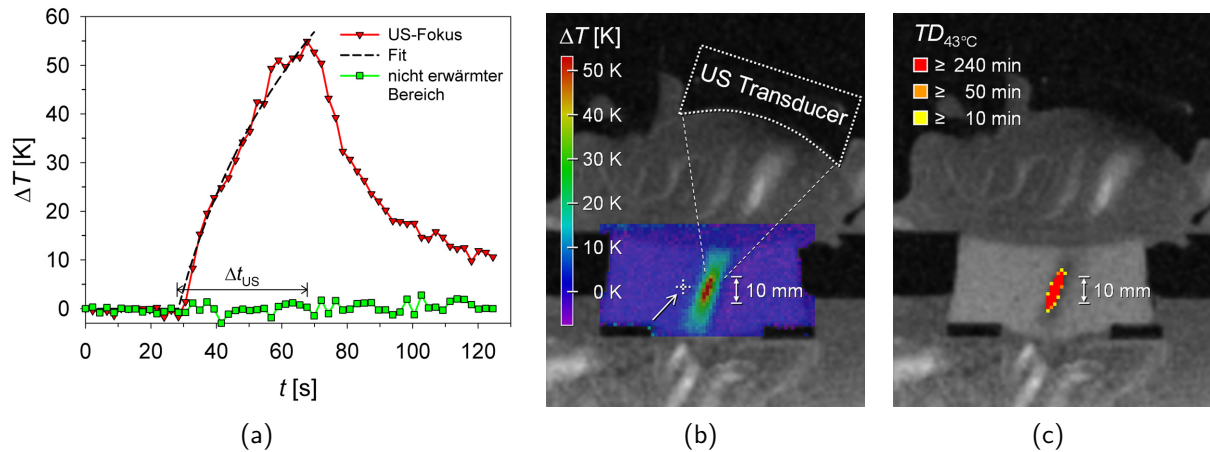
In Abb. 4.1(a) ist exemplarisch eine der Karten des resultierenden  $B_1$ -Verzerrungsfaktors gezeigt, der im Fall perfekter Entkopplung überall einen Wert von 1,0 besitzt. Die größten Abweichungen wurden dabei in der Nähe des Spulenleiters mit Werten für den  $B_1$ -Faktor von  $0,72 \pm 0,01$  bzw.  $1,51 \pm 0,01$  gefunden. Im gesamten Zielvolumen des FUS-Applikators, dessen Querschnitt in Abb. 4.1(a) durch das weiße Rechteck angedeutet ist, zeigten sich Werte des  $B_1$ -Faktors im Bereich von  $0,81 \pm 0,01$  bis  $1,13 \pm 0,01$ , wobei die Abweichung des  $B_1$ -Faktors vom Idealwert 1,0 in diesem Bereich im Mittel  $\pm 8$  % betrug. Exemplarisch sind dazu in Abb. 4.1(b) und 4.1(c) die pixelweisen Profile des  $B_1$ -Faktors entlang der in Abb. 4.1(a) gestrichelten Linien dargestellt. Der mittlere Fehler des  $B_1$ -Faktors von  $\pm 0,01$  folgte dabei aus der Standardabweichung der Fitparameter  $c_1$  und  $c_2$  (s. Fit-Gl. 3.1) aller Pixel.

### 4.1.3 Phantomexperimente

Zur quantitativen Analyse der Zielgenauigkeit des kombinierten Roboter-FUS-Systems wurde eine Reihe von Beschallungsserien in einem PAA-Gelphantom durchgeführt. Mit dem dafür vorgegebenen US-Protokoll ( $\Delta t_{US} = 40$  s,  $P_{US} = 50$  W,  $\Delta t_{cool} = 135$  s) konnten im PAA-Gel definierte, zigarrenförmige Koagulationsläsionen erzeugt werden (s. Abb. 3.7). Im vergrößerten Ausschnitt eines Fotos (Bildebene senkrecht zur Einstrahlrichtung der US-Welle, s. Abb. 4.2(a)), das im Anschluss an die  $5 \times 5$ -Beschallungsserie zur relativen Positionierungsgenauigkeit aufgenommen wurde, sind die einzelnen Koagulationsläsionen als weißliche, kreisförmige Strukturen erkennbar.



**Abb. 4.2:** (a) Vergrößerter Ausschnitt eines Fotos des PAA-Gels, das im Anschluss an die  $5 \times 5$ -Beschallungsserie zur relativen Positionierungsgenauigkeit des System aufgenommen wurde. Die Läsionen sind als weißliche, kreisförmige Strukturen erkennbar. (b) Darstellung der Verteilung der thermischen Dosis  $TD_{43^\circ C}$  im MR-Bild online. Die Bildebenen waren jeweils senkrecht zur Einstrahlrichtung der US-Welle orientiert.



**Abb. 4.3:** (a) Temperatur-Zeit-Verlauf im US-Fokus und in einem Pixel außerhalb des erwärmten Bereichs (Position im vergrößerten Ausschnitt (b) durch Kreuz mit Pfeil angedeutet) einer Beschallungen des PAA-Gelphantoms. Für den Fit wurde an den Temperaturanstieg eine Funktion gemäß Gl. 2.86 angepasst. (b) PRF-basierte Temperaturverteilung zum Zeitpunkt des maximalen Temperaturanstiegs. Das Temperaturbild ist ausschnittsweise dem zugehörigen Magnitudenbild farbig überlagert. (c) Resultierende Dosiskarte zur Abschätzung der Größe der Koagulationsläsion. Die Bildschichten in (b) und (c) wurden parallel zur Einstrahlrichtung der US-Welle orientiert.

Zur Temperaturüberwachung im Phantom wurde eine segmentierte GRE-EPI-Sequenz eingesetzt. Mit den verwendeten Sequenzparametern (s. Abschnitt 3.2.4) konnten Temperaturen mit einer Genauigkeit von  $\delta T = \pm 1,0$  K gemessen werden, wobei dieser Wert aus der Temperaturstandardabweichung des Temperatur-Zeit-Verlaufs eines Pixels außerhalb des erwärmten Bereichs bestimmt wurde (grüne Kurve in Abb. 4.3(a)).

Im Mittel wurde für sämtliche Beschallungen eine maximale Temperaturerhöhung im Fokus der US-Welle von  $\Delta \bar{T} = 53,3 \pm 3,8$  K beobachtet. Der angegebene Fehler von  $\Delta \bar{T}$  entspricht hierbei der Standardabweichung der Maximaltemperaturen der einzelnen Beschallungen. In Abb. 4.3(a) ist der Temperatur-Zeit-Verlauf exemplarisch für eine Beschallung im Phantom aufgetragen. An den Temperaturanstieg wurde eine Funktion der Form von Gl. 2.86 angepasst. Der Fit lieferte unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.2.4 spezifizierten thermischen Eigenschaften des PAA-Phantommaterials einen Wert für die Anstiegszeit von  $\tau_0 = 19,3 \pm 4,3$  s und für die Leistungsdichte im Fokusbereich von  $Q = 11,5 \pm 0,9$  W/cm<sup>3</sup>.

In Abb. 4.3(b) ist beispielhaft eines der PRF-basierten Temperaturbilder gezeigt, wobei das Bild die räumliche Temperaturverteilung zum Zeitpunkt des maximalen Temperaturanstiegs von Abb. 4.3(a) parallel zur US-Achse angibt. Die Auswertung und Darstellung der Bilder erfolgte online mit der TAM-Software (s. Abschnitt 3.2.3). Zur Online-Überwachung des Koagulationsprozesses wurde mit der TAM-Software zusätzlich eine Berechnung der thermischen Dosis  $TD_{43^\circ\text{C}}$  vorgenommen. Für die Beschallung entsprechend dem Temperatur-Zeit-Verlauf in Abb. 4.3(a) ist die resultierende Dosisverteilung parallel zur US-Achse in Abb. 4.3(c) dargestellt. Die Läsionsgröße wurde anhand der Dosiskarten über die Größe des Bereichs abgeschätzt, in dem die thermische Dosis die Koagulationsschwelle von  $TD_{43^\circ\text{C},\text{let}} = 240$  min übersteigt. Parallel zur US-Achse wurde damit eine mittlere Läsionsgröße von  $a' = 11,0 \pm 1,1$  mm gefunden. Abbildung 4.2(b) veranschaulicht

exemplarisch die Verteilung der thermischen Dosis senkrecht zur US-Achse für das  $5 \times 5$ -Raster. Es zeigten sich Läsionen einer mittleren Größe von  $b' = 2,5 \pm 0,5$  mm in Abständen von ca. 5 mm.

Im Folgenden werden die Resultate zur Evaluation der Zielgenauigkeit des roboterunterstützten FUS-Systems präsentiert. Dazu wurden im Anschluss an die Beschallungsserien  $T_2$ -gewichtete Bilder sowohl parallel als auch senkrecht zur Richtung der US-Achse aufgenommen. Über eine Schwerpunksanalyse der Bildintensitätswerte wurden die Positionen der einzelnen Läsionen in diesen Bildern semi-automatisch detektiert.

### Absolute Justiergenauigkeit

Zunächst wurde die Genauigkeit der Justierung des US-Transducers am Applikationsmodul des Führungsarms überprüft, um Abweichungen zwischen der tatsächlichen und der theoretischen US-Fokusposition im Koordinatensystem des MR-Tomographen  $S$  (s. Abb. 3.1) *absolut* zu bestimmen. Dazu wurden die passiven Marker des Robotersystems im MR-Bild lokalisiert. Unter der Annahme einer perfekten Übereinstimmung zwischen US-Achse und theoretischer Nadelachse wurden dann die theoretischen Fokuspositionen berechnet. Es zeigte sich ein mittlerer geometrischer Abstand zwischen gemessenen und theoretischen Läsionspositionen von  $\Delta r_{\text{MR}}^{\text{abs}} = 1,3 \pm 0,8$  mm. Im Koordinatensystem des Roboterkopfes  $S'_{\text{Rob}}$  entsprach dieser Abstand einem Versatz zwischen tatsächlicher und theoretischer Fokusposition von  $\Delta x'_{\text{Rob}} = 0,6 \pm 0,2$  mm,  $\Delta y'_{\text{Rob}} = 0,7 \pm 0,7$  mm und  $\Delta z'_{\text{Rob}} = 0,7 \pm 0,5$  mm, wobei gilt:

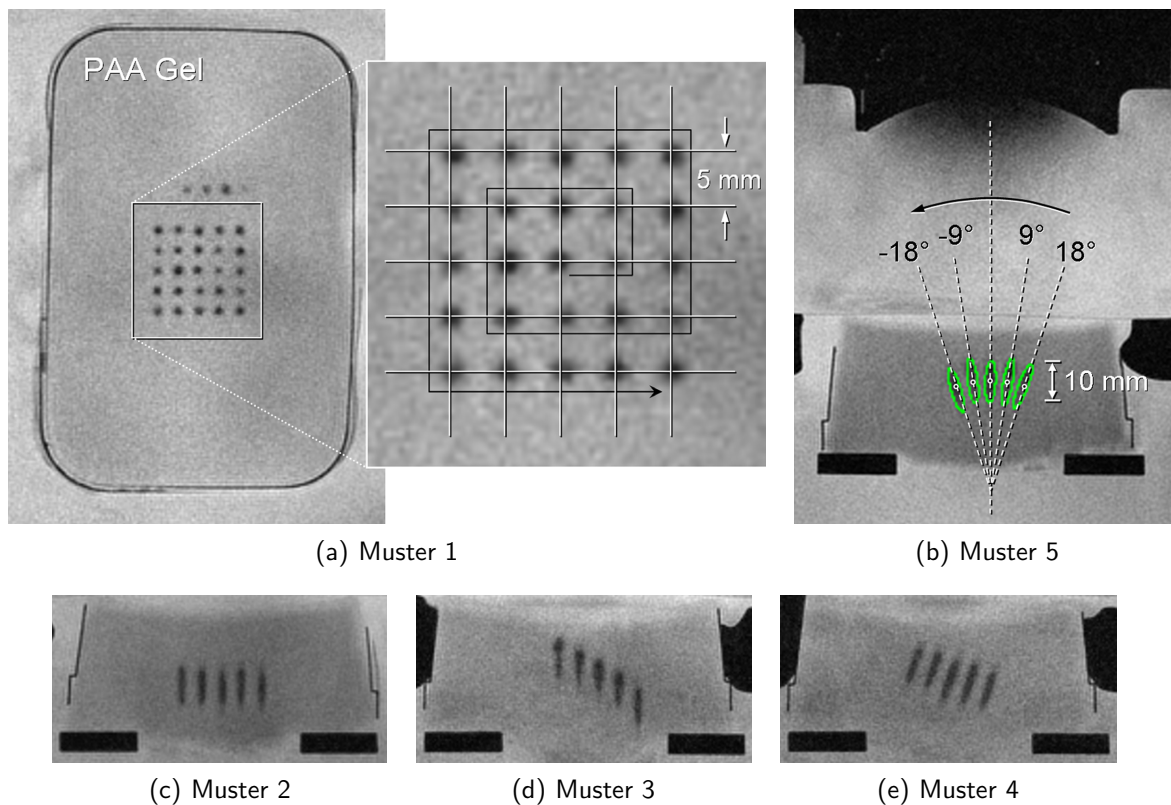
$$\Delta r_{\text{MR}}^{\text{abs}} = \sqrt{(\Delta x'_{\text{Rob}})^2 + (\Delta y'_{\text{Rob}})^2 + (\Delta z'_{\text{Rob}})^2} \quad (4.1)$$

Die Achsen in  $S'_{\text{Rob}}$  waren dabei so definiert, dass die  $z'_{\text{Rob}}$ -Achse dem Verlauf der theoretischen Nadelachse entsprach. Die  $x'_{\text{Rob}}$ -Achse war durch die Verbindungslinie der beiden Marker  $M_1$  und  $M_2$  (s. Abb. 3.8(b)) und die  $y'_{\text{Rob}}$ -Achse durch das Kreuzprodukt  $\vec{z}'_{\text{Rob}} \times \vec{x}'_{\text{Rob}}$  gegeben.

### Relative Justiergenauigkeit

In einer zweiten Versuchsreihe wurde die *relative* Positionierungsgenauigkeit des kombinierten FUS-Systems bei schrittweisen Bewegungen des Transducers ausgewertet. Dazu wurden im Gelphantom mehrere geometrische Läsionsmuster (schematische Darstellung s. Abb. 3.9) induziert, deren Zielpunkte gemäß vordefinierter Bewegungstrajektorien angesteuert wurden. In Abb. 4.4 sind  $T_2$ -gewichtete MR-Aufnahmen der verschiedenen Läsionsmuster gezeigt. Anhand dieser Bilddatensätze wurden die Positionen der einzelnen Läsionen semi-automatisch bestimmt und mit den theoretischen Zielpositionen entlang der vorgegebenen Trajektorien verglichen.

Die Ergebnisse dieser Experimente sind in Tab. 4.1 zusammengefasst. Aus dem Mittelwert der geometrischen Abstände zwischen gemessenen und theoretischen Fokuspositionen wurde für jedes Muster eine mittlere relative Abweichung  $\Delta r_{\text{MR}}$  bestimmt. Für das  $5 \times 5$ -Raster wurde beispielsweise eine mittlere Abweichung von  $\Delta r_{\text{MR}}^{5 \times 5} = 0,4 \pm 0,2$  mm gefunden. Dabei erschienen die Läsionen im  $T_2$ -gewichteten MR-Bild (s. Abb. 4.4(a)) gegenüber den theoretischen Zielpunkten, die im vergrößerten Bildausschnitt durch die Kreuzungspunkte der Gitternetzlinien gekennzeichnet sind, systematisch nach rechts verschoben. Dieser systematische Versatz wurde durch einer minimale Verkipfung



**Abb. 4.4:** Darstellungen der induzierten Läsionsmuster in  $T_2$ -gewichteten MR-Aufnahmen zur Analyse der relativen Zielgenauigkeit des Systems. Der vergrößerte Ausschnitt in (a) des  $5 \times 5$ -Rasters zeigt neben der vorgegebenen Bewegungstrajektorie (dünner schwarzer Pfeil) ein Gitternetz (Maschengröße:  $5,0 \times 5,0 \text{ mm}^2$ ), dessen Kreuzungspunkte die Positionen der theoretischen Zielpunkte der Beschallungsserie kennzeichnen. (b) MR-Bild des radialen Läsionsmusters. Die semi-automatisch bestimmten Trägheitsellipsoide der einzelnen Läsionen sind durch die grünen Ellipsen angedeutet. Die kleinen schwarzen Punkte geben die theoretischen Zielpunkte an. Die US-Achse wurde in  $9^\circ$ -Schritten rotiert, wobei die theoretischen Einstrahlrichtungen durch die gestrichelten Linien gegeben sind. Die Bezeichnungen in (c)-(e) entsprechen der Nummerierung der Muster von Abb. 3.9.

des Transducers am Applikationsmodul verursacht, die im Anschluss an diese Beschallungsserie festgestellt und korrigiert wurde. Allerdings ergab sich mit  $\Delta r_{\text{MR}}^{\text{rad}} = 1,0 \pm 0,4 \text{ mm}$  der größte relative Positionierungsfehler für das radiale Läsionsmuster (s. Abb. 4.4(b)), bei dem Translations- und Rotationsbewegungen des Transducers kombiniert wurden. Für diese Beschallungsserie wurde auch die größte relative Winkelabweichung von  $\Delta \varphi^{\text{rad}} = 1,8 \pm 1,0^\circ$  gemessen, wozu Berechnungen zum Trägheitstensor der Läsionen angestellt wurden. Die aus der langen und kurzen Hauptachse der Trägheitsellipsoide resultierenden Ellipsen sind in Abb. 4.4(b) exemplarisch eingezeichnet. Für die einzelnen Muster sind die jeweiligen Werte der Winkelabweichung  $\Delta \varphi$  ebenfalls in Tab. 4.1 aufgeführt. Zusätzlich sind in Tab. 4.1 noch die jeweiligen mittleren Läsionsgrößen parallel (a) und senkrecht (b) zur US-Achse angegeben, die aus den Abmessungen der beiden Hauptachsen der Läsionsellipsoide abgeschätzt wurden. Es zeigte sich, dass für alle Beschallungsmuster sehr reproduzierbar Läsionen einer mittleren Größe von  $\bar{a} = 2,3 \text{ mm}$  und  $\bar{b} = 10,3 \text{ mm}$  induziert wurden.

**Tab. 4.1:** Zusammenfassung der Messergebnisse zur relativen Zielgenauigkeit des kombinierten Roboter-FUS-System. Die Nummerierung der Läsionsmuster entspricht der Nummerierung der Muster in Abb. 3.9. Der Fehler der einzelnen Größen (Abkürzungen siehe Text) wurde aus der Standardabweichung ermittelt.

Muster	MR-Messungen				systemintern
	$\Delta r_{\text{MR}}$ [mm]	$a$ [mm]	$b$ [mm]	$\Delta\varphi$ [°]	$\Delta r_{\text{int}}$ [mm]
#1	$0,4 \pm 0,2$	$2,0 \pm 0,2$		–	$0,08 \pm 0,03$
#2	$0,5 \pm 0,4$	$10,1 \pm 0,4$	$2,4 \pm 0,2$	$0,2 \pm 0,7$	$0,09 \pm 0,01$
#3	$0,9 \pm 0,6$	$10,0 \pm 0,9$	$2,4 \pm 0,2$	$0,5 \pm 0,7$	$0,06 \pm 0,01$
#4	$0,5 \pm 0,1$	$10,2 \pm 0,3$	$2,3 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,8$	$0,06 \pm 0,01$
#5	$1,0 \pm 0,4$	$11,0 \pm 0,5$	$2,4 \pm 0,1$	$1,8 \pm 1,0$	$0,05 \pm 0,05$

Für sämtliche Beschallungsserien wurden neben den MR-Bilddaten auch die relativen Abweichungen  $\Delta r_{\text{int}}$  der internen Positionsdaten der optischen Sensoren des Robotersystems analysiert. Dabei wurden unabhängig von der Art der Transducerbewegung – Translation und/oder Rotation – Positionierungsfehler von  $\Delta r_{\text{int}} < 0,1$  mm registriert (minimaler vs. maximaler systeminterner Positionierungsfehler:  $0,05 \pm 0,05$  mm vs.  $0,09 \pm 0,01$  mm; s. Tab. 4.1).

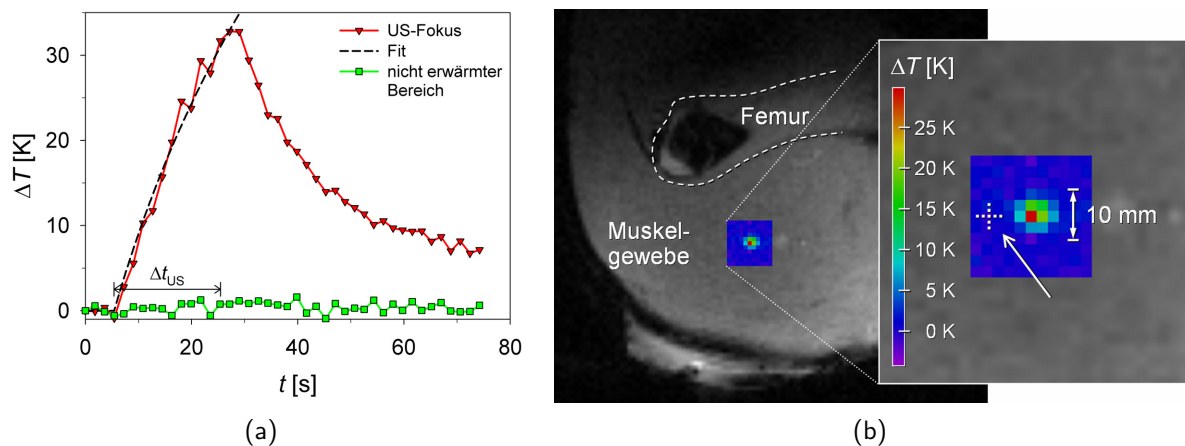
Für die jeweiligen Muster wurde die Ausführungsdauer der einzelnen Bewegungsschritte des Transducers mit dem Robotersystem manuell erfasst. Unter Einbeziehung aller Translations- und Rotationsbewegungen des Transducers betrug dabei die mittlere Zeitdauer, um den Transducer mit Hilfe des Führungsarm von einem Zielpunkt zum nächsten zu bewegen, ca. 6 s bei einer mittleren Bewegungsstrecke von ca. 5 mm.

#### 4.1.4 Evaluation im Tierversuch

Im Anschluss an die Phantomexperimente wurde das kombinierte Roboter-FUS-System im Tierversuch unter realistischen Bedingungen erprobt. Ähnlich wie für die Beschallungsserien im Phantom wurden auch hierfür feste Beschallungsmuster vorgegeben. Mit dem gegenüber den Phantomversuchen modifizierten US-Protokoll ( $\Delta t_{\text{US}} = 20$  s,  $P_{\text{US}} = 30$  W,  $\Delta t_{\text{cool}} = 120$  s) konnten im Muskelgewebe definierte Läsionen erzeugt werden.

Auch im Tierversuch wurden die Beschallungen online mit der segmentierten EPI-Sequenz überwacht, wobei mit den hierfür verwendeten Sequenzparametern (s. Abschnitt 3.2.5) eine Temperaturgenauigkeit von  $\delta T = \pm 0,8$  K resultierte. Dieser Wert wurde wiederum aus der Temperaturstandardabweichung des Temperatur-Zeit-Verlaufs eines Pixels außerhalb des erwärmten Bereichs bestimmt (grüne Kurve in Abb. 4.5(a)).

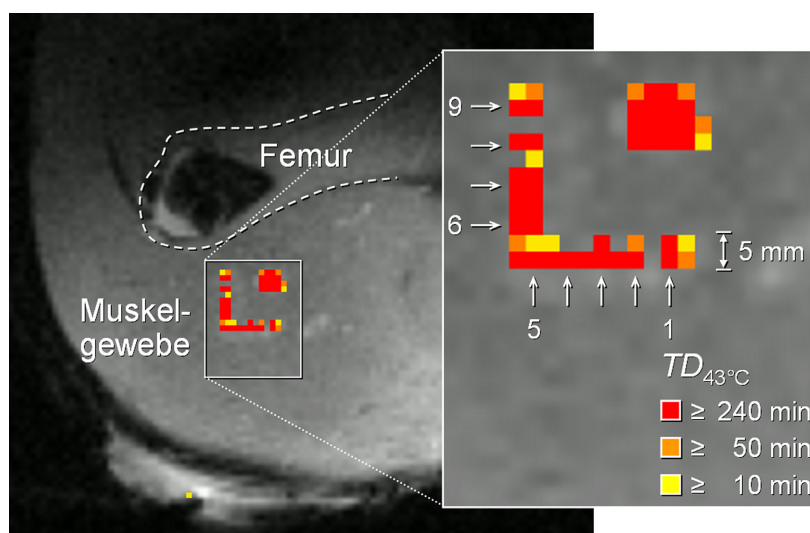
Im Mittel wurde für die Beschallungen ein maximaler Temperaturanstieg im Fokus der US-Welle von  $\Delta \bar{T} = 31,2 \pm 2,9$  K beobachtet. Die Fehlerangabe entspricht hierbei wiederum der Standardabweichung aller maximalen Temperaturanstiege. Diese Temperaturerhöhungen waren ausreichend um lokalisierte nekrotische Bereiche im Gewebe durch Koagulation zu verursachen (s. Abb. 4.8(a)). In Abb. 4.5(a) ist der Temperatur-Zeit-Verlauf einer Beschallung *in vivo* angegeben. Exemplarisch wurde an diesen Temperaturanstieg eine Funktion der Form von Gl. 2.86 angepasst. Mit den ther-



**Abb. 4.5:** (a) Temperatur-Zeit-Verlauf im US-Fokus und in einem Pixel außerhalb des erwärmten Bereichs (Position im vergrößerten Ausschnitt (b) durch Kreuz mit Pfeil angedeutet) einer Beschallung im Tierversuch. Für den Fit wurde an den Temperaturanstieg eine Funktion gemäß Gl. 2.86 angepasst. (b) PRF-basierte Temperaturverteilung (farbige Überlagerung) in einer koronaren Schicht senkrecht zur US-Achse zum Zeitpunkt des maximalen Temperaturanstiegs.

mischen Eigenschaften von Muskelgewebe ( $C_{\text{Muskel}} = 3500 \text{ J/kg K}$ ,  $\rho_{\text{Muskel}} = 1050 \text{ kg/m}^3$  [Duc90]) ergaben sich daraus Werte für die Anstiegszeit von  $\tau_0 = 22,4 \pm 9,0 \text{ s}$  und für die Leistungsdichte im Fokusbereich von  $Q = 8,0 \pm 0,8 \text{ W/cm}^3$ .

In Abb. 4.5(b) ist ein *in vivo* PRF-Temperaturbild gezeigt. Das Bild veranschaulicht die räumliche Temperaturverteilung zum Zeitpunkt des maximalen Temperaturanstiegs von Abb. 4.5(a) in einer koronaren Schicht senkrecht zur US-Achse. Mit der TAM-Software wurde neben der Temperatureauswertung eine Online-Überwachung der thermischen Dosis vorgenommen. Für die

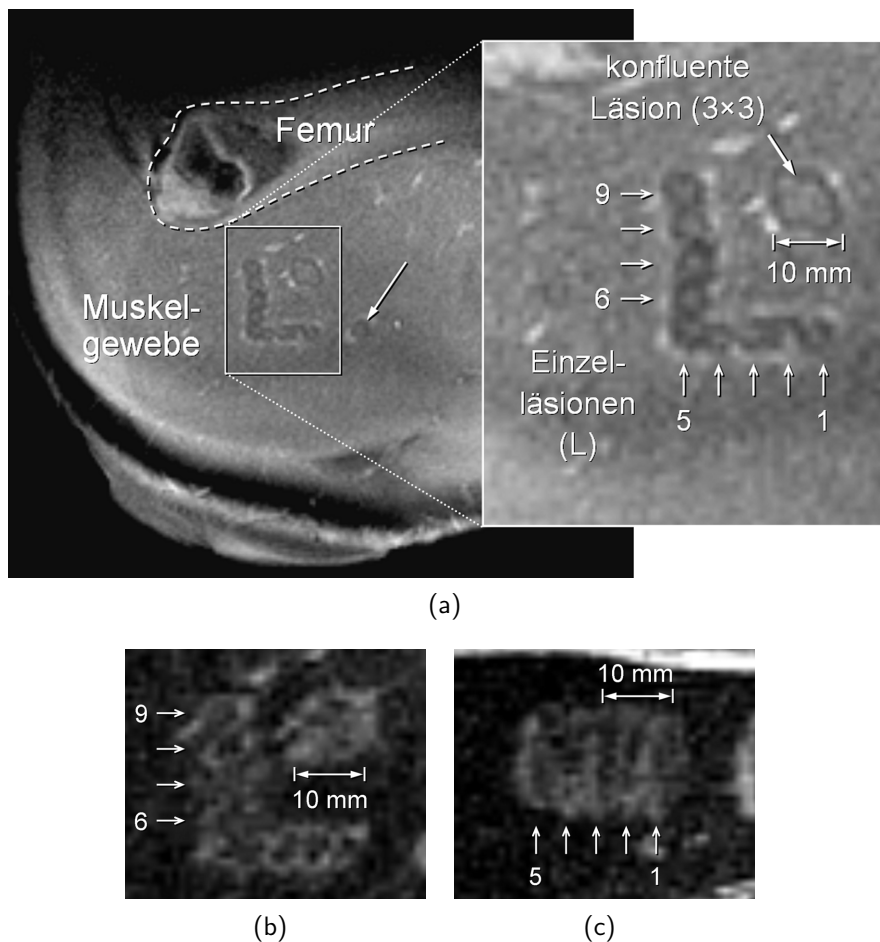


**Abb. 4.6:** Kombinierte Darstellung der Verteilung der thermischen Dosis zur Abschätzung der Läsionsgrößen in einer koronaren Schicht senkrecht zur US-Achse für die beiden im Tierversuch vorgegebenen – L-förmig und  $3 \times 3$ -Raster – Beschallungsserien.



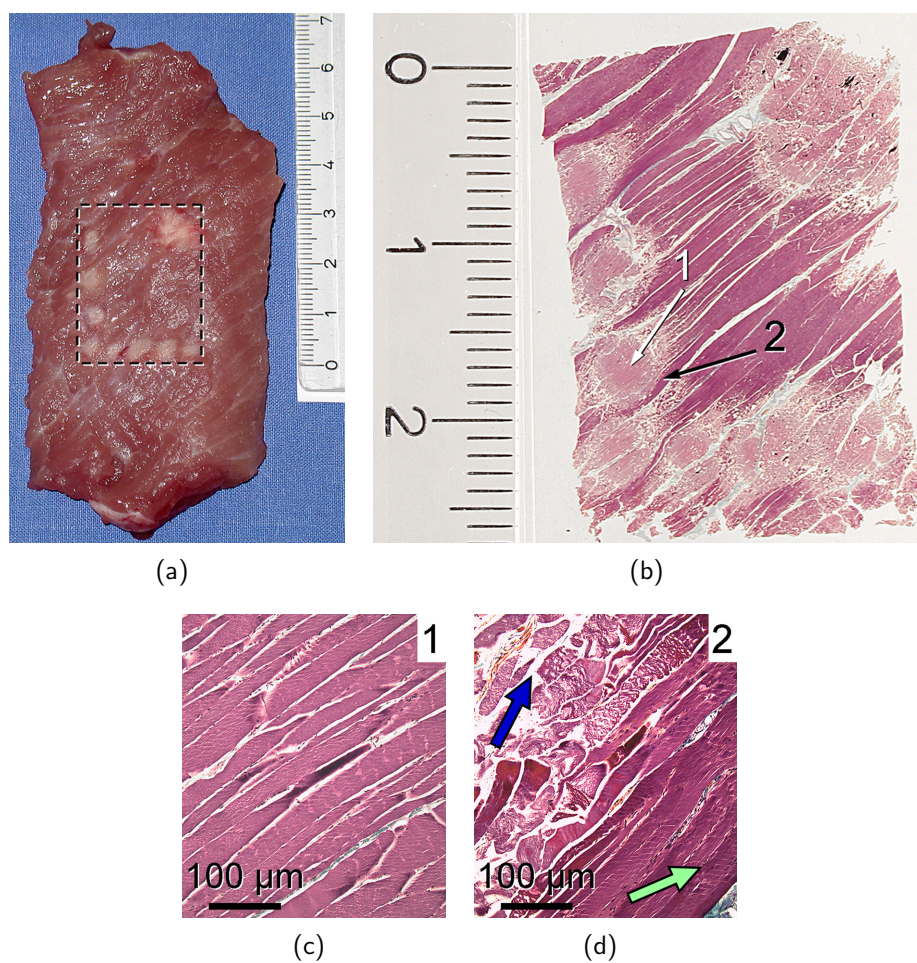
beiden im Tierversuch vorgegebenen Läsionsmuster – L-förmig und  $3 \times 3$ -Raster – ist eine kombinierte Darstellung der Dosisverteilung in einer zur US-Achse senkrechten koronaren Schicht in Abb. 4.6 präsentiert. Die Größe der Läsionen bzw. der nekrotischen Gewebereiche wurde wie im Phantom über die Größe der Bereiche abgeschätzt, in denen die thermische Dosis über dem letalen Schwellenwert lag ( $TD_{43^\circ\text{C,let}} = 240 \text{ min}$ ). Im Bild sind neun, teilweise überlappende Einzelläsionen einer mittleren Größe von ca. 4 mm im Abstand von ca. 5 mm sowie eine mit dem  $3 \times 3$ -Raster induzierte konfluente Läsion einer Größe von ca. 8 mm erkennbar.

Die Zielpunkte der beiden Läsionsmuster wurden in derselben koronaren Ebene im Muskelgewebe vorgegeben. Daher konnten die thermisch erzeugten Läsionen gemeinsam in post-FUS-Aufnahmen (s. Abb. 4.7) untersucht und dargestellt werden. In  $T_1$ -gewichteten CE-Aufnahmen waren neun Einzelläsionen der L-förmigen Beschallungsserie einer mittleren Größe von ca. 4 mm senkrecht (s. Abb. 4.7(a)) und ca. 16 mm parallel zur US-Achse erkennbar. Außerdem zeichnete sich in diesen



**Abb. 4.7:** Zur Untersuchung der im Muskelgewebe des Tiers thermisch induzierten Läsionen wurden kontrastmittelverstärkte (CE)  $T_1$ -gewichtete ((a) – koronare senkrecht zur US-Achse orientierte Schicht) und  $T_2$ -gewichtete ((b)/(c) – vergrößerte koronare/transversale Bildausschnitte senkrecht/parallel zur US-Achse) Datensätze akquiriert. Der weiße Pfeil in (a) kennzeichnet die Position einer Testbeschallung, die zu Beginn des Versuchs appliziert wurde. In den Bildern sind definierte Einzelläsionen sowie eine konfluente Läsion erkennbar, die sich von nicht behandeltem Gewebe durch einen hyperintensiven Saum abgrenzen.

Bildern eine mit dem  $3 \times 3$ -Raster induzierte konfluente Läsion einer Größe von ca. 9 mm senkrecht und ca. 20 mm parallel zur US-Achse ab. In  $T_2$ -gewichteten MR-Aufnahmen wurden ebenfalls neun Einzelläsionen einer Größe von ca. 5 mm senkrecht (s. Abb. 4.7(b)) und ca. 17 mm parallel (s. Abb. 4.7(c)) zur US-Achse in Abständen von ca. 5 mm gefunden. Für die konfluente Läsion wurden in diesen Aufnahmen entsprechende Größen von ca. 10 mm und ca. 20 mm gemessen. In den CE- $T_1$ - und  $T_2$ -gewichteten post-FUS-Bildern waren die Läsionen von einem hellen, so genannten hyperintensem, Saum umgeben, der auf lokale ödematöse Gewebsreaktionen als Wirkung auf die FUS-Behandlung hindeutete. Diese Aufnahmen wurden im Gegensatz zu den post-FUS-Bildern des Phantoms nicht für eine detaillierte Genauigkeitsanalyse herangezogen (siehe dazu Diskussion in Abschnitt 5.1).



**Abb. 4.8:** (a) Gewebeprobe aus dem Zielgebiet der FUS-Behandlung im Muskel unmittelbar nach Entnahme. Es sind definierte koagulierte Gewebebereiche erkennbar. Der gestrichelte Kasten deutet die Größe der histologisch aufbereiteten Schnitte an. (b) Nach Masson-Goldner Trichrom-Färbung (4 µm dicke Schnitte) unterscheiden sich die Läsionen vom nicht behandelten Gewebe als gleichmäßig blässere Bereiche. Die Pfeile kennzeichnen die Positionen der mikroskopisch vergrößerten Ausschnitte in ((c) – zentraler Läsionsbereich) und ((d) – periphere Zone). Die Muskelfasern im Zentralbereich der Läsionen (c) erscheinen in ihrer Form nahezu unverändert, jedoch zeichnet sich die für intakte Muskelfasern typische Querstreifung (hellgrüner Pfeil in (d)) nicht mehr ab. Im peripheren Bereich der Läsionen ist eine starke Fragmentierung der Fasern erkennbar (dunkelblauer Pfeil in (d)).



Auch für die *in vivo* Beschallungsserien wurden in Analogie zu den Phantomversuchen die Positionsdaten der systeminternen optischen Sensoren ausgewertet. Dabei ergaben sich für das L-förmige Muster und das  $3 \times 3$ -Raster mittlere Positionierungsfehler von  $\Delta r_{\text{int}}^{\text{L}} = 0,11 \pm 0,02$  mm bzw.  $\Delta r_{\text{int}}^{3 \times 3} = 0,15 \pm 0,06$  mm. Die mittlere Zeitdauer zur Verschiebung des Transducers von einem Zielpunkt zum nächsten betrug für das L-Muster (Schrittweite: 5 mm) ca. 6 s. Im Fall des  $3 \times 3$ -Rasters resultierte für die Bewegungsschritte von 2 mm eine mittlere Zeitdauer von ca. 4 s.

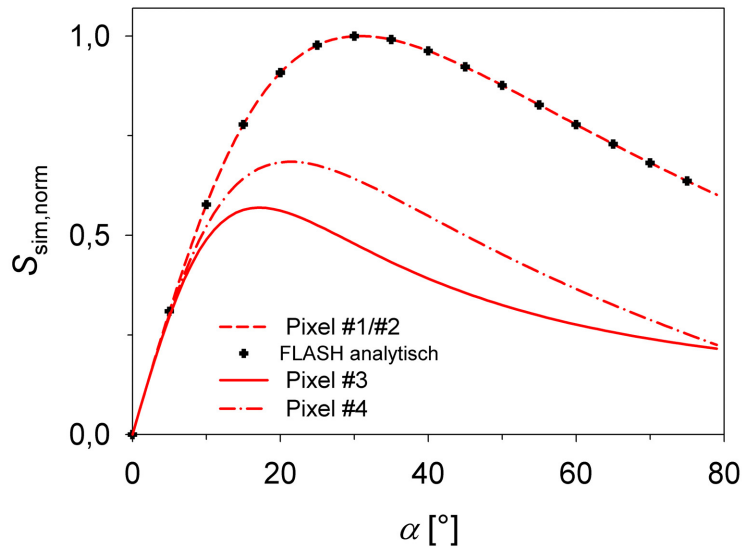
In der am Ende des Versuchstags entnommenen Gewebeprobe waren definierte koagulierte Gewebereiche einer mittleren Größe von ca. 4 mm in Abständen von ca. 5 mm sowie eine konfluente Gewebeläsion einer Größe von ca. 8 mm sichtbar (Größenangaben jeweils senkrecht zur Einstrahlrichtung der US-Welle, s. Abb. 4.8(a)). Die Gewebeprobe wurde histologisch aufbereitet, und eine Trichrom-Färbung nach Masson-Goldner von 4  $\mu\text{m}$  dicken Schnitten vorgenommen. Auch hier waren die nekrotischen Gewebereiche eindeutig identifizierbar. Die Läsionen unterschieden sich von nicht behandelten Gewebereichen als gleichmäßig blässere Areale und konnten vom umgebenden Gewebe durch Diskontinuitäten im Gewebe abgegrenzt werden (s. Abb. 4.8(b)). Es fanden sich nahezu gleiche Läsionsgrößen und -formen wie vor der histologischen Aufarbeitung. In lichtmikroskopischen Aufnahmen (Vergrößerung:  $\times 20$ ) erschien die Form der Muskelfasern im zentralen Bereich der Läsionen (s. Abb. 4.8(c)) gegenüber Muskelfasern im nicht behandeltem Bereich (hellgrüner Pfeil in Abb. 4.8(d)) nahezu unverändert. Allerdings waren die Faserzwischenräume vergrößert, und die für Muskelfasern typische Querstreifung des Sarkoplasmas zeichnete sich weniger stark ab. Im peripheren Bereich der Läsionen war eine starke Fragmentierung der Fasern und Zellen erkennbar (dunkelblauer Pfeil in Abb. 4.8(d)).

## 4.2 Zeitoptimierte HF-Anregungstechnik (CROSS) für die PRF-Thermometrie

Im folgenden Abschnitt werden zunächst die Ergebnisse der Simulationen zum CROSS-Signal sowie die Resultate des Vergleichs zwischen Simulation und Experiment präsentiert. Die weiteren Ergebnisse zur Evaluation der CROSS-Sequenz im Phantom- und Tierversuch schließen dieses Kapitel ab.

### 4.2.1 Simulation des CROSS-Signals und Vergleichsmessungen

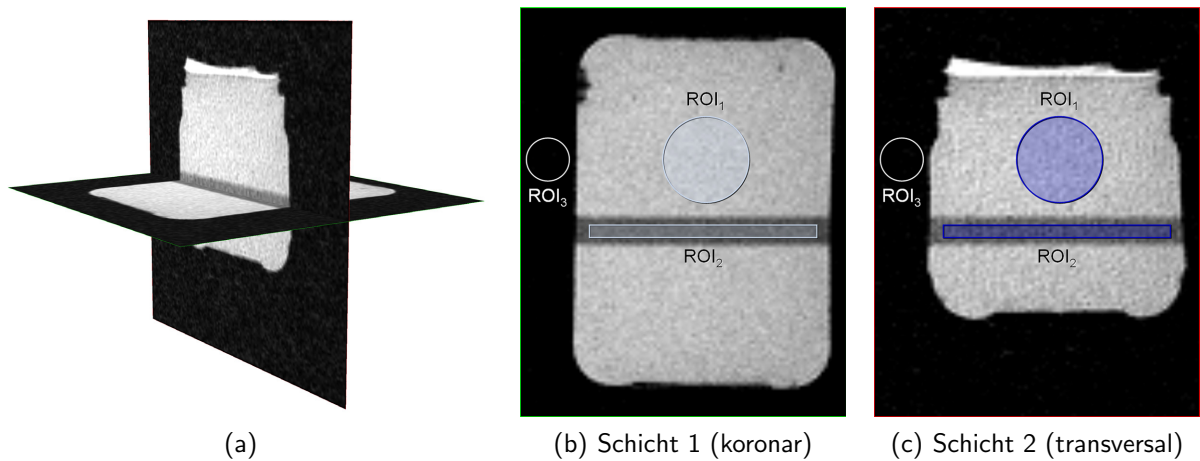
Mit numerischen Simulationen der Bloch-Gleichungen wurde das *steady state*-Signal der CROSS-Sequenz für verschiedene Pixel untersucht. In Abb. 4.9 ist der Signalverlauf für die vier in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen Pixel der Simulation in Abhängigkeit vom Anregungswinkel  $\alpha$  gezeigt, wobei für die Darstellung der jeweilige Signalverlauf auf den maximalen Simulationssignalwert von Pixel #1 normiert wurde (normiertes simuliertes Signal  $S_{\text{sim,norm}}$ ). Die zeitliche Abfolge der HF-Pulse und Gradientenschaltungen für die Simulationsrechnung war dabei an die Sequenzparameter der nachfolgenden Vergleichsmessungen ( $TR = 35$  ms,  $TE = 18$  ms) sowie an die  $T_1$ -Relaxationszeit des verwendeten Phantoms angepasst. Die über eine SR-Messreihe im Vorversuch bestimmte  $T_1$ -Zeit des Agarose-Phantoms betrug  $T_1 = 230 \pm 5$  ms, so dass ein Ernst-Winkel für die FLASH-Signalkurve von  $\alpha_E = \arccos(\exp(-35/230)) = 30,8 \pm 0,3^\circ$  (s. Gl. 2.61) resultierte.



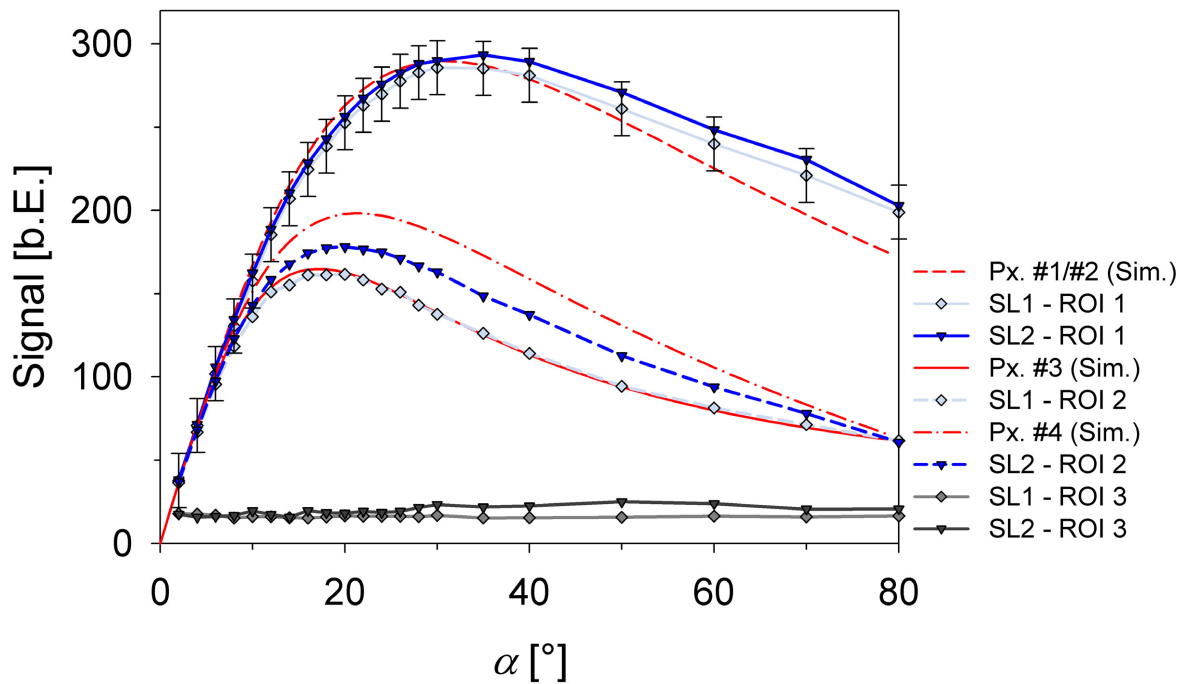
**Abb. 4.9:** Mit den Parametern  $TR = 35$  ms,  $TE = 18$  ms und  $T_1 = 230$  ms simulierter Verlauf des CROSS-Signals für die vier in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen Pixel. Für einige diskrete Anregungswinkel sind die normierten Signalwerte entsprechend der analytischen FLASH-Gleichung 2.60 aufgetragen.

Für die beiden Simulationspixel #1 (mit ADC 1 aufgenommen) und #2 (mit ADC 2 aufgenommen), die jeweils nur der Wirkung von einem der beiden HF-Pulse unterlagen, wurde ein identischer Signalverlauf gefunden. Der Signalverlauf dieser beiden Pixel entsprach dabei exakt einem Verlauf, wie er mit den spezifizierten Parametern durch die analytische FLASH-Signalgleichung (s. Gl. 2.60) gegeben ist. Dazu sind in Abb. 4.9 die normierten FLASH-Signalwerte für einige diskrete Werte von  $\alpha$  aufgetragen. Dagegen ergab sich für die Simulationspixel #3 (ADC 1) und #4 (ADC 2), die im Überlappungsbereich der Schichten lagen und damit der Einwirkung beider HF-Pulse unterworfen waren, ein von der FLASH-Signalkurve (und damit auch gegenüber dem CROSS-Signalverlauf von Pixel #1 und #2) verschiedener Verlauf, wobei das CROSS-Signal der beiden Pixel gegenüber dem FLASH-Signal reduziert war. Dabei zeigte sich für Pixel #4 ein etwas höheres CROSS-Signal als für Pixel #3. Für den quantitativen Vergleich der CROSS-Signale sind in Tab. 4.2 die Maximalwerte des normierten Signals sowie die Ernst-Winkel  $\alpha'_{E,sim}$  für die vier Pixel der Simulation angegeben.

Zum Vergleich mit den Simulationsdaten wurden mit der CROSS-Sequenz für verschiedene Anregungswinkel orthogonal orientierte Bilder eines homogenen Agarose-Phantoms aufgenommen (s. Abb. 4.10(a)). Zur Auswertung des Signalverlaufs wurden jeweils in den Magnitudenbildern ROIs an den Positionen ausgewählt, die den Bildpositionen der Simulationspixel entsprachen (s. Abb. 4.10(b) und 4.10(c)): Schicht 1/ROI 1 – Pixel #1, Schicht 2/ROI 1 – Pixel #2, Schicht 1/ROI 2 – Pixel #3, Schicht 2/ROI 2 – Pixel #4. In Abb. 4.11 ist der Verlauf des gemessenen Signalmittelwerts  $\bar{S}_{mess}$  der einzelnen ROIs in Abhängigkeit vom Anregungswinkel  $\alpha$  zusammen mit den simulierten Signalkurven (rote Kurven in Abb. 4.11) illustriert. Die normierten Simulationskurven wurden für diese Darstellung mit einem Skalierungsfaktor  $\mathcal{F}$  an die gemessenen Daten angepasst, der sich aus dem Signalmaximum  $\bar{S}_{mess,max}$  von ROI 1 aus Schicht 1 ergab ( $\mathcal{F} = \bar{S}_{mess,max} = 285,7$ ; absolute bzw. nicht normierte Signalwerte beziehen sich hierbei stets auf



**Abb. 4.10:** (a) 3D-Darstellung (Software 3DSlicer, [www.slicer.org](http://www.slicer.org)) der beiden Messschichten im homogenen Agarose-Phantom mit  $T_1 = 230 \pm 5$  ms (koronare/transversale Schicht grün/rot umrandet). (b) Schicht 1 – koronar, mit ADC 1 aufgenommen. (c) Schicht 2 – transversal, mit ADC 2 aufgenommen. Die für die Auswertung verwendeten ROIs sind eingezeichnet. Sie wurden an den Bildpositionen ausgewählt, die den Positionen der Pixel in der Simulation entsprechen (Details im Text). Zur Quantifizierung des Rauschens wurde in den Bildern jeweils noch eine dritte ROI (ROI 3) außerhalb des Phantoms positioniert.



**Abb. 4.11:** Gemessener Verlauf des CROSS-Signals ( $TR = 35$  ms,  $TE = 18$  ms) für die unterschiedlichen ROIs in den Bildern. Die Bezeichnungen der ROIs entsprechen Abb. 4.10(b) und 4.10(c). Die den ROIs entsprechenden simulierten Signalkurven wurden über einen Skalierungsfaktor an die gemessenen Daten angepasst und sind im Graph rot eingezeichnet. Der Messfehler (Details im Text) ist exemplarisch für den Signalverlauf von ROI 1 aus Schicht 1 angegeben.

**Tab. 4.2:** Zusammenfassung der Resultate von CROSS-Sequenzsimulation sowie der Vergleichsmessung (Parameter:  $TR = 35$  ms,  $TE = 18$  ms,  $T_1 = 230$  ms). Die Nummerierung der Pixel für die simulierten Daten erfolgte entsprechend zu Abschnitt 3.3.2. Die in den Bildern ausgewählten ROIs sind in Abb. 4.10 gekennzeichnet.  $\alpha'_{E,sim}$  und  $\alpha'_{E,mess}$  bezeichnen jeweils den Ernst-Winkel. Für die tabellarische Darstellung wurde  $\bar{S}_{mess}$  in Analogie zu den Simulationsdaten auf das Signalmaximum von ROI 1 aus Schicht 1 normiert ( $\bar{S}_{mess,norm}$ ).

CROSS-Simulation			Vergleichsmessung		
Pixel	$\alpha'_{E,sim}$ [°]	$S_{sim,norm}$	ROI	$\alpha'_{E,mess}$ [°]	$\bar{S}_{mess,norm}$
#1	31	1	Schicht 1/ROI 1	$32 \pm 2$	1
#2	31	1	Schicht 2/ROI 1	$35 \pm 2$	$1,03 \pm 0,06$
#3	17	0,569	Schicht 1/ROI 2	$18 \pm 2$	$0,56 \pm 0,06$
#4	21,5	0,684	Schicht 2/ROI 2	$20 \pm 2$	$0,62 \pm 0,06$

die Grauwerte der Magnitudenbilder und sind in der Arbeit grundsätzlich dimensionslos ([b.E.]) angegeben).

Die Kurvenverläufe der gemittelten Signale aus ROI 1 (in den Schichten außerhalb des Überlappungsbereichs; s. Abb. 4.10(b) und 4.10(c)) waren innerhalb der Fehlergrenzen identisch. Allerdings weicht der Kurvenverlauf für hohe Flipwinkel ( $\alpha \geq 40^\circ$ ) vom simulierten Signalverlauf systematisch ab (maximale relative Abweichung 12,4 % für  $\alpha = 80^\circ$ ). Für alle gemessenen Signalkurven wurde der Fehler aus den Signalmittelwerten von ROI 3 (im Rauschen; s. Abb. 4.10(b) und 4.10(c)) abgeschätzt. Für beide Schichten war das Signal von ROI 3 über den gesamten Winkelbereich nahezu konstant und betrug im Mittel  $\bar{S}_{mess,noise} = \Delta\bar{S}_{mess} = 17,9$ . Exemplarisch ist  $\Delta\bar{S}_{mess}$  in Abb. 4.11 für die Signalkurve von ROI 1 aus Schicht 1 durch Fehlerbalken angegeben.

Der Kurvenverlauf des mittleren Signals von ROI 2 (im Überlappungsbereich; s. Abb. 4.10(b) und 4.10(c)) aus Schicht 1 stimmte mit dem Verlauf der simulierten Kurve überein (maximale relative Abweichung 3,8 % für  $\alpha = 14^\circ$ ). Für den Signalverlauf von ROI 2 aus Schicht 2 wurde eine größere Diskrepanz zur Simulation gefunden. Dabei ergab die Simulation systematisch höhere Signalwerte (maximale relative Abweichung 12,2 % für  $\alpha = 24^\circ$ ). In Analogie zur Analyse der Simulationsdaten sind in Tab. 4.2 die Winkel  $\alpha'_{E,mess}$ , an denen die Kurven ihren jeweiligen Maximalwert erreichen, sowie die normierten Werte des gemessenen Signals  $S_{mess,norm}$  der ROIs zusammengefasst (für die tabellarische Darstellung erfolgte eine Normierung der Signalwerte auf das Signalmaximum von ROI 1 aus Schicht 1). Der Fehler von  $\alpha'_{E,mess}$  wurde anhand der Signalverläufe zu  $\Delta\alpha'_{E,mess} = \pm 2^\circ$  abgeschätzt.

#### 4.2.2 Untersuchungen zum Effekt der Crushergradienten und zum SNR

In den weiteren Versuchen wurde die CROSS-Sequenz im Phantom untersucht. Dabei wurde die Dephasierung durch die CR-Gradienten und die Beeinflussung des  $SNR$  durch die Verschachtelung von HF-Anregung und Gradientenschaltung evaluiert.

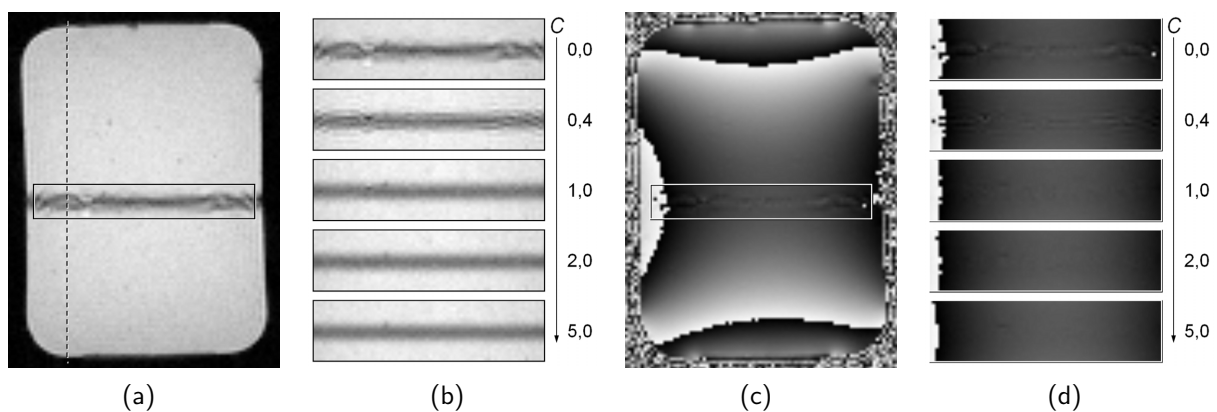
### Effekt der Crushergradienten

Zur Unterdrückung unerwünschter Signalbeiträge von Schicht 2 zum Zeitpunkt der Datenauslese von Schicht 1 wurden in die CROSS-Sequenz zusätzliche Dephasiergradienten implementiert, deren Effekt im Phantomexperiment analysiert wurde. Dazu wurde eine Serie orthogonaler Bildschichten aufgenommen (Orientierung und Positionierung der Bildschichten im Phantom analog zu Abb. 4.10(a)), wobei die Stärke der CR-Gradienten schrittweise variiert wurde (s. Gl. 3.16). Beispielhaft ist die Wirkung der CR-Gradienten in Abb. 4.12 für die koronare Bildschicht (Schicht 1) visualisiert.

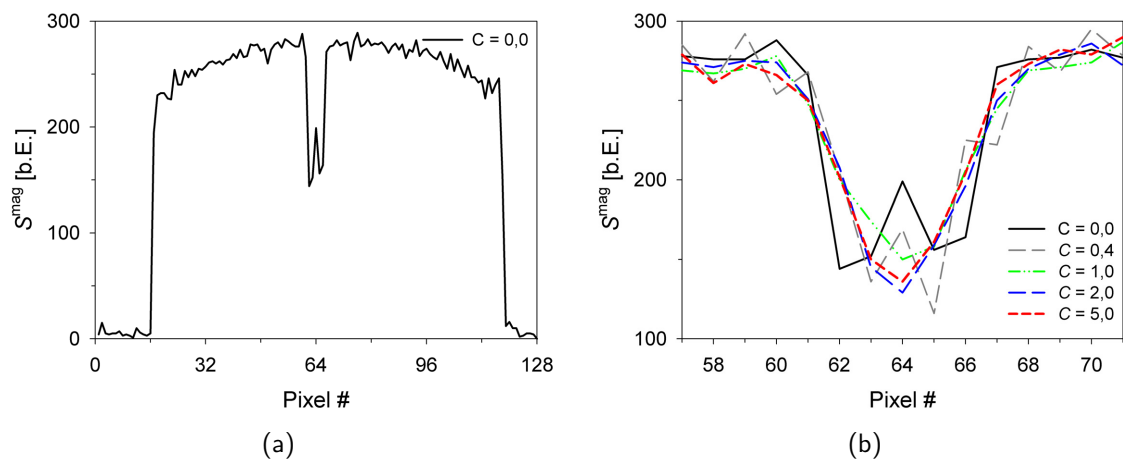
Dabei waren sowohl im Magnitudenbild (s. Abb. 4.12(a)) als auch im Phasenbild (s. Abb. 4.12(c)) bei vollständiger Deaktivierung der CR-Gradienten ( $\mathcal{C} = 0,0$ ) deutliche Signaloszillationen im Überlappungsbereich der Schichten erkennbar. Diese Variationen nahmen mit steigendem  $\mathcal{C}$  ab (s. Abb. 4.12(b) und 4.12(d)), wobei für alle Crusherstärken im Magnitudenbild eine charakteristische Signalreduktion (im Mittel um ca. 40 %) im Überlappungsbereich beobachtet wurde (siehe dazu *SNR*-Analyse im nächsten Abschnitt). Zur Illustration ist in Abb. 4.13 das Magnitudensignal  $S^{\text{mag}}$  für die Pixel entlang der gestrichelten Linie in Abb. 4.12(a) für verschiedene Crusherstärken aufgetragen.

Der Dephasiereffekt durch die CR-Gradienten wurde anhand des Magnituden- und Phasensignals im Überlappungsbereich der akquirierten Bilder (in Abb. 4.12(a) und 4.12(c) durch die rechteckigen Kästchen angedeutet) quantitativ untersucht. Zur Analyse der Stärke der beobachteten Signaloszillationen und damit des CR-Effekts wurde für die Pixel innerhalb des Überlappungsbereichs über Gln. 3.18 und 3.19 ein relatives Signaländerungsmaß  $\Delta S^{\text{rel}}$  bestimmt. Die so ermittelten Verläufe von  $\Delta S^{\text{rel}}$  in Abhängigkeit von der Dephasierlänge sind in Abb. 4.14 sowohl für das Magnituden- als auch das Phasensignal der beiden orthogonalen Schichten gegeben.

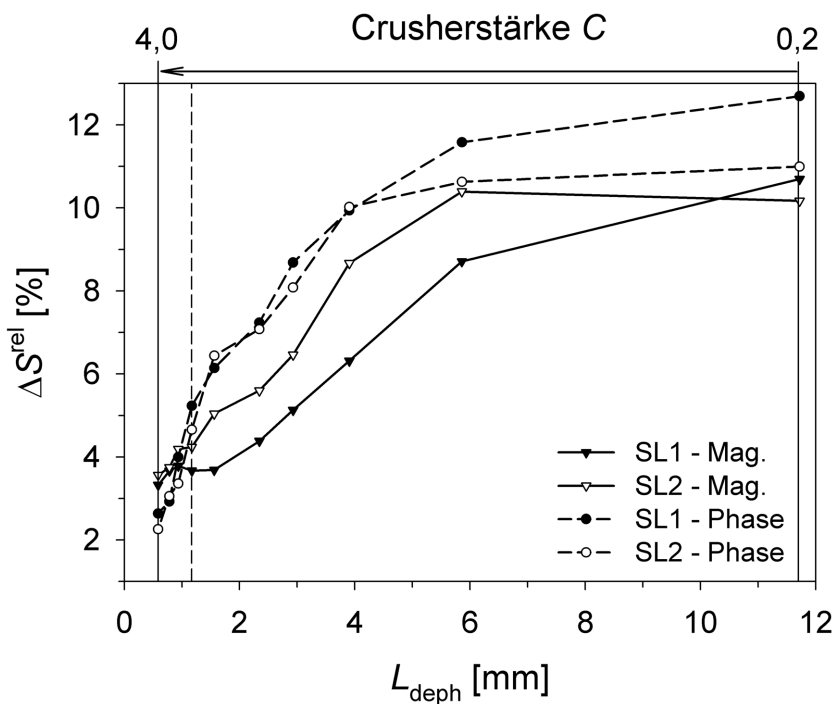
Die jeweilige Dephasierlänge  $L_{\text{deph}} = L_{\text{deph}}(\mathcal{C})$  wurde dazu mit Gl. 3.17 aus dem nullten Moment des Schichtselektionsgradienten  $\mathcal{M}_{0,SL}$  und der Crusherstärke  $\mathcal{C}$  berechnet. Mit abnehmendem



**Abb. 4.12:** (a) Magnitudenbild der koronaren Bildschicht des homogenen Agarose-Phantoms für  $\mathcal{C} = 0,0$ , d.h. abgeschalteten CR-Gradienten. Im Überlappungsbereich (schwarzer Kasten) sind deutliche Signaloszillationen erkennbar. (b) Darstellung des Überlappungsbereichs im koronaren Bild für verschiedene  $\mathcal{C}$ -Werte. (c), (d) Entsprechende Darstellungen in den zugehörigen Phasenbildern.



**Abb. 4.13:** (a) Verlauf des Magnitudensignals  $S^{\text{mag}}$  entlang der in Abb. 4.12(a) gestrichelten Linie für  $C = 0,0$ . (b) Ausschnitt des Magnitudenprofils aus dem Überlappungsbereich für verschiedene  $C$ -Werte (entsprechend zu Abb. 4.12(b)). Die Nummerierung der Pixel in (a) und (b) erfolgte aufsteigend von unten nach oben.



**Abb. 4.14:** Sowohl für das Magnituden- als auch das Phasensignal wurde im Überlappungsbereich der beiden Schichten  $\Delta S^{\text{rel}}$  in Abhängigkeit von  $L_{\text{deph}}$  bestimmt. Die (relative) Crusherstärke  $C$  ist als zweite  $x$ -Achse über dem Graph angegeben. Dabei sind nur Werte von  $\Delta S^{\text{rel}}$  im Bereich von  $0,2 \leq C \leq 4,0$  aufgetragen. Für  $C = 0,0$  würde mit Gl. 3.17 eine Dephasierlänge von  $L_{\text{deph}} = \infty$  folgen. Daneben wurde  $\Delta S^{\text{rel}}$  relativ zu den jeweiligen Signalwerte für  $C = 5,0$  berechnet, so dass hierfür das Änderungsmaß nicht sinnvoll definiert war.

**Tab. 4.3:** *SNR-Ergebnisse der Vergleichsmessungen zwischen CROSS- und FLASH-Sequenz (Nummerierung der ROIs entsprechend Abb. 4.10(b) und Abb. 4.10(c)). Das SNR der jeweiligen ROI ergab sich aus dem Quotienten (s. Gl. 3.20) des Signalmittelwerts der ROI  $\bar{S}_{ROI}$  und dem Signalmittelwert von ROI 3, die in den Bildern im Rauschen positioniert wurde.*

ROI	CROSS-Sequenz		FLASH-Sequenz	
	Schicht 1 (koronar)	Schicht 2 (transversal)	Schicht 1 (koronar)	Schicht 2 (transversal)
1	33,4	24,8	34,5	25,2
2 (Überlapp)	18,2	19,1	33,8	32,0

$L_{\text{deph}}$  (bzw. steigendem  $\mathcal{C}$ ) fällt  $\Delta S^{\text{rel}}$  rasch ab. Ab einer Dephasierlänge von  $L_{\text{deph}} = 1,2$  mm (in Abb. 4.14 durch die gestrichelte vertikale Linie gekennzeichnet) war für Magnituden- und Phasensignal der beiden Schichten  $\Delta S^{\text{rel}} \leq 5$  %. Mit den gewählten Sequenzparametern und dem daraus folgenden Wert von  $\mathcal{M}_{0,SL}$  wurde dieses  $L_{\text{deph}}$  ab einer relativen Stärke von  $\mathcal{C} = 2,0$  unterschritten. Die Dephasierlänge von  $L_{\text{deph}} = 1,2$  mm entsprach dabei gerade der Größe eines einzelnen Pixel im Bild  $\Delta x_{\text{px}} = 150 \text{ mm}/128 = 1,17$  mm.

## SNR

Die Beeinflussung des *SNR* durch die verschachtelte HF-Anregungen und die verschiedenen De- und Rephasierschritte der CROSS-Sequenz wurde in Vergleichsmessungen mit einer konventionellen FLASH-Sequenz untersucht. Mit beiden Sequenzen wurden orthogonale Bilder an identischen Positionen im Phantom mit den gleichen Sequenzparametern aufgenommen.

In den Bildern wurden dazu ROIs ausgewählt und mit Gl. 3.20 das jeweilige *SNR* des Magnitudensignals berechnet. Die ROIs waren in den CROSS-Bildern und in den FLASH-Bildern an den gleichen Stellen wie für die Vergleichsmessungen zur CROSS-Simulation positioniert (s. Abb. 4.10(b) und 4.10(c)). Dabei wurden die FLASH-Bilder sequentiell aufgenommen. Folglich konnte keine gegenseitige Beeinflussung der HF-Pulse bzw. der Signale auftreten. So wurde für ROI 1 und ROI 2 in den koronaren FLASH-Bildern ein nahezu identischer Signalmittelwert und damit ein nahezu identisches *SNR* gemessen (s. Tab. 4.3). Das unterschiedliche *SNR* der beiden ROIs in den transversalen FLASH-Aufnahmen resultierte aus dem inhomogenen Empfangsprofil<sup>1</sup> der für diese Versuche verwendeten Empfangsspule (*spine array*-Spule). Die unterschiedlichen *SNR*-Werte für ROI 1 im koronaren und im transversalen Bild waren ebenfalls durch das inhomogene Empfangsprofil der Spule bedingt. In den CROSS-Bildschichten ergaben sich für ROI 1 fast identische *SNR*-Werte im Vergleich zu den entsprechende Bildern der FLASH-Sequenz. In ROI 2, d.h. im Überlappungsbereich der beiden CROSS-Bilder, wurde für Schicht 1 (koronar) eine Reduktion des *SNR* um 46 % gegenüber dem *SNR* von ROI 1 gefunden. Für ROI 2 von Schicht 2 (transversal) betrug die entsprechende *SNR*-Reduktion 23 %. In Tab. 4.3 sind die *SNR*-Werte der jeweiligen ROIs für die CROSS- und FLASH-Aufnahmen zusammengefasst.

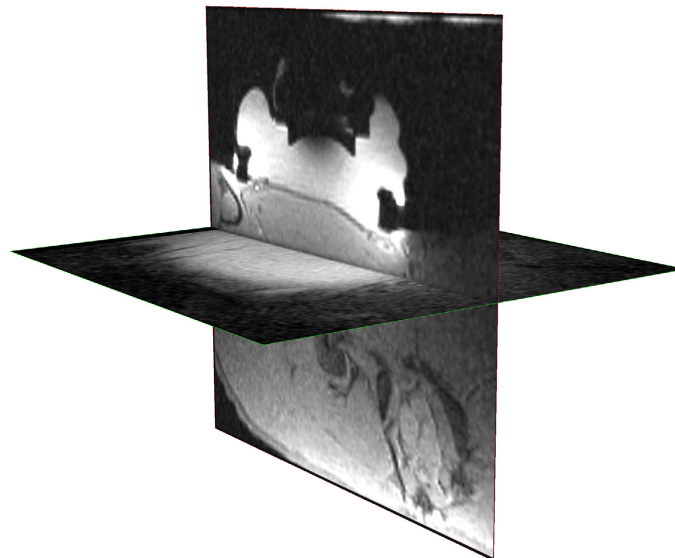
<sup>1</sup>Im Vergleich zu ROI 1 war der Abstand von ROI 2 zur Spule geringer (vgl. Positionen von ROI 1 und ROI 2 in Abb. 4.10(c)), so dass für ROI 2 ein höheres mittleres FLASH-Signal resultierte.

### 4.2.3 Evaluation im Tierversuch

Nach der quantitativen Analyse im Phantom wurde die CROSS-Sequenz für die Temperaturüberwachung einer FUS-Behandlung im Tierversuch verwendet. Die Beschallungen wurden mit dem roboterunterstützten FUS-System (s. Abschnitt 3.2) durchgeführt, wobei Schicht 1 senkrecht und Schicht 2 parallel zur Einstrahlrichtung der US-Welle orientiert waren. In Abb. 4.15 sind die beiden orthogonalen CROSS-Schichten einer Beschallung dreidimensional dargestellt (Software 3DSlicer, [www.slicer.org](http://www.slicer.org)).

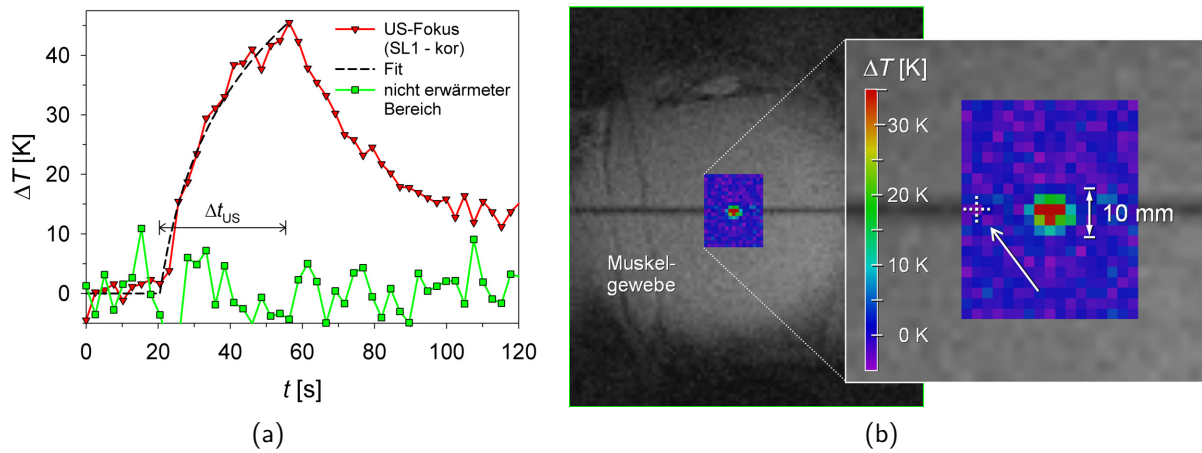
Mit der in Abschnitt 3.3.3 beschriebenen Methode zur  $SNR$ -Bestimmung wurde das  $SNR$  des Magnitudensignals für unterschiedliche Bildbereiche ausgewertet. Für Schicht 1 (koronare Schicht, senkrecht zur US-Achse; s. Abb. 4.16(b)) wurde außerhalb des Überlappungsbereichs ein mittleres  $SNR$  von 7,5 ( $= SNR_{SL1,out}$ ) und im Überlappungsbereich ein um 30,9 % reduzierter Wert von  $SNR_{SL1,in} = 5,2$  gefunden. Entsprechend ergab sich für Schicht 2 (transversale Schicht, parallel zur US-Achse; s. Abb. 4.17(b)) außerhalb des Überlappungsbereichs ein mittleres  $SNR$  von 7,6 ( $= SNR_{SL2,out}$ ) und im Überlappungsbereich ein um 25,3% reduzierter Wert von  $SNR_{SL2,in} = 5,6$ . Die CROSS-Phasenbilder wurden für die PRF-basierte Temperaturbestimmung herangezogen. Dazu wurden mit Hilfe der TAM-Software (s. Abschnitt 3.2.3) online die komplexen Phasendifferenzen der Bilder gebildet. Mit den für diesen Versuch spezifizierten Sequenzparametern konnten orthogonale Temperaturbilder mit einer zeitliche Auflösung von  $TA_{tot} = 2,6$  s erstellt werden.

Exemplarisch sind die Temperatur-Zeit-Verläufe einer CROSS-überwachten Beschallung senkrecht (s. Abb. 4.16(a)) und parallel (s. Abb. 4.17(a)) zur US-Achse gezeigt. Aus der Temperaturstandardabweichung des Temperatur-Zeit-Verlaufs eines Pixels, das im Bild außerhalb des erwärmten Bereichs lag, wurde die Temperaturgenauigkeit  $\delta T$  abgeschätzt. Für die koronare Schicht (senkrecht



**Abb. 4.15:** 3D-Darstellung (Software 3DSlicer, [www.slicer.org](http://www.slicer.org)) der beiden mit der CROSS-Sequenz akquirierten Bildschichten für die Temperaturüberwachung einer Beschallung mit dem roboterunterstützten FUS-System im Tierversuch. Die koronare/transversale Schicht (grün/rot umrandet) wurde mit ADC 1/2 aufgenommen.



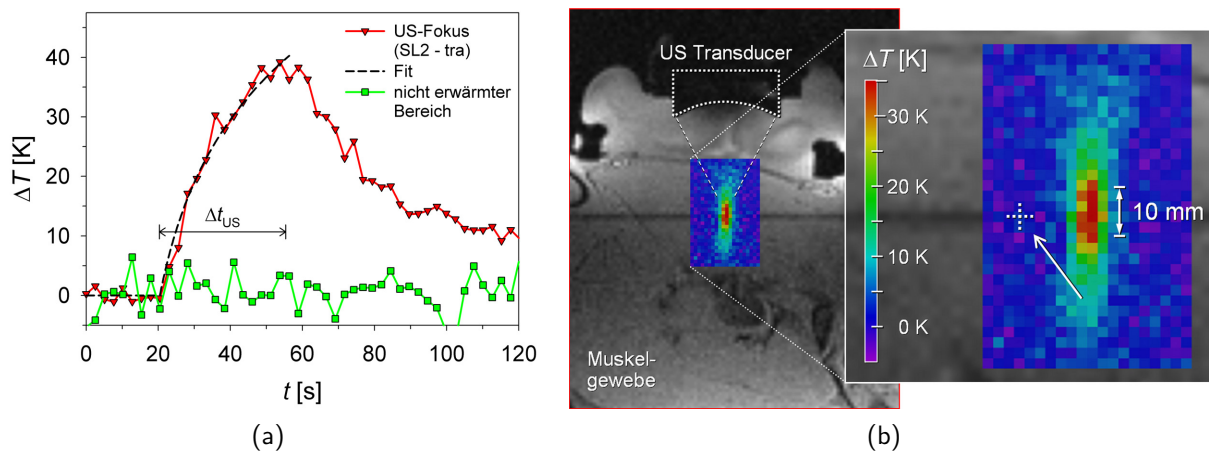


**Abb. 4.16:** (a) Temperatur-Zeit-Verlauf im US-Fokus der koronaren Schicht und in einem Pixel außerhalb des erwärmten Bereichs (Position im vergrößerten Ausschnitt (b) durch Kreuz mit Pfeil angedeutet) einer Beschallung im Tierversuch. Für den Fit wurde an den Temperaturanstieg eine Funktion gemäß Gl. 2.86 angepasst. (b) PRF-basierte Temperaturverteilung (farbige Überlagerung) in einer koronaren mit der CROSS-Sequenz aufgenommenen Schicht senkrecht zur US-Achse zum Zeitpunkt des maximalen Temperaturanstiegs. Im Überlappungsbereich der Schichten ist das Magnitudensignal reduziert (dunkler Streifen in der Bildmitte).

zur US-Achse) resultierten Werte im Überlappungsbereich von  $\delta T_{SL1,in} = \pm 4,1$  K (grüne Kurve in Abb. 4.16(a)) und außerhalb des Überlappungsbereichs von  $\delta T_{SL1,out} = \pm 1,9$  K (nicht dargestellt). Für die transversale Schicht (parallel zur US-Achse) betrug die Werte:  $\delta T_{SL2,in} = \pm 3,0$  K (im Überlappungsbereich; grüne Kurve in Abb. 4.17(a)) und  $\delta T_{SL2,out} = \pm 1,5$  K (außerhalb des Überlappungsbereichs; nicht dargestellt). Im Fokusbereich wurden maximale Temperaturanstiege von  $\Delta T_{SL1} = 45,5$  K senkrecht und  $\Delta T_{SL2} = 39,2$  K parallel zur US-Achse beobachtet. Aufgrund der relativ großen Temperaturungenauigkeit ( $\delta T_{max} \approx \pm 4$  K) wurden für die Graphen in Abb. 4.16(a) und 4.17(a) jeweils die Temperaturwerte der drei wärmsten Pixel im Fokusbereich gemittelt. An die beiden Temperaturanstiege in Abb. 4.16(a) und Abb. 4.17(a) wurde wiederum eine Funktion der Form von Gl. 2.86 angepasst. Der Fit lieferte hierbei unter Berücksichtigung der thermischen Eigenschaften von Muskelgewebe (s. Abschnitt 4.1.4) für den Temperaturanstieg der koronaren/transversalen Schicht Werte für die Anstiegszeit von  $\tau_{0,kor} = 5,4 \pm 1,4$  s/ $\tau_{0,tra} = 7,3 \pm 2,2$  s und für die Leistungsdichte im Fokusbereich von  $Q_{kor} = 15,2 \pm 2,1$  W/cm<sup>3</sup>/ $Q_{tra} = 11,4 \pm 1,7$  W/cm<sup>3</sup>.

Die räumlichen Temperaturverteilungen senkrecht und parallel zur US-Achse zum Zeitpunkt der maximalen Temperaturanstiege von Abb. 4.16(a) und 4.17(a) illustrieren Abb. 4.16(b) und 4.17(b). Das im Überlappungsbereich der Schichten reduzierte Magnitudensignal zeichnete sich in den Bildern durch die dunkleren Streifen in der Bildmitte ab. Auf eine Darstellung der induzierten Läsionen in den  $T_2$ -gewichteten post-FUS Aufnahmen wurde verzichtet. Es zeigten sich zu Abb. 4.7(b) und 4.7(c) (s. Abschnitt 4.1.4) nahezu identische ellipsoidförmige Läsionen einer Größe von ca. 5 mm/18 mm senkrecht/parallel zur US-Achse.

Obwohl das *SNR* der CROSS-Aufnahmen im Tierversuch gegenüber den Werten im Phantomversuch deutlich reduziert war (vgl. Tab. 4.3), konnte basierend auf diesen Aufnahmen eine Temperaturüberwachung der mit dem roboterunterstützten FUS-System vorgenommenen Beschallung



**Abb. 4.17:** (a) Temperatur-Zeit-Verlauf im US-Fokus der transversalen Schicht und in einem Pixel außerhalb des erwärmten Bereichs (Position im vergrößerten Ausschnitt (b) durch Kreuz mit Pfeil angedeutet) einer Beschallung im Tierversuch. Für den Fit wurde an den Temperaturanstieg eine Funktion gemäß Gl. 2.86 angepasst. (b) PRF-basierte Temperaturverteilung (farbige Überlagerung) in einer transversalen mit der CROSS-Sequenz aufgenommenen Schicht parallel zur US-Achse zum Zeitpunkt des maximalen Temperaturanstiegs. Im Überlappungsbereich der Schichten ist das Magnitudensignal reduziert (dunkler Streifen in der Bildmitte).

lungen durchgeführt werden. Die induzierten Temperaturverteilungen konnten dabei simultan sowohl senkrecht als auch parallel zur US-Achse mit einer zeitlichen Auflösung von ca. 2 s online dargestellt werden. Schließlich waren die induzierten Läsionen in  $T_2$ -gewichteten im Anschluss an die Beschallungen aufgenommenen Bildern eindeutig erkennbar.

## 5 Diskussion

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde ein neuartiger Aufbau für die MRgFUS-Therapie entwickelt. Existierende Systeme für die MRgFUS-Therapie verfügen zumeist über einen mit der Patientenliege verbundenen Phased-Array-Transducer [Gor06, McD06]. Im MR-Tomographen resultiert daher für derartige Systeme ein limitierter Zugangsbereich zum Patienten. Das vorgestellte System kombiniert ein kommerzielles robotisches Assistenzsystem mit einem Fix-Fokus-Transducer, um auch in geschlossenen Ganzkörper-MR-Tomographen flexible Zugangswege für die FUS-Behandlung zu ermöglichen.

Die sichere und wirksame Durchführung einer FUS-Therapie setzt eine Überwachung der im Gewebe induzierten Temperatur voraus. Die MRT bietet verschiedene Verfahren diese Temperaturen orts aufgelöst und nicht-invasiv zu erfassen [Rie08]. Basierend auf dem PRF-Thermometrieverfahren [Ish95, Poo95b] wurde im zweiten Teil der Arbeit eine neue MR-Bildgebungstechnik implementiert. Diese CROSS-Technik erlaubt die zeiteffiziente Akquisition zweier orthogonaler Bildschichten, so dass die Temperaturverteilung im Gewebe simultan in drei Raumrichtung dargestellt werden kann.

### 5.1 Roboterunterstütztes FUS-System

#### Geschlossener FUS-Applikator mit integrierter HF-Empfangsspule

Bei der FUS-Therapie werden im Vergleich zur Sonographie US-Felder einer deutlich höheren Intensität verwendet (FUS vs. Sonographie:  $1000 \text{ W/cm}^2$  vs.  $100 \text{ mW/cm}^2$ ), woraus für die FUS-Anwendung ein großes Gefährdungspotenzial folgt. Um daher für das kombinierte Roboter-FUS-System eine sichere und einfache Einkopplung der Schallwelle ins Gewebe zu gewährleisten, wurde ein geschlossener FUS-Applikator als Anbauelement an das Robotersystem aufgebaut. Weder im Phantom- noch im Tierexperiment waren damit unerwünschte thermische Effekte durch z.B. mögliche reflektierte Wellenanteile zu beobachten. Insbesondere im Anschluss an die Beschallungsexperimente im Tier zeigten sich keinerlei temperaturinduzierte Rötungen oder Verbrennungen an der Hautoberfläche. Anhand von *SNR*-Messungen bei an- und ausgeschaltetem Transducer konnte gezeigt werden, dass der Applikator störungsfrei im MR-Tomographen betrieben werden konnte.

Um eine möglichst optimale Detektion der Kernspinsignale aus dem Zielbereich des Applikators zu gewährleisten, wurde in das Ringsystem des Applikators eine dedizierte Oberflächenempfangsspule eingebaut. Die mit einer solchen Spule erreichbare Bildqualität wird dabei maßgeblich durch die Entkopplung der Spule vom homogenen Anregungsfeld der Ganzkörperspule des MR-Tomographen bestimmt. Über eine *B<sub>1</sub>-mapping*-Technik wurde die Störung des *B<sub>1</sub>*-Sendefelds durch die Spule quantifiziert. Der gemessene *B<sub>1</sub>*-Verzerrungsfaktor zeigte maximale Abweichungen

von etwa  $\pm 50\%$  in der Nähe des Spulendrahts. Allerdings lagen diese Bereiche maximaler Störung außerhalb des erreichbaren Zielgebiets des FUS-Applikators und damit außerhalb des Gebiets, das für die Bildgebung mit dieser Spule relevant war. Innerhalb des Zielbereichs des Applikators betrug die mittlere Abweichung des  $B_1$ -Faktors vom Idealwert  $\pm 8\%$ . Für die Bildgebung mit dieser Spule sind Störungen der  $B_1$ -Homogenität im Bereich von ca.  $\pm 10\%$  tolerabel: So wird diese Spule für den Signalempfang bei der Temperaturbildgebung benötigt, wozu gespoilte GRE-Sequenzen (FLASH, segmentierte GRE-EPI) verwendet werden. Diese Sequenztypen sind relativ unempfindlich gegenüber Variationen des Anregungswinkels. Für diese Sequenzen resultiert bei Variationen des Flipwinkels in einem Bereich von  $\pm 10\%$  um den Ernst-Winkel eine Abschwächung des Signals von weniger als  $5\%$  (vgl. Gl. 2.60). Derartige Signalabschwächungen sind allerdings gegenüber Signalschwankungen, die sich aus dem räumlich inhomogenen Empfangsprofil einer solchen Oberflächenempfangspule ergeben, vernachlässigbar. Diese aus dem inhomogenen Empfangsprofil folgenden Signalvariationen können folgendermaßen abgeschätzt werden: Nach dem *Biot-Savart-Gesetz*<sup>1</sup> gilt für das Magnetfeld  $B = B(z)$  einer kreisförmigen Spule mit Radius  $R$  entlang der Symmetrieachse im Abstand  $z$ :

$$B(z) \propto \frac{R^2}{\sqrt{R^2 + z^2}^3} \quad (5.1)$$

Mit dem Spulenradius von  $R = 85\text{ mm}$  ergibt sich eine relative  $B(z)$ -Änderung (und damit auch eine relative Änderung des detektierten Signals) von  $z = 0\text{ mm}$  bis  $z = 60\text{ mm}$  (vgl. Fokusslänge des Transducers:  $68\text{ mm}$ ) von über  $50\%$ . Insgesamt wurde also für die Spule eine für die Temperaturbildgebung ausreichende Entkopplung der Spule vom  $B_1$ -Feld erreicht.

Um die Spule auch für Bildgebungstechniken zu optimieren, die eine höhere  $B_1$ -Homogenität erfordern (z.B. Spinechotechniken), könnte die  $B_1$ -Entkopplung der Spule weiter verbessert werden. Dazu können verschiedene technische Konzepte herangezogen werden. Beispielsweise könnte ein zusätzlicher passiver Sperrkreis integriert werden, der wie der aktive über die PIN-Diode gesteuerte Sperrkreis aus einer Induktivität und einem parallel geschaltetem Kondensator aufgebaut wird (vgl. Abb. 3.4). Der passive Sperrkreis wird mit Hilfe eines gekreuzten Diodenpaares direkt in die Spule an einem der Segmentierungskondensatoren eingefügt [Ede86, Mis06]. Da der passive Sperrkreis nur aus wenigen elektrischen Elementen aufgebaut ist, wäre eine Integration in das Ringsystem des Applikators mit nur geringem zusätzlichem Platzbedarf möglich. Jedoch wurde die Spule im Rahmen der Arbeit hauptsächlich für die MR-Temperaturbildgebung eingesetzt. Auf eine Optimierung der Spule für  $B_1$ -sensitive Bildgebungstechniken wurde daher verzichtet.

Im Allgemeinen ist das zu behandelnde Volumen einer FUS-Therapie sehr viel größer als der US-Fokus. Daher wird eine vollständige Ablation des Zielvolumens durch eine Aneinanderreihung vieler Einzelläsionen erreicht. Im Gegensatz zu bestehenden Phased-Array-MRgFUS-Geräten, die Fokusbewegungen elektronisch gesteuert ausführen, werden mit dem vorgestellten Roboter-FUS-System die erforderlichen Verschiebungen und Rotationen des US-Fokus durch mechanische Bewegungen des Transducers realisiert. Grundsätzlich bieten Phased-Array-Transducer Vorteile

<sup>1</sup>Die quasistationäre Näherung ist hier sehr gut erfüllt. Die Freiraumwellenlänge des HF-Anregungsfelds liegt bei einer Feldstärke von  $1,5\text{ T}$  für Protonen im Bereich von  $4,7\text{ m}$  und ist damit sehr viel größer als der typische Durchmesser einer solchen Oberflächenempfangsspule von  $0,1 - 0,2\text{ m}$ .

einer schnellen elektronischen Steuerung der Fokusposition und -form, allerdings erfordern sie auch eine komplexere US-Technologie. Zudem ist der Bereich, in dem die Welle ohne Ausbildung unerwünschter Nebenmaxima fokussiert werden kann, räumlich begrenzt. Fix-Fokus-Transducer mit festem nicht variablem US-Fokus sind dagegen robust anwendbar und einfach ansteuerbar, was die Einbringung in den MR-Tomographen erleichtert.

Mit der Konzeption des FUS-Applikators als austauschbares Anbauelement wurde eine einfache Ankopplung des Applikators an das robotische Assistenzsystem realisiert. Dabei mussten am Robotersystem nur geringfügige Modifikationen vorgenommen werden: Nur der austauschbare Nadel- bzw. Instrumentenhalter des Systems wurde abgeändert, um den Transducer am Applikationsmodul des Führungsarms anzubringen. Der US-Transducer wurde so am Applikationsmodul befestigt, dass US-Achse und Nadelachse übereinstimmten. In ihren Grundzügen sind die beiden Interventionstypen – Nadeleingriff und FUS-Therapie – ähnlich. So muss in beiden Fällen ein Zielpunkt und eine Trajektorie im Gewebe definiert werden. Somit konnte das Anwendungskonzept des Robotersystems auf die FUS-Anwendung übertragen werden, wobei die Steuer-Software mit dem Software-Paket TAM [Mai09, Kra09b] erweitert wurde, um mehrfache schrittweise translatorische und rotatorische Bewegungen des Transducers ausführen zu können. Diese Erweiterung war notwendig, da das robotische Assistenzsystem ursprünglich für die Durchführung von perkutanen Nadelinterventionen in geschlossenen MR-Tomographen entwickelt wurde [Hem03, Gut03]. Dieser Interventionstyp erfordert lediglich die einmalige Positionierung und Ausrichtung des Applikationsmoduls am vorgegebenen Einstichpunkt der Nadel [Mel08].

Für die Anwendung des kombinierten Roboter-FUS-Systems wurde der geschlossene Applikator zunächst fest auf die Hautoberfläche in der Nähe des Zielgebiets aufgesetzt und am Patiententisch fixiert. Mit dem Robotersystem wurden dann nur Bewegung des Transducers im Inneren des wassergefüllten Balgs ausgeführt, so dass vom Führungsarm das Gewicht des US-Transducers im Wasserbalg nicht aber des gesamten Applikators getragen werden musste. Um die Funktionsweise der pneumatischen Aktuatoren des Robotersystems zu überprüfen, wurden die Positionsdaten der internen optischen Sensoren des Robotersystems ausgewertet, wobei ein interner Positionierungsfehler von weniger als 0,1 mm beobachtet wurde. Dieser geringe systeminterne Positionierungsfehler bestätigt, dass trotz des Gewichts des Transducers ein korrekter und präziser Betrieb der pneumatischen Aktuatoren des Systems möglich war. Die Positionierungsgenauigkeit der pneumatischen Aktuatoren ist vergleichbar zur Genauigkeit, die mit anderen Typen von mechanischen Aktuatoren erzielt wurde. So wurde beispielsweise eine MRgFUS-Einheit für die Behandlung von Tumoren in der Brust vorgestellt, bei der Verschiebungen eines Fix-Fokus-Transducers mit Hilfe eines hydraulisch betriebenen Schrittmotors mit einem Positionierungsfehler von weniger als 1 mm ausgeführt werden können [Hub01, Jen03a]. Auch wurde ein System publiziert, das einen Fix-Fokus-Transducer mit einem kommerziellen Industrieroboter kombiniert. Für dieses System wurde eine Positionierungsgenauigkeit des Aktuators von 0,02 mm angegeben [Qiu09]. Allerdings ist ein Einsatz dieses industriellen Robotersystems im MR-Tomographen nicht möglich.

## Phantomversuch

Die mit diesem Roboter-FUS-Systems insgesamt erreichbare Zielgenauigkeit wurde im Phantomexperiment quantitativ untersucht. Im PAA-Eiweiß-Gelphantom wurden im Fokusbereich reproduzierbar Temperaturänderungen von über 50 K hervorgerufen. Diese Temperaturänderungen reichten aus, um definierte ellipsoidförmige Einzelläsionen in Folge einer Denaturierung des Hühnereiweiß (Denaturierungstemperatur von Hühnereiweiß:  $\geq 65$  °C, [Har91]) zu induzieren.<sup>2</sup> In  $T_2$ -gewichteten MR-Bildern der Zielregion wurden mit der semi-automatischen Schwerpunktanalyse Einzelläsionen einer mittleren Größe von ca. 2 mm/10 mm senkrecht/parallel zur US-Achse gefunden. Obwohl die Auflösung der Online-MR-Temperaturbilder im Vergleich zu den post-FUS  $T_2$ -Aufnahmen deutlich geringer war (Voxelgröße:  $1,3 \times 1,3 \times 3,0$  mm<sup>3</sup> vs.  $0,5 \times 0,5 \times 2,0$  mm<sup>3</sup>) waren die aus der thermischen Dosis abgeschätzten Läsionsgrößen von 2,5 mm/11 mm (senkrecht/parallel zur US-Achse) in Übereinstimmung mit den Abmessungen, die sich aus den  $T_2$ -gewichteten Bildern ergaben. Da die Genauigkeit, mit der die Läsionsgröße in den MR-Bildern bestimmt werden kann, grundsätzlich durch die Pixelgröße  $\Delta x$  der Bilder limitiert ist ( $\Delta x_{\min} = 0,5$  mm), waren die gemessenen Läsionsgrößen auch mit der theoretischen -6-dB-Fokusgröße von ca. 1 mm/8 mm (senkrecht/parallel zur US-Achse) konsistent.

Zur Untersuchung der relativen Zielgenauigkeit wurden im Phantom verschiedene geometrische Läsionsmuster erzeugt. Neben der semi-automatischen Analyse der Muster in  $T_2$ -gewichteten post-FUS Aufnahmen wurden auch die Positionsdaten der internen optischen Sensoren des Robotersystems erfasst (interner Positionierungsfehler  $< 0,1$  mm, s.o.). Im Vergleich dazu wurde für die Läsionsmuster in den MR-Bilddaten ein deutlich größerer relativer Positionierungsfehler gefunden. Der größte Fehler von ca. 1 mm ergab sich für das radiale Läsionsmuster.

Ein Grund für die unterschiedlich großen Positionierungsfehler könnte sein, dass sich die optischen Sensoren direkt an den pneumatischen Aktuatoren des Robotersystems befinden. Mögliche Verwindungen und Verbiegungen der aus Kunststoffmaterialien gefertigten Gesamtverbindung von den Aktuatoren bis zum FUS-Applikator (Führungsarm, Applikationsmodul und austauschbarer Instrumentenhalter) wurden daher von den optischen Sensoren nicht registriert. Zusätzlich können die Bewegungen des Transducers und dadurch hervorgerufene Verlagerungen des Wassers im Ankoppelbalg Zug- und Schwerkkräfte bewirken, die an der Verbindung des Transducers mit dem Applikationsmodul angreifen und unerwünschte Verrückungen des Transducers verursachen. Außerdem können lokale Inhomogenitäten des PAA-Eiweiß-Gels zu lokalen Änderungen der akustischen Eigenschaften des Gelmateriale und damit der Absorption der US-Welle führen. Dadurch können minimale Verzerrungen in der Schallwellenfront auftreten, was wiederum Abweichungen der Fokuspersion bewirkt. Der in den post-FUS Aufnahmen ermittelte relative Positionierungsfehler von ca. 1 mm ist allerdings für die Erzeugung konfluenter Läsionen ausreichend, da der Durchmesser des US-Fokus typischerweise mindestens 2 – 3 mm beträgt.

Während der Beschallungsexperimente im Phantom wurde der Applikator mit einer Haltevorrichtung von oben auf das quaderförmige Gelkissen aufgesetzt. Durch das Gewicht des Applikators traten dabei Verformungen des Gels im Bereich weniger Millimeter auf. Dieser systematische Effekt

---

<sup>2</sup>Derartige Temperaturen reichen aus, um auch in biologischem Gewebe thermische Läsionen in Folge einer Proteindenaturierung zu induzieren [Wat86, Hil95].

führte zu einer Deformation der Läsionsmuster nach der Entfernung des Applikators. Daher wurde auf eine MR-unabhängige Genauigkeitsanalyse der Läsionsmuster, etwa mittels eines Messschiebers, verzichtet. Um diesen systematischen Fehler zu reduzieren und um eine MR-unabhängige Vermessung der Läsionsmuster durchführen zu können, wäre eine festere Zusammensetzung des Gelmaterials notwendig. Ein festeres Material ändert allerdings die thermischen und akustischen Eigenschaften des Phantoms, was in einer stark erhöhten US-Absorption resultieren und damit eine starke Verzerrung des Schallfelds bewirken könnte.

### Tierversuch

Die Tauglichkeit des kombinierten Systems für die MRgFUS-Therapie wurde im Anschluss an die Phantomexperimente unter realistischen Bedingungen im Tierversuch getestet. Für die Beschallungen im Tierversuch wurde ein gegenüber den Beschallungen im Phantom modifiziertes US-Protokoll verwendet. Mit diesem Protokoll wurden reproduzierbar Temperaturänderungen im Fokusbereich von etwa 30 K hervorgerufen. In biologischem Gewebe setzt Koagulation ab einer Temperatur von ca. 60 °C ein [Wat86, Hil95]. In Folge dessen wurden im Fokusbereich des Schallfelds thermische Läsionen induziert. Für die MR-basierte Temperaturüberwachung der Beschallungen wurde wie im Phantom eine segmentierte EPI-GRE-Sequenz eingesetzt. Dabei wurden zum Phantomexperiment vergleichbare Werte für die Temperaturstandardabweichung gefunden (Phantom vs. *in vivo*:  $\delta T = 1,0$  K vs.  $\delta T = 0,8$  K).

Exemplarisch wurde im Phantom- und im Tierversuch jeweils an den Temperatur-Zeit-Verlauf einer Beschallung eine Kurve gemäß des theoretisch zu erwartenden Temperaturanstiegs angepasst. Eine Bestimmung der akustischen Gesamtleistung anhand der aus der Kurvenanpassung resultierenden Leistungsdichte war im Rahmen dieser Untersuchung nicht möglich. So müssten beispielsweise alle komplexen Dämpfungs- und Absorptionseffekte der US-Welle außerhalb des Fokusbereichs berücksichtigt werden. Jedoch ergaben sich für die Verhältnisse der Leistungsdichten (Phantom vs. *in vivo*: 11,5 W/cm<sup>3</sup> vs. 8,0 W/cm<sup>3</sup>, Verhältnis: 1,4) sowie der verwendeten akustischen Gesamtleistungen (Phantom vs. *in vivo*: 50 W vs. 30 W, Verhältnis: 1,7) konsistente Werte.

Die anhand der Temperaturbilder berechneten Verteilungen der thermischen Dosis zeigten für die erste Beschallungsserie ein L-förmiges Muster von Einzelläsionen, die allerdings aufgrund der geringen räumlichen Auflösung der Bilder von ca. 2 mm nur teilweise separiert werden konnten. Im Fall des 3 × 3-Musters wurde eine vollständig konfluente Läsion beobachtet. Die im Beschallungsprotokoll vorgesehenen Abkühlzeiten (2 min) reichten aus, um auch im Bereich der US-Foki einen Rückgang der Temperatur auf den thermischen Gleichgewichtswert (d.h. auf Körpertemperatur) sicherzustellen. Unerwünschte Erwärmungen im umliegenden Gewebe und an der Hautoberfläche wurden folglich vermieden.

Die anhand der Dosisverteilungen berechneten Läsionsformen und -größen wurden durch die post-FUS MR-Aufnahmen bestätigt. Die aus den Bildern abgeschätzten mittleren Läsionsgrößen waren in guter Übereinstimmung (Durchmesser der Einzelläsionen senkrecht/parallel zur US-Achse: ca. 4 mm/16 mm; Durchmesser der konfluente Läsion senkrecht/parallel zur US-Achse: ca. 10 mm/20 mm). Allerdings waren die induzierten Einzelläsionen um ca. einen Faktor 2

größer als die Abmessungen des theoretischen -6-dB-Fokus. Hauptursache hierfür sind die US-Absorptionseigenschaften von biologischem Gewebe. So ist die US-Absorption in Muskelgewebe um einen Faktor von 2 – 3 höher als im PAA-Gelmaterial [WD07b]. Falls zukünftig kleinere Läsionen erzeugt werden sollen, muss daher das US-Protokoll modifiziert werden. Dennoch deutet die Erzeugung der konfluente Läsion an, dass das roboterunterstützte FUS-System über eine für die MRgFUS-Therapie ausreichende Präzision verfügt.

Die in den post-FUS Aufnahmen hell erscheinenden Läsionsränder wurden vermutlich durch lokale Flüssigkeitsansammlungen (Ödeme) im Gewebe in Folge von lokalen Entzündungsreaktionen auf die FUS-Behandlung verursacht.<sup>3</sup> Eine präzise Genauigkeitsanalyse der induzierten Läsionsmuster in Analogie zu den Phantomexperimenten wurde nicht vorgenommen. So war erstens eine einfache Schwerpunktanalyse basierend auf den Helligkeitswerten der MR-Bilder aufgrund der Heterogenität der Gewebestruktur nicht möglich. Zweitens beeinflusst die Struktur und Zusammensetzung des Gewebes, das von der US-Welle durchlaufen wird, die Geometrie der US-Wellenfront. Hieraus können systematische Abweichungen der Fokuspositionen resultieren, obwohl keine fehlerhafte Positionierung des Transducers zugrunde lag [WD07a]. Drittens können während der FUS-Behandlung und im Anschluss daran im Gewebe verschiedene physiologische Effekte auftreten, die eine Verzerrung der Läsionsmuster bewirken und damit deren Analyse systematisch verfälschen. Derartige Effekte umfassen z.B. lokale Schwellungen durch ödematöse Gewebsreaktionen [Hyn01b], Veränderungen der Gewebezusammensetzung durch die induzierten Temperaturanstiege [Häc06] oder Gewebeverlagerungen durch Bewegung des Tiers zwischen FUS-Anwendung und Akquisition der post-FUS-Bilder. Diese physiologischen Effekte tragen hauptsächlich zur Verzerrung der Läsionsmuster bei und konnten bei der FUS-Anwendung nicht vermieden werden.

Die Auswertung der Positionsdaten der internen optischen Sensoren des Robotersystems zeigte für beide *in vivo* Beschallungsserien einen internen Positionierungsfehler von ca. 0,1 mm. Dieser Wert war nahezu identisch mit dem Resultat des Phantomversuchs. Somit konnte auch *in vivo* eine korrekte Funktionsweise der pneumatischen Aktuatoren trotz angebrachtem Transducer demonstriert werden.

Die Histologie der aufbereiteten Gewebeprobe, die aus dem behandelten Gewebeareal entnommen wurde, war in Übereinstimmung zu bisherigen Studien zur Histologie nach FUS-Behandlung [Hun08]. Die Ergebnisse bestätigten die Resultate der MR-Messungen der thermischen Dosis bzw. der post-FUS Aufnahmen. Insbesondere konnten die in den Bildern hyperintens erscheinenden Läsionsränder sehr gut mit den peripheren Läsionsbereichen korreliert werden. Die in diesen Bereichen beobachtete starke Fragmentierung der Fasern und Zellen deutete auf einsetzende Abbauprozesse (Phagozytose) von thermisch zerstörtem, d.h. nekrotischem, Gewebe hin (Zeit nach Ende der FUS-Behandlung: ca. 6 h). Um die Abbauprozesse von nekrotischem Gewebe auch im zentralen Läsionsbereich beobachten zu können, wären aufwändige histologische Verlaufsstudien notwendig. Derartige Studien waren allerdings nicht Gegenstand der Arbeit.

---

<sup>3</sup>Man spricht hier von der Ausbildung eines so genannten hyperämischen Randsaums in Folge einer Anstauung des Blutes am Rand der nicht durchbluteten Läsion.



### Vergleich zu bestehenden Techniken und Verfahren

Gegenwärtig existiert ein MRgFUS-System (Exablate<sup>®</sup> 2000, InSightec Ltd., Tirat Carmel, Israel) mit einer Zulassung zum klinischen Einsatz am Menschen (FDA-Zulassung für Behandlung von Uterusmyomen, *U.S. Food and Drug Administration*). Dieses System verwendet einen Phased-Array-Transducer für die elektronische Ansteuerung des US-Felds. Der Transducer ist in eine spezielle wassergefüllte Ankoppeleinheit integriert, die wiederum fest in den Patiententisch des MR-Tomographen eingebaut ist. Für dieses System wurde eine Zielgenauigkeit im Bereich von 2 – 5 mm ermittelt [Gor06, McD06].

Um die Zielgenauigkeit des kombinierten Roboter-FUS-Systems mit diesem Referenzsystem vergleichen zu können, wurden in einem ersten Schritt Kalibrierungsmessungen im Phantom durchgeführt. Dazu wurde die Justiergenauigkeit des Transducers am Applikationsmodul überprüft, indem die *absolute* Abweichung zwischen tatsächlicher und theoretischer US-Fokusposition im Koordinatensystem des MR-Tomographen bestimmt wurde. Der gefundene Wert von 1 – 2 mm war in Übereinstimmung mit der absoluten Zielgenauigkeit des robotischen Assistenzsystems, die vom Hersteller für die ursprüngliche Anwendung im Bereich perkutaner Nadeleingriffe angegeben wird (1,0 mm bzw. 1°, [Mel08]). Der etwas größere Wert ist auf Ungenauigkeiten der Anbringung des Transducers am Applikationsmodul zurückzuführen und könnte eventuell über eine verbesserte mechanische Konstruktion dieser Anbringung verringert werden.

Die für die Kalibrierungsmessungen benötigten theoretischen Fokuspositionen wurden aus den Abmessungen der einzelnen Komponenten basierend auf den Positionen der passiven Marker des Robotersystems im MR-Bild berechnet. Die Marker mussten dazu zunächst relativ zeitaufwändig im Bild und damit im Koordinatensystem des MR-Tomographen lokalisiert werden (Lokalisationsdauer hier: ca. 1 min, [Rau07]). Daher wurde das Anwendungskonzept des Robotersystems mit (1.) Definition von Interventionszielpunkt und -trajektorie, (2.) Registrierung der Koordinatensysteme von MR-Tomograph und Robotersystem und (3.) Positionierung und Ausrichtung des Instruments mit Hilfe des Führungsarms entsprechend der geplanten Trajektorie lediglich für die Planung und Ausführung der ersten Beschallung einer FUS-Serie herangezogen. Nach erfolgter Registrierung der Koordinatensysteme von MR-Tomograph und Robotersystem wurden dann alle weiteren FUS-Zielpositionen *relativ* zur Position der ersten Beschallung definiert. Somit wurden keine weiteren zeitaufwändigen Lokalisationsschritte der Marker benötigt. Aus diesem Grund wurde in einer zweiten Versuchsreihe im Gelphantom nur die *relative* Positionierungsgenauigkeit des Systems quantifiziert, wozu verschiedene Läsionsmuster vorgegeben und erzeugt wurden. Es ergab sich insgesamt eine Zielgenauigkeit von 2 – 3 mm, die sich aus der *absoluten* Justiergenauigkeit (1 – 2 mm) und der *relativen* Positionierungsgenauigkeit (1 mm) zusammensetzt. Somit wurde für das roboterunterstützten FUS-System eine Zielgenauigkeit erreicht, die vergleichbar ist zur Zielgenauigkeit des gegenwärtigen Referenzgeräts für die MRgFUS-Therapie.

Im Gegensatz zu den mechanisch ausgeführten Bewegungen des Roboters (Repositionierungsdauer ca. 6 s für Schrittweiten von 5 mm) gestatten Phased-Array-MRgFUS-Systeme eine elektronische Steuerung des Schallfelds und folglich eine sehr viel schnellere Bewegung des Fokus (Repositionierungsdauer  $\ll$  100 ms). Schnelle Fokusbewegungen sind Voraussetzung um neuartige Strategien für die beschleunigte FUS-Behandlung entwickeln und umsetzen zu können. So wurden

kürzlich so genannte volumetrische Ablationsstrategien vorgestellt, bei denen der Fokus nicht mehr schrittweise sondern quasi-kontinuierlich über das Zielgebiet hinweg bewegt wird, um größere konfluente Läsionen in kürzerer Zeit zu induzieren [Sal00a, Que09, Koh09]. Schnelle Fokusbewegungen sind auch für adaptive Techniken zur Behandlung bewegter Organe, wie z.B. der Leber, notwendig. Bei diesen Techniken versucht man, den Fokus entsprechender der Position des zu behandelnden Organs im Bewegungszyklus (z.B. Atmung) nachzuführen [Sen07, Rie09]. Um diese Methoden klinisch zu etablieren sind allerdings unter anderem auch aus sicherheitsrelevanten Fragestellungen noch weitere Studien notwendig.

Aufgrund der langen Repositionierungsdauer sind derartige Verfahren mit dem Roboter-FUS-System gegenwärtig nicht realisierbar. Stattdessen müssen alternative Methoden für die Bewegungskorrektur bzw. die Behandlung bewegter Organe entwickelt werden. Eine Möglichkeit wäre z.B. eine entsprechend der Bewegung getriggerte Einstrahlung der US-Welle. Die dafür benötigten Triggersignale können etwa mittels eines Atemgurts oder auch mit MR-basierten Messtechniken generiert werden [Zwa01, Vig03]. Diese Verfahren akquirieren neben den MR-Bilddaten ein so genanntes Navigatorsignal, das eine charakteristische Signalmodulation in Folge der Bewegung aufweist. Mit Hilfe dieses Navigatorsignals wird dann eine Triggerung der Bildakquisition durchgeführt, um bewegungskorrigierte Temperaturbilder zu erhalten. Das gleiche Navigatorsignal könnte auch für die getriggerte FUS-Einstrahlung herangezogen werden.

Bei konventionellen FUS-Behandlungsstrategien müssen Abkühlzeiten (typische Dauer: 1–2 min) zwischen den schrittweise applizierten Einzelbeschallungen eingehalten werden, um unerwünschte Temperatureffekte durch Restwärme von vorherigen Beschallungen zu vermeiden. Somit ist die Repositionierungsgeschwindigkeit des Roboter-FUS-Systems im Bereich von 1 mm/s für konventionelle FUS-Behandlungsstrategien ausreichend. Um für konventionelle FUS-Strategien die Gesamtdauer der Behandlung zu verkürzen, wurde ein Verfahren zur Optimierung der Zielpositionen der US-Foki präsentiert [Ras00]. Dieses Verfahren basiert auf einer Maximierung des räumlichen Abstands zweier zeitlich aufeinander folgender Beschallungen, so dass kürzere Abkühlzeiten ermöglicht werden<sup>4</sup>. Beide Ansätze – bewegungstriggerte Einstrahlung der Schallwelle und optimierte Positionierung der US-Foki – sind ohne weitere technische Änderungen mit dem Roboter-FUS-System umsetzbar und könnten für eine Optimierung des Roboter-FUS-System genutzt werden. Obwohl die Integration eines Phased-Array-Transducers in das entwickelte Roboter-FUS-System technisch anspruchsvoll und schwierig ist, würde vermutlich eine derartige Kombination das Potenzial des roboterunterstützten Konzepts für die MRgFUS-Therapie voll ausschöpfen können – die Bereitstellung von flexiblen Zugangswegen für die FUS-Behandlung kombiniert mit den Möglichkeiten einer schnellen elektronischen Schallfeldsteuerung.

Ein Nachteil des vorgestellten FUS-Systems ergibt sich aus der begrenzten Größe des Applikators. So kann der Transducer im Ankoppelbalg nur innerhalb eines durch den Innendurchmesser des Ringsystems von 130 mm vorgegebenen Bereichs bewegt werden. Falls während der Behandlung sehr große Verschiebungen im Gewebe auftreten oder sehr große bzw. mehrere räumlich weit auseinander liegende Zielvolumina behandelt werden sollen, muss sowohl der gesamte Applikator

---

<sup>4</sup>Je größer der räumliche Abstand der Beschallungen desto kürzere Abkühlzeiten können gewählt werden. Somit hängt die erreichbare Verkürzung von der Größe des Zielgebiets ab.

repositioniert als auch eine erneute Registrierung der Koordinatensysteme vorgenommen werden. Dieser Ankoppelprozess ist im Hinblick auf eine sichere Durchführung der Behandlung sehr kritisch. Durch die Konzeption des Applikators als geschlossene Einheit wird dieser Prozess jedoch erleichtert: So kann der Applikator zunächst unabhängig vom Führungsarm von oben und unter visueller Kontrolle auf die Hautoberfläche aufgesetzt und dann mit dem Führungsarm verbunden werden. Generell ist hierbei zukünftig eine Optimierung der mechanischen Eigenschaften des Applikators denkbar, um etwa mittels elastischerer Materialien die Ankopplung des Applikators an nicht ebene Zielregionen zu vereinfachen.

Für die Anwendung des Systems müssen Führungsarm und FUS-Applikator zusammen mit dem Patienten in die Röhre des MR-Tomographen eingeführt werden. Allerdings ist in geschlossenen MR-Tomographen der Platz begrenzt, was die Positionierung des Systems eventuell stark einschränkt. Zwar werden in der klinischen Routine Tomographentypen mit größeren Bohrungsdurchmessern von 70 cm statt 60 cm immer gebräuchlicher, die Dimensionierung des Applikators könnte aber auch mit einem flacheren US-Transducer verringert werden. So wäre auch hierbei die Integration eines Phased-Array-Transducers hilfreich, da mit dieser Technologie grundsätzlich eine flachere Ausführung möglich ist. Dieses Platzproblem tritt für die in die Patientenliege eingebrachten MRgFUS-Systeme nicht auf. Allerdings ist für diese System eine spezielle Patientenliege erforderlich [Gor06, McD06, Haa07]. Im Gegensatz dazu stellt das roboterunterstützte FUS-System keine speziellen Anforderungen an die Tomographen-Ausstattung und ist somit universeller einsetzbar und austauschbar.

Der Bereich, in dem eine US-Welle elektronisch mit Hilfe eines Phased-Array-Transducers zur Fokussierung gebracht werden kann, ist im Allgemeinen auf einige Zentimeter beschränkt, da bei zu großen Auslenkungswinkeln des Schallfelds große Nebenmaxima auftreten, die zu Erwärmungen an unerwünschten Stellen führen können. Außerdem gestatten in die Patientenliege integrierte MRgFUS-Systeme nur eine Einstrahlung der US-Welle von unten in den Patienten. Hierzu stellt das entwickelte System eine Alternative dar. Der hier entwickelte FUS-Applikator kann zunächst flexibel auf der Hautoberfläche in der Nähe des Zielgebiets unabhängig vom Robotersystem positioniert werden. Die für die FUS-Behandlung notwendigen Bewegungen des US-Transducer werden dann mechanisch mit Hilfe des Führungsarms präzise ausgeführt. Im Vergleich zu bestehenden Systemen ermöglicht das kombinierte System somit neuartige flexiblere Zugangswege für die FUS-Therapie, wie z.B. aus seitlichen Richtungen oder von oberhalb des Patienten. Damit könnten eventuell alternative Behandlungswege für Tumoren identifiziert werden, deren Behandlung aufgrund von Risikostrukturen (z. B. luftgefüllte Hohlräume oder Knochen) im Bereich des Schallfelds bisher nicht möglich war. Um den klinischen Nutzen zu evaluieren sind allerdings umfangreiche klinische Studien notwendig. Mögliche klinische Anwendungen könnten die FUS-Behandlung von abdominalen Tumoren (z.B. der Leber) in der Nähe des Rippenbogens oder auch von Knochenmetastasen sein.

## 5.2 Zeitoptimierte HF-Anregungstechnik (CROSS) für die PRF-Thermometrie

Um die im Gewebe induzierten Temperaturänderungen möglichst optimal zu überwachen, wurde eine neue verschachtelte HF-Anregungstechnik (CROSS) für die MR-basierte PRF-Temperaturbildung entwickelt. Konventionelle FLASH-Sequenzen für PRF-Messungen weisen aufgrund der langen Echozeiten relativ lange Totzeiten auf. Die Totzeiten wurden bei der CROSS-Sequenz ausgenutzt, um eine zweite Bildschicht anzuregen und zu kodieren. Beide Schichten nutzen dieselbe *readout*-(RO)-Richtung, während in *slice selection*-(SL)-Richtung der ersten Schicht auch der *phase encoding*-(PE)-Gradient der zweiten Schicht geschaltet wurde und umgekehrt.

### Sequenzsimulation und Vergleichsmessung

Mit numerischen Simulationen der Bloch-Gleichungen wurde zunächst das bei den beiden Datenakquisitionen zu beobachtende *steady state*-Signal der CROSS-Sequenz für verschiedene Bereiche in den Schichten untersucht. Dabei zeigte sich für die Signale aus den Bereichen außerhalb des Überlappungsbereichs ein zur analytischen FLASH-Signalkurve identischer Kurvenlauf. Dies ist zu erwarten, da bei der CROSS-Sequenz beide HF-Pulse schichtselektiv eingestrahlt werden. Folglich unterliegen Kernspins, die sich nicht im Überlappungsbereich beider Schichten befinden, lediglich der Wirkung von einem der beiden Anregungspulse. Dieses Ergebnis deutet an, dass die Simulationen korrekt und zuverlässig funktionieren.

Im Gegensatz dazu wurde für die Bildbereiche, die im Überlappungsbereich beider Schichten lagen, ein reduziertes CROSS-Signal gefunden. Zusätzlich waren die Positionen der Maxima, d.h. die Ernst-Winkel, dieser Signalkurven gegenüber dem Maximum der FLASH-Signalkurve zu kleineren Anregungswinkeln verschoben. Beide Resultate sind qualitativ in Folge der Einwirkung der beiden HF-Anregungspulse auf die Kernspins innerhalb dieses Bereichs erklärbar. So kann die Longitudinalmagnetisierung in Bereichen außerhalb des Überlappungsbereichs nach erfolgter HF-Anregung bis zur Einstrahlung des nächsten schichtselektiven HF-Pulses im nachfolgenden *TR*-Intervall über die gesamte *TR*-Zeit relaxieren. Dagegen ist die Dauer der Abschnitte, in denen die Longitudinalmagnetisierung im Überlappungsbereich relaxieren kann, reduziert. Die effektive *TR*-Zeit, d.h. die Zeit zwischen zwei Anregungsschritten, ist also für die Longitudinalmagnetisierung im Überlappungsbereich kürzer als außerhalb. In Folge dieser Verkürzung ist die bei jeder neuen Anregung im Überlappungsbereich noch zur Verfügung stehende Longitudinalmagnetisierung vermindert (s. Gl. 2.30). Somit sind auch die erzeugte Transversalmagnetisierung und damit das zu beobachtende Signal geringer. Man spricht daher von einer Absättigung des Signals im Überlappungsbereich. Zusätzlich bewirkt eine Verkürzung der effektiven *TR*-Zeit gemäß Gl. 2.61 eine Verschiebung des Ernst-Winkels zu kleineren Anregungswinkeln.

Die unterschiedlichen Kurvenverläufe der beiden CROSS-Signale aus dem Überlappungsbereich der Schichten (Datenakquisition mit ADC 1 bzw. ADC 2) sind auf den asymmetrischen Aufbau der CROSS-Sequenz zurückzuführen. So kann das CROSS-Signal aus dem Überlappungsbereich, das mit ADC 2 aufgenommen wird, länger relaxieren als das entsprechende mit ADC 1 aufgenommene Signal. Zusätzlich wurden entlang der SL-Richtung von Schicht 2 so genannte *crusher*-(CR)-Gradienten

geschaltet. Für die beiden CROSS-Signale aus dem Überlappungsbereich ergibt sich damit eine unterschiedliche Abfolge von Anregungsprozessen, Gradientenschaltungen und Relaxation, woraus die unterschiedliche Werte der *steady state*-Magnetisierung resultieren.

Im Anschluss an die numerischen Berechnungen wurden die Simulationsdaten mit Messungen der CROSS-Sequenz an einem homogenen Agarose-Phantom verglichen. Für die Signale außerhalb des Überlappungsbereichs wurde bis zu einem Anregungswinkel von  $40^\circ$  ein nahezu identischer Kurvenverlauf zur Simulation gefunden. Für höhere Flipwinkel wurde jedoch eine systematische Abweichung der gemessenen Daten von der Simulation von bis 12 % beobachtet. Diese Abweichungen können durch das nicht ideale Schichtprofil eines sinc-Pulses erklärt werden: Der Zusammenhang zwischen der Einhüllenden des HF-Pulses und dem räumlichen Profil der angeregten Schicht ist über die Fouriertransformation gegeben.<sup>5</sup> In der Praxis besitzen die sinc-Pulse eine endliche Dauer, woraus eine Verfälschung des räumlichen Schichtprofils resultiert. Im Schichtprofil kommt es zur Ausbildung von so genannten Nebenmaxima (engl. *side lobes*), wobei der Flipwinkel im Bereich dieser *side lobes* gegenüber den zentralen Bereichen verringert ist [Ber04]. Da bei der Datenaufnahme das Signal über die gesamte Dicke der angeregten Schicht integriert wird, verfälschen somit Beiträge von Kernspins aus Bereichen der *side lobes* das gemessene Gesamtsignal. Dieser Effekt wirkt sich bei hohen Anregungswinkeln verstärkt aus. So wird bei hohen Flipwinkeln im zentralen Bereich des Schichtprofils der Ernst-Winkel überschritten. Folglich sinkt das Signal dort wieder ab (vgl. Gl. 2.60). Dagegen ist der Flipwinkel im Bereich der *side lobes* vermindert und liegt daher noch im Bereich des Ernst-Winkels. In Folge dessen tritt dann in diesen Bereichen ein hohes Signal auf, was zu starken Verfälschungen des Gesamtsignals führt.

Im Überlappungsbereich der beiden Schichten wurde eine systematische Abweichung der Signale für höhere Flipwinkel ( $\alpha > 40^\circ$ ) nicht beobachtet. In diesem Bereich kommt es zu einer Überlagerung der Schichtprofile der beiden Pulse. In erster Näherung ergibt sich hier ein effektives räumliches Anregungsprofil, das dem Produkt der beiden Schichtprofile entspricht. In Folge dieser multiplikativen Überlagerung sind die *side lobes* im Überlappungsbereich der Schichten verringert [Ber04].

Beim quantitativen Vergleich zeigte sich für das CROSS-Signal im Überlappungsbereich, das mit ADC 1 aufgenommen wurde, eine sehr gute Übereinstimmung mit den Daten der Simulation (Abweichung  $< 4\%$ ), während für ADC 2 eine deutlichere Abweichung von bis zu 12 % gefunden wurde. Zwar wurde der simulierte Kurvenverlauf durch die gemessenen Daten qualitativ korrekt wiedergegeben, allerdings sind die Messwerte über fast den gesamten Winkelbereich ( $\alpha = 0^\circ \dots 80^\circ$ ) systematisch zu klein. Dieser Effekte könnte von einer teilweise destruktiven Interferenz der Kernspinsignale aus den beiden Schichten während der Datenakquisition mit ADC 2 herrühren. So nutzt die CROSS-Sequenz zusätzliche CR-Gradienten entlang der SL-Richtung von Schicht 2 ( $G_{SL2}$ ), um eine unerwünschte Rephasierung von  $G_{SL2}$  durch den PE-Gradienten der ersten Schicht ( $G_{PE1}$ ) zu verhindern. Ein solcher Rephasier- oder Kompensationseffekt könnte auch entlang der SL-Richtung der ersten Schicht ( $G_{SL1}$ ) durch die Wirkung des PE-Gradienten der zweiten Schicht ( $G_{PE2}$ ) auftreten. Allerdings konnte die Ursache für diese systematische Abweichung nicht

<sup>5</sup>Strenggenommen gilt dies nur im Rahmen der Kleinwinkelnäherung. So ergeben sich zwar ab Flipwinkeln von über  $30^\circ$  zusätzliche Verfälschungen der Schichtprofile in Folge einer Verletzung der Kleinwinkelnäherung, allerdings sind diese Verfälschungen gegenüber den hier ausgeführten Effekten vernachlässigbar [Ber04].

abschließend erklärt werden. So könnte auch ein für beide Signale unterschiedliches Zusammenspiel von Spoiler- und CR-Gradienten sowie das Auftreten von Wirbelströmen oder stimulierten Echos [Ber04] derartige Abweichung bewirken. Die maximale Abweichung zwischen Simulation und Experiment im Bereich von etwa 10 % erschien allerdings akzeptabel. So war das ADC 2-Signal um ca. 30 % gegenüber dem Signal aus Bereichen von außerhalb des Überlappungsbereichs reduziert. Dagegen betrug diese Reduktion für das ADC 1-Signal aus dem Überlappungsbereich nahezu 45 %. Insgesamt waren die Daten der Simulation und der Vergleichsmessung konsistent. Es konnte damit gezeigt werden, dass mit der vorgestellten CROSS-Sequenz eine verschachtelte Anregung und Datenaufnahme zweier orthogonaler Bildschichten grundsätzlich möglich ist.

### Crushereffekt und SNR

In die CROSS-Sequenz wurden zusätzliche Dephasiergradienten, die CR-Gradienten, implementiert, um Signalbeiträge von Schicht 2 während der Datenauslese von Schicht 1 zu unterdrücken. Die Effektivität der Dephasierwirkung der CR-Gradienten wurde im Experiment quantitativ erfasst. Dabei traten bei abgeschalteten CR-Gradienten im Überlappungsbereich der Schichten starke Oszillationen sowohl des Magnituden- als auch des Phasensignals auf. Diese Signalvariationen sind auf die beschriebenen Interferenzeffekte der Kernspinsignale der beiden Schichten zurückzuführen. Mit zunehmender Stärke der CR-Gradienten wurde eine Verringerung dieser Signalstörungen beobachtet. Ab einer Dephasierlänge von  $L_{\text{deph}} = 1,2$  mm betrug das zur Quantifizierung des CR-Effekts eingeführte relative Signaländerungsmaß sowohl für Magnituden- als auch Phasensignal weniger als 5 %. Eine relative Änderung der Phase um 5 % bewirkt bei einem Temperaturunterschied von beispielsweise 50 K einen Temperaturfehler von 2,5 K. Dieser Fehler liegt in etwa im Bereich der Temperaturgenauigkeit, die typischerweise mit Methoden der PRF-Thermometrie erreicht wird [Que00, Rie08]. Daher wurde eine relative Änderung des Signals von  $\leq 5$  % als akzeptabel erachtet. Die Dephasierlänge von 1,2 mm entsprach dabei der verwendeten Pixelgröße von  $\Delta x_{\text{px}} = FOV/\text{Matrix} = 1,17$  mm. Dieses Ergebnis ist plausibel, da  $L_{\text{deph}}$  die Distanz angibt, über die Kernspinsignale destruktiv interferieren und dadurch unterdrückt werden. Basierend auf diesem Resultat wurde eine Bedingung für die minimale CR-Stärke bzw. Dephasierlänge abgeleitet, um einen ausreichenden Dephasiereffekt zu erzielen:

$$L_{\text{deph},\text{min}} \leq \Delta x_{\text{px}} = \frac{FOV}{\text{Matrix}} \quad (5.2)$$

Diese Bedingung kann genutzt werden, um in zukünftigen Implementierungen der CROSS-Sequenz eine automatische Anpassung der CR-Stärke in Abhängigkeit von den gewählten Sequenzparametern vorzunehmen. Um auch mögliche Kompensationseffekte entlang der SL-Richtung der ersten Schicht zu vermeiden, könnten auch in dieser Raumrichtung entsprechende CR-Gradienten geschaltet werden. Dies wäre ohne eine Verlängerung von  $TE$  (und damit  $TR$ ) möglich, da die CR-Gradienten gleichzeitig zu den bereits bestehenden CR-Gradienten angelegt werden können. Bei gleichzeitiger Schaltung von Gradienten entlang mehrerer Raumrichtungen können jedoch bei schnellen Gradientenschaltungen periphere Nervenstimulationen auftreten [For01]. Diese Effekte

können nur minimiert werden, indem die Schaltzeiten der Gradienten verlängert werden,<sup>6</sup> woraus eine geringfügige Verlängerung von  $TE$  resultieren würde. Insgesamt deuten die erzielten Ergebnisse an, dass mit den in Richtung von  $G_{SL2}$  angelegten CR-Gradienten eine ausreichende Trennung der MR-Signale erreicht wird.

In einem letzten Phantomversuch wurde untersucht, inwieweit das  $SNR$  der CROSS-Sequenz durch die verschachtelte Abfolge von HF-Anregungen und Gradientenschaltungen beeinflusst wird. Dazu wurde das  $SNR$  der CROSS-Bilder mit dem  $SNR$  der Bilder einer konventionellen FLASH-Sequenz verglichen. In den Bereichen außerhalb des Überlappungsbereichs zeigten sich für beide Sequenztypen äquivalente  $SNR$ -Werte. Im Überlappungsbereich der beiden CROSS-Bilder war das  $SNR$  reduziert, was durch den bereits beschriebenen Sättigungseffekt erklärt wird. Die gefundenen Reduktionsfaktoren entsprachen nicht exakt den Werten, die im Rahmen der Vergleichsmessungen zur Sequenzsimulation gefunden wurden, was auf das räumlich nicht homogene Empfangsprofil der Spule zurückzuführen ist. So wurde für die Vergleichsmessungen zur Simulation die Ganzkörperspule des Tomographen eingesetzt, die im Gegensatz zu der Oberflächenempfangsspule ein sehr viel homogeneres Empfangsprofil aufweist. Insgesamt konnte mit diesen  $SNR$ -Messungen bestätigt werden, dass der verschachtelte Anregungs- und Kodierungsprozess der CROSS-Sequenz zwar zu einer Reduktion des  $SNR$  im Überlappungsbereich der Schichten führt, jedoch ansonsten die Bildqualität nicht negativ beeinflusst.

### Evaluation im Tierversuch und Vergleich zu bestehenden Techniken und Verfahren

Abschließend wurde die CROSS-Sequenz zur Temperaturüberwachung einer FUS-Anwendung *in vivo* eingesetzt. Die Bildschichten wurden dabei so orientiert, dass die Temperaturverteilungen senkrecht und parallel zur Einstrahlrichtung der US-Welle dargestellt wurden. Die aus den Bildern abgeschätzte Temperaturstandardabweichung war im Überlappungsbereich der Schichten gegenüber Bildbereichen außerhalb erhöht (innerhalb vs. außerhalb:  $\pm 4$  K vs.  $\pm 2$  K). Dieser Anstieg der Temperaturstandardabweichung erklärt sich durch die Reduktion des CROSS-Signals im Überlappungsbereich. So kann man zeigen, dass sich die Temperaturstandardabweichung umgekehrt proportional zur Stärke des Magnitudensignals verhält [Rie08].

Gegenüber den  $SNR$ -Werten des Phantomversuchs waren die  $SNR$ -Werte im Tierversuch erheblich reduziert. Diese  $SNR$ -Reduktion wurde durch den unterschiedlichen räumlichen Abstand der jeweiligen Bildschichten von der verwendeten Empfangsspule bedingt. Die Temperaturgenauigkeit der CROSS-Sequenz reichte allerdings aus, um die induzierten Temperaturanstiege mit einer zeitlichen Auflösung von 2,6 s eindeutig zu detektieren. Die Maximaltemperaturen im Fokusbereich waren für die beiden Schichten jedoch nicht vollständig konsistent (senkrecht vs. parallel zur US-Achse: 45,5 K vs. 39,2 K). Obwohl relativ dünne Schichtdicken verwendet wurden, ist dieser Unterschied auf *partial volume*-Effekte zurückzuführen. So hat der US-Fokus eine ellipsoidförmige Gestalt, wobei die Ausdehnung des Fokus parallel zur US-Richtung sehr viel größer ist als senkrecht dazu (-6-dB-Fokusgröße parallel vs. senkrecht zur US-Richtung: 8 mm vs. 1 mm). Somit ergeben sich auch für den Bereich maximaler Temperatur unterschiedliche Ausdehnungen parallel und senkrecht zur Einstrahlrichtung der US-Welle. Abhängig von der Orientierung der Schicht relativ

<sup>6</sup>In der Praxis müssten dazu die Schaltgeschwindigkeiten (engl. *slew rates*) der Gradienten reduziert werden.

zur US-Richtung summieren sich somit in den Bildern Kernspinsignale aus unterschiedlich stark erwärmten Bereichen.

Insgesamt konnte die CROSS-Sequenz erfolgreich im Phantom- und im Tierversuch getestet und für eine optimierte Darstellung der Temperaturverteilungen in drei Raumrichtungen genutzt werden. Bei der FUS-Anwendung konnte damit die im Gewebe induzierte Temperatur simultan sowohl senkrecht als auch parallel zur Einstrahlrichtung der Schallwelle überwacht werden. Mögliche Einflüsse auf die Temperatursausbreitung in Folge von anisotropen thermischen Gewebeeigenschaften oder Prozessen, wie Perfusion [Il'03, Shi06], können damit direkt festgestellt werden. Allgemein können die gemessenen Temperaturverteilungen nicht nur zur Online-Überwachung der FUS-Anwendung herangezogen werden. Beispielsweise wurden Techniken, so genannte *feedback*-Mechanismen, vorgestellt, die die Temperaturinformation nutzen, um eine dynamische und damit möglichst optimale Anpassung der US-Leistung während des Einstrahlens der US-Welle vorzunehmen [Vim99, Sal00b, Que02, Sen07]. Verfälschungen der gemessenen Temperaturen, etwa durch *partial volume*-Effekte, können bei diesen Methoden zu einer Fehlanpassung der US-Leistung führen. Mit den orthogonalen Schichten der CROSS-Sequenz konnten Temperaturunterschiede in Folge von *partial volume*-Effekten detektiert werden. Diese Information könnte verwendet werden, um eine Online-Korrektur der für die Leistungsanpassung benötigten Temperaturwerte vorzunehmen.

Diese *feedback*-Verfahren nutzen Modelle zur Wärmeausbreitung in biologischem Gewebe [Pen48] für die Anpassung der US-Leistung. Um die für diese Modelle benötigten thermischen Eigenschaften des Gewebes zu ermitteln, werden z.B. Testbeschallungen mit sehr geringer US-Leistung appliziert. Deren Temperatureffekt reicht nicht aus, um im Gewebe eine Schädigung hervorzurufen, jedoch können anhand der dafür gemessenen Temperaturverteilungen Rückschlüsse auf die thermischen Gewebeeigenschaften gezogen werden [Che02, Van03, Dra09]. Auch hierfür könnte die CROSS-Sequenz eingesetzt werden. Insbesondere gegenüber parallel orientierten *multislice*-Aufnahmen, gestattet die CROSS-Sequenz mit den beiden simultan akquirierten orthogonalen Schichten eine direkte Untersuchung dieser Gewebeparameter in drei Raumrichtungen.

Um allgemein MR-geführte Interventionen mit hoher zeitlicher Auflösung und hoher räumlicher Abdeckung zu überwachen, wurden so genannte *local look*- oder *inner volume*-Techniken vorgestellt [Fei85, Hwa04, Zim06]. Bei diesen Techniken werden nur Kernspinsignale in einem begrenzten Bereich um das Zielgebiet der Intervention angeregt. Bei der Datenakquisition werden aufgrund dieser Einschränkung des abzubildenden Bereichs nur wenige Kodierschritte benötigt, so dass insgesamt eine kurze Gesamtakquisitionszeit resultiert (typischerweise 1 Bild pro Sekunde). Diese Techniken nutzen jedoch nicht nur Gradientenechos sondern auch Spinechos (s. Abschnitt 2.1.3) für die Signalgenerierung und können daher nicht für die MR-Thermometrie auf der Grundlage des PRF-Effekts angewendet werden.

Bei einer für die PRF-Thermometrie typischen Echozeit von 10 ms gestattet der verschachtelte Anregungs- und Datenakquisitionsprozess der CROSS-Sequenz eine minimale Repetitionszeit<sup>7</sup> von ca. 15 ms. Bei einer Bildmatrixgröße von  $128 \times 128$  Pixel folgt damit eine minimale Gesamtakquisitionsdauer für die beiden orthogonalen Schichten von  $TA_{\text{tot}}^{\text{CROSS}} = 128 \cdot 15 \text{ ms} = 1,9 \text{ s}$ . Bei

<sup>7</sup>Hierbei wurde eine minimale Anlegedauer der Spoilergradienten von 1 ms berücksichtigt.



Verwendung derselben Echozeit beträgt die minimale Repetitionszeit einer FLASH-Sequenz ca. 12 ms. Werden mit einer konventionellen FLASH-Sequenz zwei orthogonale Schichten aufgenommen, so werden die benötigten k-Raumdaten sequentiell erfasst. Für die FLASH-Sequenz resultiert damit für beide Schichten eine Gesamtakquisitionsdauer von  $TA_{\text{tot}}^{\text{FLASH}} = 2 \times 128 \cdot 12 \text{ ms} = 3,1 \text{ s}$ . Somit konnte mit der CROSS-Sequenz die zeitliche Auflösung gegenüber der FLASH-Sequenz um beinahe 40 % verbessert werden.

Um die Temperaturen im Zielgebiet der Thermostintervention mit möglichst hoher räumlicher Abdeckung und schneller Bildwiederholrate darzustellen, kommen in der Praxis meist segmentierte EPI-Techniken zum Einsatz, die die Aufnahme von 3 – 5 Bildschichten bei einer Dauer von ca.  $TA_{\text{tot}}^{\text{EPI}} = 1 - 3 \text{ s}$  gestatten [Wei03, Sta04]. Diese hohe Bildwiederholrate erreicht die CROSS-Sequenz gegenwärtig nicht. Die zeitliche Auflösung der CROSS-Sequenz könnte durch eine Optimierung der Gradientenschaltungen noch verbessert werden, indem etwa der Schichtrefokussiergradient der zweiten Schicht und der nachfolgende CR-Gradient zu einem effektiven Gradienten zusammengefasst werden. Allerdings ist eine mögliche Verkürzung der Schaltzeiten der Gradienten durch deren endliche *slew rate* begrenzt. Die bei der PRF-Thermometrie für FLASH beschriebenen Totzeiten treten allerdings in geringerem Maße auch für segmentierte GRE-EPI-Sequenzen auf. Somit könnte die Kombination des verschachtelten CROSS-Anregungsprozesses mit einer EPI-Auslesetechnik einen Ansatz sein, um die zeitliche Auflösung von CROSS substantiell zu verbessern.

Jedoch sind EPI-basierte Akquisitionstechniken aufgrund der langen Zeitdauern für die Datenauslese sehr anfällig für eine Reihe von Bildartefakten z.B. in Folge von Suszeptibilitätssprüngen an Gewebegrenzflächen (s. Abschnitt 2.2.3). Da das Akquisitionsschema der CROSS-Sequenz auf einer FLASH-Sequenz beruht und damit die einzelnen k-Raum-Zeilen in kurzer Zeit ausgelesen werden können, treten diese Artefakte für CROSS-Sequenz nicht auf bzw. sind stark verringert.

Eine Erweiterung der CROSS-Sequenz zur verschachtelten Anregung und Akquisition von drei jeweils zueinander orthogonalen Schichten ist generell möglich. Allerdings wäre dafür eine wesentlich komplexere Schaltung der Gradienten erforderlich, da eine einfache Vertauschung von SL- und PE-Richtungen für die Kodierung dreier Bildschichten nicht mehr ausreicht.

Um die CROSS-Sequenz auch für die Temperaturüberwachung in Gewebe mit höherem Fettanteil einsetzen zu können, muss eine Methode zur Unterdrückung des Fettsignals integriert werden. Zur Fettunterdrückung können z.B. frequenzselektive HF-Pulse in Kombination mit Spoilergradienten verwendet werden [Ber04]. Um eine effektive Fettunterdrückung zu erzielen, werden diese sogenannten Fettsättigungspulse zu Beginn eines jeden *TR*-Intervalls vor dem HF-Anregungspuls der Bildgebungssequenz appliziert. Um für die Sättigungspulse ein relativ schmales Frequenzspektrum zu erreichen, werden lange Pulsdauern im Bereich von 10 ms benötigt [Ber04]. Diese Pulse führen zu einer erheblichen Verlängerung der *TR*-Intervalle. Insbesondere für *multislice*-Techniken, bei denen die *TR*-Intervalle sequentiell wiederholt werden müssen, können die Sättigungspulse zu einer deutlichen Verlängerung der Gesamtakquisitionsdauer führen (Gesamtakquisitionsdauer für zwei sequentiell aufgenommene FLASH-Schichten mit vs. ohne Fettsättigung: 5,6 s vs. 3,1 s)<sup>8</sup>. Bei der CROSS-Sequenz werden in einem *TR*-Intervall jedoch beide Schichten angeregt, so dass mit

<sup>8</sup>Eine solche Verlängerung der Gesamtakquisitionsdauer tritt auch bei Verwendung von *multislice* EPI-Auslesetechniken auf, da die Daten hierbei ebenfalls sequentiell aufgenommen werden.

nur einem zusätzlichen Sättigungspuls eine Fettunterdrückung in beiden Schichten erreicht wird (Gesamtakquisitionsdauer für zwei CROSS-Schichten mit vs. ohne Fettsättigung: 3,2 s vs. 1,9 s). Insgesamt ergibt sich auch hier ein Vorteil für die CROSS-Sequenz.

Generell kann die CROSS-Sequenz zur Temperaturüberwachung bei sämtlichen MR-geführten Thermoablationsverfahren eingesetzt werden. Daneben ist eine Verwendung der CROSS-Technik auch zur Überwachung von anderen Interventionen unter MR-Kontrolle denkbar. Beispielsweise könnte der Verlauf der Nadel im Gewebe bei perkutanen Nadeleingriffen mit zwei orthogonalen Schichten überwacht werden, um etwa mögliche Verbiegungen der Nadel schneller zu detektieren. Eine Überwachung von Nadelinterventionen mit Hilfe von EPI-Sequenzen ist dagegen schwierig, da die hohen Suszeptibilitätssprünge zwischen Nadelmaterial und umgebendem Gewebe zu starken Artefakten in den Bildern führen. Um die zeitliche Auflösung konventioneller GRE-Sequenzen für die Überwachung von Nadelinterventionen zu verbessern, wurde kürzlich ein neuartiges Verfahren vorgestellt [Rau09]. Mit der dort vorgestellten Technik kann der Nadelvorschub mit einer Bildwiederholrate von bis zu 6 Bildern/s dargestellt werden. Die Methode basiert auf einer konventionellen FLASH-Sequenz und ist grundsätzlich mit der CROSS-Sequenz kombinierbar, so dass eine Kombination beider Verfahren eine optimierte räumliche und zeitliche Darstellung des Nadelverlaufs ermöglichen könnte.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Die Therapie mit hochenergetischem fokussiertem Ultraschall (FUS) ist ein nicht-invasives Ablationsverfahren, bei dem Gewebe thermisch zerstört wird. Mit speziellen Ultraschall-(US)-Wandlern (Transducern) wird eine hochenergetische Schallwelle fokussiert ins Gewebe eingestrahlt. Im Fokus wird das Gewebe innerhalb von Sekunden auf Temperaturen von über 60 °C erhitzt, wodurch eine scharf begrenzte thermische Gewebeläsion erzeugt wird. Zur Überwachung und Kontrolle der FUS-Therapie werden bildgebende Verfahren benötigt, um die fehlende Sichtkontrolle, wie etwa bei einem chirurgischen Eingriff, zu ersetzen. Für die sichere und wirksame Durchführung einer solchen FUS-Behandlung ist eine Erfassung der im Gewebe induzierten Temperaturen entscheidend.

Die derzeit beste Überwachungsmethode für die FUS-Therapie ist die Magnetresonanztomographie (MRT). So erlaubt sie eine exakte bildgestützte Therapieplanung und Darstellung der thermisch induzierten Läsionen. Zusätzlich stellt die MRT Messtechniken zur Verfügung, die eine kontinuierliche Messung der hervorgerufenen Temperaturänderungen erlauben [Rie08]. Das heute am weitesten verbreitete Thermometrieverfahren basiert auf der Temperaturabhängigkeit der Protonresonanzfrequenz (PRF) [Hin66]. Der PRF-Effekt bewirkt in konventionellen Gradientenecho-(GRE)-Bildern (engl. *Fast Low Angle Shot*, FLASH [Haa86]) eine Änderung der Phase des komplexwertigen MR-Signals, so dass aus der Phasendifferenz sukzessiv aufgenommener FLASH-Bilder die Temperaturänderung bestimmt werden kann.

Das Potenzial der MR-geführten FUS-Therapie (engl. *magnetic resonance guided focused ultrasound*, MRgFUS) wurde in einer Vielzahl von klinischen Anwendungen [Dub08, Jol09], wie etwa der Ablation von Tumoren der Brust, Prostata, Leber oder des Uterus, demonstriert. Für die FUS-Behandlung werden viele einzelnen US-Foki schrittweise aneinandergereiht, um größere Areale zu abladieren. Die erforderlichen Fokusbewegungen können grundsätzlich auf zwei verschiedenen Arten realisiert werden – mechanische Bewegungen der US-Quelle mit Hilfe von Aktuatoren oder elektronische Schallfeldsteuerung mit Hilfe so genannter Phased-Array-Transducer [Haa07]. Die Integration eines FUS-Applikators in den MR-Tomographen stellt jedoch immer noch eine große Herausforderung dar. Neben einigen experimentellen MRgFUS-Systemen gibt es zur Zeit nur ein kommerzielles MRgFUS-System, das für den klinischen Einsatz am Menschen zugelassen ist [Gor06, McD06]. Dieses System verfügt über einen in die Patientenliege des Tomographen eingebrachten Phased-Array-Transducer. Dieser Therapiezugang von unten schränkt den Zugang zum Patienten ein, so dass beispielsweise Beschallungen von Tumoren in der Nähe des Rippenbogens (z.B. der Leber) schwer durchführbar sind.

Erstes Ziel der Arbeit war es, ein flexibles System für die MRgFUS-Therapie bereitzustellen. Hierzu wurde ein vollständig MR-taugliches robotisches Assistenzsystem mit einem Fix-Fokus-Transducer kombiniert [Kra08, Kra09b, Kra10a, Kra10b]. Um für diesen kombinierten Ansatz eine sichere Einkopplung der US-Welle ins Gewebe zu gewährleisten, wurde der Fix-Fokus-Transducer

in einen geschlossenen wassergefüllten Ankoppelbalg eingebaut. In die Ankoppeleinheit wurde eine Oberflächenempfangsspule integriert, um Kernspinsignale aus dem Zielgebiet der Intervention möglichst optimal zu empfangen. Dieser geschlossene FUS-Applikator wurde als austauschbares Anbauelement für das robotische Assistenzsystem ausgeführt. Die bestehende Interventionsplanungs- und Steuerungssoftware des Robotersystems wurde mit einem Software-Modul (*Thermal Ablation Monitoring*, [Mai09]) erweitert, um mit dem System mehrfache schrittweise Transducerbewegungen vornehmen zu können.

Das kombinierte Roboter-FUS-System wurde in Phantomexperimenten und im Tierversuch evaluiert. Dabei zeigte sich, dass mit dem kombinierten Ansatz eine Zielgenauigkeit im Bereich von 2 – 3 mm erreicht wurde. Diese Genauigkeit war ausreichend, um im Tierversuch eine therapeutisch relevante konfluente Läsion zu erzeugen. Mit der erweiterten Steuerungssoftware konnten die schrittweisen Bewegungen des Transducers in wenigen Sekunden ausgeführt werden. Insgesamt ist die mit dem kombinierten System erzielte Genauigkeit vergleichbar zur Zielgenauigkeit bestehender MRgFUS-Systeme [Gor06, McD06]. Mit dem roboterunterstützten FUS-System konnten erstmalig neue flexiblere Zugangswege für die FUS-Therapie am Patienten realisiert werden.

Aufbauend auf dieser Arbeit konnten zukünftige Optimierungsschritte identifiziert werden. So sind z.B. schnelle aktive Lokalisationstechniken verfügbar [Kra06], mit deren Hilfe die Referenzierung des Roboter-FUS-Systems gegenüber der zeitaufwändigen Referenzierung anhand der passiven Marker [Rau07] stark beschleunigt werden könnte. Außerdem werden Techniken für eine bewegungskorrigierte FUS-Behandlung und Erfassung der Temperaturbilder benötigt. Hierfür wurden verschiedene Konzepte diskutiert. So könnte mit einer Kombination von Phased-Array-Technologie und roboterunterstützter Transducerpositionierung das Potenzial des Roboter-FUS-Konzepts für die MRgFUS-Therapie voll ausgeschöpft werden.

Um die raschen Temperaturanstiege einer FUS-Behandlung möglichst exakt verfolgen zu können, sollten MR-Thermometrietechniken eine hohe räumliche Abdeckung des erwärmten Bereichs mit einer zeitlichen Auflösung von ca. 1 – 2 s gestatten. Werden konventionelle GRE-Sequenzen für die PRF-Thermometrie verwendet, so ist in Folge der langen Echozeiten die Zeit zwischen HF-Anregung und Datenauslese nur teilweise mit Bildkodierschritten ausgefüllt [Ish95, Poo95b]. Im zweiten Teil der Arbeit wurde daher eine neue Bildakquisitionsstrategie für die PRF-Thermometrie implementiert, die diese Totzeiten für die verschachtelte Anregung und Akquisition einer zweiten orthogonalen Bildschicht ausnutzt [Kra10c]. Mit dieser als CROSS (engl. *Crushed Rephased Orthogonal Slice Selection*) bezeichneten Bildgebungstechnik können die Temperaturänderungen zwar nicht vollständig dreidimensional erfasst werden, jedoch wird eine simultane Beobachtung des Temperaturverlaufs in drei Raumrichtungen ermöglicht.

Im Überlappungsbereich der beiden CROSS-Schichten unterliegen die Kernspins der Einwirkung zweier Anregungspulse, so dass dort Interferenzeffekte der Kernspinsignale auftreten können. Derartige Interferenzen bewirken Verfälschungen des gemessenen Signals und damit der berechneten Temperatur. Daher wurden in die CROSS-Sequenz definierte Zusatzgradienten, so genannte *crusher*- (CR)-Gradienten, integriert, um Interferenzeffekte zu vermeiden. Mit numerischen Simulationen und Vergleichsmessungen wurde gezeigt, dass die verschachtelte Anregung und Akquisition zweier orthogonaler Bildschichten grundsätzlich möglich ist. Dabei ist das Signal im Überlappungsbereich

in Folge einer partiellen Absättigung erwartungsgemäß reduziert. Die CR-Gradienten konnten so optimiert werden, dass sich unerwünschte Signalinterferenzen unterdrücken ließen. Basierend auf diesen Resultaten konnte eine quantitative Bedingung für die Stärke der CR-Gradienten abgeleitet werden, so dass zukünftig eine automatische Anpassung möglich ist. Untersuchungen zum Signal-Rausch-Verhältnis (engl. *signal to noise ratio*, *SNR*) zeigten, dass der verschachtelte Anregungs- und Kodierungsprozess der CROSS-Technik zwar ein geringeres *SNR* im Überlappungsbereich bewirkt, aber ansonsten die Bildqualität nicht negativ beeinflusst. Im Tierversuch wurde die CROSS-Sequenz erfolgreich für die Temperaturüberwachung einer FUS-Behandlung mit dem roboterunterstützten FUS-System eingesetzt, wobei trotz des geringen *SNR* im Überlappungsbereich die Temperaturen mit einer ausreichenden Genauigkeit von  $\pm 4$  K detektiert werden konnten.

Insgesamt gestattet die CROSS-Sequenz bei einer für die PRF-Thermometrie typischen Echozeit von 10 ms eine minimale Akquisitionsdauer von knapp unter 2 s und erreicht gegenüber einer konventionellen FLASH-Sequenz eine Verbesserung von ca. 40 %. In der praktischen Anwendung der PRF-Thermometrie werden meist schnelle allerdings auch artefaktanfälligere *Echo Planar Imaging*-(EPI)-Techniken eingesetzt, die die Aufnahme von 3 – 5 meist parallelen Bildschichten innerhalb von ca. 1 – 3 s gestatten [Wei03, Sta04]. Die damit erreichbare zeitliche Auflösung wird gegenwärtig mit der CROSS-Technik nicht erzielt. Ansätze zur Optimierung der CROSS-Sequenz und mögliche weitere Anwendungsgebiete wurden ebenfalls diskutiert. Trotz der Artefaktanfälligkeit der EPI-Techniken könnte die Kombination aus CROSS-Anregung und EPI-Auslese eine Strategie sein, ein nahezu optimales PRF-Thermometrieverfahren zu etablieren.

Mit den in dieser Arbeit vorgestellten Konzepten lässt sich die MRgFUS-Therapie methodisch entscheidend verbessern. So wurde ein experimentelles MRgFUS-System aufgebaut, das eine Möglichkeit aufzeigt, wie neue Behandlungswege realisiert werden können. Zusätzlich wurde mit der neuartigen CROSS-Thermometriemethode ein Verfahren realisiert, das es erlaubt die induzierten Temperaturen zeiteffizient simultan in drei Raumrichtungen zu beobachten. Die Kombination dieser beiden Konzepte könnte ein Weg sein, auch in schwerer zugänglichen Organen wie der Leber oder des Pankreas bei anteriorem Zugang, d.h. von vorne, MRgFUS-Therapien durchzuführen.



# A Anhang: MAGNETOM Symphony

Quelle: <http://www.medical.siemens.com>

## Magnet

- Aktiv abgeschirmter 1,5 T Magnet (Länge: 160 cm, Innendurchmesser der Bohrung: 60 cm)
- Magnetgewicht inklusive Helium: ca. 4050 kg
- Großes DSV (*diameter spherical volume*) mit hoher Homogenität über 50 cm

## Gradientensystem

- Maximale Gradientenfeldstärke: 30 mT/m
- Maximale Rampenanstiegszeit (*slew rate*): 125 mT/(m ms)
- Gesichtsfeld (*field of view, FOV*): 50 cm
- Kompakte, wassergekühlte Gradientenverstärker in *solid state*-Technologie für ein minimales  $TR$  von 1,8 ms und ein minimales  $TE$  von 0,8 ms bei eine Bildmatrixgröße von  $256 \times 256$  Pixel



**Abb. A.1:** Am DKFZ installierter klinischer 1,5 T Ganzkörpertomograph MAGNETOM Symphony (Siemens AG, Healthcare Sector, Erlangen, Deutschland).

### **Hochfrequenzsystem**

- Bis zu 16 zirkular-polarisierte Empfangselemente von bis zu 8 verschiedenen integrierten IPA (*integrated panoramic array*) erlauben den gleichzeitigen Einsatz von bis zu 8 Spulen
- *Integrated panoramic positioning* (IPP) ermöglicht eine fernbedienbare Patientenpositionierung über die MR-Konsole mit automatischer Tischverschiebung

### **Computer**

- Softwareplattform *syngo* für medizinische Anwendungen bei allen bildgebenden Modalitäten
- Bildrekonstruktionsrechner mit Pentium4/2,2 GHz Bildprozessor kombiniert mit einem Pentium4 Rechner mit 2 CPUs/2,2 GHz und 2 GB Arbeitsspeicher für die Arbeitsplattform

### **Zusätze für die interventionelle MRT**

- Abkoppelbare Patientenliege
- MR-kompatibler Monitor innerhalb der HF-Kabine (*in room*-Monitor)



## Literaturverzeichnis

- [Abr61] A. Abragam. *Principles of nuclear magnetism*. Clarendon Press, Oxford, England, 1961.
- [Ban05] J. A. Bankson, R. J. Stafford, J. D. Hazle. *Partially parallel imaging with phase-sensitive data: Increased temporal resolution for magnetic resonance temperature imaging*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 53(3):658–665, 2005.
- [Ber04] M. A. Bernstein, K. F. King, X. J. Zhou. *Handbook of MRI pulse sequences*. Elsevier Academic Press, Burlington, MA, USA, 2004.
- [Blo46] F. Bloch. *Nuclear induction*. *Physical Review*, 70(7-8):460–474, 1946.
- [Blo47] N. Bloembergen, E. M. Purcell, R. V. Pound. *Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption*. *Physical Review*, 73(7):679–712, 1947.
- [Boc07] M. Bock, J. W. Jenne, G. Wilzbach-Divkovic, W. Semmler. *Echo-shifted proton resonance frequency temperature mapping*. In: *Proceedings 15th Scientific Meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Berlin, Germany, 3373, 2007.
- [Boc08] M. Bock, F. K. Wacker. *MR-guided intravascular interventions: Techniques and applications*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 27(2):326–338, 2008.
- [Boh99] C. Bohris, W. G. Schreiber, J. W. Jenne, I. Simiantonakis, R. Rastert, H.-J. Zabel, P. E. Huber, R. Bader, G. Brix. *Quantitative MR temperature monitoring of high-intensity focused ultrasound therapy*. *Magnetic Resonance Imaging*, 17(4):603–610, 1999.
- [Bos85] E. B. Boskamp. *Improved surface coil imaging in MR: Decoupling of the excitation and receiver coils*. *Radiology*, 157(2):449–452, 1985.
- [Bot84] P. A. Bottomley, T. H. Foster, R. E. Argersinger, L. M. Pfeifer. *A review of normal tissue NMR Relaxation times and relaxation mechanisms from 1-100 MHz: Dependence on tissue type, NMR frequency, temperature, species, excision, and age*. *Medical Physics*, 11(4):425–448, 1984.
- [Bur82] H.-C. Burck. *Histologische Technik*. Thieme, Stuttgart, Germany, 1982.
- [Cat07] R. Catane, A. Beck, Y. Inbar, T. Rabin, N. Shabshin, S. Hengst, R. M. Pfeffer, A. Hanannel, O. Dogadkin, B. Liberman, D. Kopelman. *MR-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for the palliation of pain in patients with bone metastases—preliminary clinical experience*. *Annals of Oncology*, 18(1):163–167, 2007.
- [Che02] H.-L. M. Cheng, D. B. Plewes. *Tissue thermal conductivity by magnetic resonance thermometry and focused ultrasound heating*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 16(5):598–609, 2002.
- [Cho08] R. Chopra, N. Baker, V. Choy, A. Boyes, K. Tang, D. Bradwell, M. J. Bronskill. *MRI-compatible transurethral ultrasound system for the treatment of localized prostate cancer using rotational control*. *Medical Physics*, 35(4):1346–1357, 2008.
- [Cle02] G. T. Clement, K. Hynynen. *A non-invasive method for focusing ultrasound through the human skull*. *Physics in Medicine and Biology*, 47(8):1219–1236, 2002.
- [Cli92] H. E. Cline, J. F. Schenck, K. Hynynen, R. D. Watkins, S. P. Souza, F. A. Jolesz. *MR-guided focused ultrasound surgery*. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 16(6):956–965, 1992.
- [Cli93] H. E. Cline, J. E. Schenck, R. D. Watkins, K. Hynynen, F. A. Jolesz. *Magnetic resonance-guided thermal surgery*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30(1):98–106, 1993.
- [Cli94] H. E. Cline, K. Hynynen, C. J. Hardy, R. D. Watkins, J. E. Schenck, F. A. Jolesz. *MR temperature mapping of focused ultrasound surgery*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 31(6):628–636, 1994.

- [Cli95] H. E. Cline, K. Hynynen, R. D. Watkins, W. J. Adams, J. F. Schenck, R. H. Ettinger, W. R. Freund, J. P. Vetro, F. A. Jolesz. *Focused US system for MR imaging-guided tumor ablation*. Radiology, 194(3):731–737, 1995.
- [Coo65] J. W. Cooley, J. W. Tukey. *An algorithm for the machine calculation of complex fourier series*. Mathematics of Computation, 19(90):297–301, 1965.
- [Dam94] C. Damianou, K. Hynynen. *The effect of various physical parameters on the size and shape of necrosed tissue volume during ultrasound surgery*. The Journal of the Acoustical Society of America, 95(3):1641–1649, 1994.
- [Deb98] J. F. Debatin, G. Adam. *Interventional magnetic resonance imaging*. Springer, Berlin, Germany, 1998.
- [Die04] C. J. Diederich, R. J. Stafford, W. H. Nau, E. C. Burdette, R. E. Price, J. D. Hazle. *Transurethral ultrasound applicators with directional heating patterns for prostate thermal therapy: In vivo evaluation using magnetic resonance thermometry*. Medical Physics, 31(2):405–413, 2004.
- [Dra09] I. Dragonu, P. L. de Oliveira, C. Laurent, C. Mougenot, N. Grenier, C. T. W. Moonen, B. Quesson. *Non-invasive determination of tissue thermal parameters from high intensity focused ultrasound treatment monitored by volumetric MRI thermometry*. NMR in Biomedicine, 22(8):843–851, 2009.
- [Dub08] T. J. Dubinsky, C. Cuevas, M. K. Dighe, O. Kolokythas, J. H. Hwang. *High-intensity focused ultrasound: Current potential and oncologic applications*. AJR: American Journal of Roentgenology, 190(1):191–199, 2008.
- [Duc90] F. A. Duck. *Physical properties of tissue*. Academic Press, London, England, 1990.
- [Ede86] W. A. Edelstein, C. J. Hardy, O. M. Mueller. *Electronic decoupling of surface-coil receivers for NMR imaging and spectroscopy*. Journal of Magnetic Resonance, 67(1):156–161, 1986.
- [Fei85] D. A. Feinberg, J. C. Hoenninger, L. E. Crooks, J. C. Kaufman, L. and Watts, M. Arakawa. *Inner volume MR imaging: Technical concepts and their application*. Radiology, 156(3):743–747, 1985.
- [For01] L. K. Forbes, S. Crozier. *On a possible mechanism for peripheral nerve stimulation during magnetic resonance imaging scans*. Physics in Medicine and Biology, 46(2):591–608, 2001.
- [Fry78] F. J. Fry, L. K. Johnson. *Tumor irradiation with intense ultrasound*. Ultrasound in Medicine and Biology, 4(4):337–341, 1978.
- [Gol01] S. N. Goldberg, D. E. Dupuy. *Image-guided radiofrequency tumor ablation: Challenges and opportunities—Part I*. Journal of Vascular and Interventional Radiology, 12(9):1021–1032, 2001.
- [Gor06] K. R. Gorny, N. J. Hangiandreou, G. K. Hesley, B. S. Gostout, K. P. McGee, J. P. Felmlee. *MR guided focused ultrasound: Technical acceptance measures for a clinical system*. Physics in Medicine and Biology, 51(12):3155–3173, 2006.
- [Gut03] B. Gutmann, A. Lukoschek, H. Fischer, A. Melzer. *Development of an assistant robotic system for interventional radiology inside CT and MR scanners*. In: Proceedings 2. Jahrestagung CURAC, 2003.
- [Haa86] A. Haase, J. Frahm, D. Matthaei, W. Häniki, K.-D. Merboldt. *FLASH Imaging. Rapid NMR imaging using low flip-angle pulses*. Journal of Magnetic Resonance, 67(2):258–266, 1986.
- [Haa99] M. E. Haacke, R. W. Brown, M. R. Thompson, R. Venkatesan. *Magnetic resonance imaging*. Wiley-Liss, New York, USA, 1999.
- [Haa07] G. ter Haar, C. Coussios. *High intensity focused ultrasound: Physical principles and devices*. International Journal of Hyperthermia, 23(2):89–104, 2007.
- [Hah50] E. L. Hahn. *Spin echoes*. Physical Review, 80(4):580–594, 1950.
- [Har91] V. R. Harwalkar, C. Y. Ma. *Thermal analysis of foods*. Elsevier, London, England, 1991.
- [Haz02] J. D. Hazle, C. J. Diederich, M. Kangasniemi, R. E. Price, L. E. Olsson, R. J. Stafford. *MRI-guided thermal therapy of transplanted tumors in the canine prostate using a directional transurethral ultrasound applicator*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 15(4):409–417, 2002.

- [Häc06] A. Häcker, M. S. Michel, E. Marlinghaus, K. U. Köhrmann, P. Alken. *Extracorporeally induced ablation of renal tissue by high-intensity focused ultrasound*. *BJU International*, 97(4):779–785, 2006.
- [Hem03] E. Hempel, H. Fischer, L. Gumb, T. Höhn, H. Krause, U. Voges, H. Breitwieser, B. Gutmann, J. Durke, M. Bock, A. Melzer. *An MRI-compatible surgical robot for precise radiological interventions*. *Computer Aided Surgery*, 8(4):180–191, 2003.
- [Hil95] C. R. Hill, G. R. ter Haar. *High intensity focused ultrasound—potential for cancer treatment*. *British Journal of Radiology*, 68(816):1296–1303, 1995.
- [Hin66] J. C. Hindman. *Proton resonance shift of water in the gas and liquid states*. *The Journal of Chemical Physics*, 44(12):4582–4592, 1966.
- [Hin04] J. Hindley, W. M. Gedroyc, L. Regan, E. Stewart, C. Tempany, K. Hynnen, N. McDannold, Y. Inbar, Y. Itzhak, J. Rabinovici, K. Kim, J.-F. Geschwind, G. Hesley, B. Gostout, T. Ehrenstein, S. Hengst, M. Sklair-Levy, A. Shushan, F. A. Jolesz. *MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: Early results*. *American Journal of Roentgenology*, 183(6):1713–1719, 2004.
- [Hou76] D. I. Hoult, R. E. Richards. *The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 24:71–85, 1976.
- [Hub01] P. E. Huber, J. W. Jenne, R. Rastert, I. Simiantonakis, H. P. Sinn, H. J. Strittmatter, D. von Fournier, M. F. Wannemacher, J. Debus. *A new noninvasive approach in breast cancer therapy using magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery*. *Cancer Research*, 61(23):8441–8447, 2001.
- [Hun08] W. Hundt, E. Yuh, S. Steinbach, M. Bednarski, S. Guccione. *Comparison of continuous vs. pulsed focused ultrasound in treated muscle tissue as evaluated by magnetic resonance imaging, histological analysis, and microarray analysis*. *European Radiology*, 18(5):993–1004, 2008.
- [Hwa04] K.-P. Hwang, C. Flask, J. S. Lewin, J. L. Duerk. *Selective missing pulse steady state free precession (MP-SSFP): Inner volume and chemical shift selective imaging in a steady state sequence*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 19(1):124–132, 2004.
- [Hyn93] K. Hynnen, A. Darkazanli, E. Unger, J. F. Schenck. *MRI-guided noninvasive ultrasound surgery*. *Medical Physics*, 20(1):107–115, 1993.
- [Hyn96] K. Hynnen, A. Chung, T. Fjield, M. Buchanan, D. Daum, V. Colucci, P. Lopath, F. A. Jolesz. *Feasibility of using ultrasound phased arrays for MRI monitored noninvasive surgery*. *IEEE transactions on ultrasonics, ferroelectrics, and frequency control*, 43(6):1043–1053, 1996.
- [Hyn00] K. Hynnen, N. McDannold, R. V. Mulkern, F. A. Jolesz. *Temperature monitoring in fat with MRI*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 43(6):901–904, 2000.
- [Hyn01a] K. Hynnen, N. McDannold, N. Vykhodtseva, F. A. Jolesz. *Noninvasive MR imaging-guided focal opening of the blood-brain barrier in rabbits*. *Radiology*, 220(3):640–646, 2001.
- [Hyn01b] K. Hynnen, O. Pomeroy, D. N. Smith, P. E. Huber, N. J. McDannold, J. Kettenbach, J. Baum, S. Singer, F. A. Jolesz. *MR imaging-guided focused ultrasound surgery of fibroadenomas in the breast: a feasibility study*. *Radiology*, 219(1):176–185, 2001.
- [Hyn06] K. Hynnen, N. McDannold, N. Vykhodtseva, S. Raymond, R. Weissleder, F. A. Jolesz, N. Sheikov. *Focal disruption of the blood-brain barrier due to 260-kHz ultrasound bursts: A method for molecular imaging and targeted drug delivery*. *Journal of Neurosurgery*, 105(3):445–454, 2006.
- [Hyn07] K. Hynnen, G. Clement. *Clinical applications of focused ultrasound—the brain*. *International Journal of Hyperthermia*, 23(2):193–202, 2007.
- [Il'03] K. A. Il'yasov, B. Eissner, J. Hennig. *The effect of perfusion on the temperature distribution during thermotherapy: Study on perfused porcine kidneys*. *Applied Magnetic Resonance*, 24(2):215–224, 2003.
- [Ish95] Y. Ishihara, A. Calderon, H. Watanabe, K. Okamoto, Y. Suzuki, K. Kuroda. *A precise and fast temperature mapping using water proton chemical shift*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(6):814–23, 1995.

- [Jen03a] J. W. Jenne, R. Rastert, G. Rademaker, G. Wilzbach-Divkovic, J. Debus, P. E. Huber. *MRT-überwachte Chirurgie mit hochenergetischem fokussiertem Ultraschall*. Zeitschrift für Medizinische Physik, 13(3):193–197, 2003.
- [Jen03b] J. W. Jenne, G. Wilzbach-Divkovic, R. Rastert, J. Debus, P. E. Huber. *Fokussierte Ultraschallchirurgie*. Der Radiologe, 43(10):805–812, 2003.
- [Jäh02] B. Jähne. *Digitale Bildverarbeitung*. Springer, Berlin, Germany, 2002.
- [Jol08] F. A. Jolesz, N. McDannold. *Current status and future potential of MRI-guided focused ultrasound surgery*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 27(2):391–939, 2008.
- [Jol09] F. A. Jolesz. *MRI-guided focused ultrasound surgery*. Annual Review of Medicine, 60(1):417–430, 2009.
- [Jos84] P. M. Joseph, L. Axel, M. O'Donnell. *Potential problems with selective pulses in NMR imaging systems*. Medical Physics, 11(6):772–777, 1984.
- [Ken03] J. E. Kennedy, G. R. ter Haar, D. Cranston. *High intensity focused ultrasound: Surgery of the future?* British Journal of Radiology, 76(909):590–599, 2003.
- [Kim79] J. H. Kim, E. W. Hahn. *Clinical and biological studies of localized hyperthermia*. Cancer Research, 39(6 Part 2):2258–2261, 1979.
- [Koh09] M. O. Kohler, C. Mougnot, B. Quesson, J. Enholm, B. Le Bail, C. Laurent, C. T. W. Moonen, G. J. Ehnholm. *Volumetric HIFU ablation under 3D guidance of rapid MRI thermometry*. Medical Physics, 36(8):3521–3535, 2009.
- [Kra06] A. J. Krafft, S. Müller, R. Umathum, W. Semmler, M. Bock. *B1 field-insensitive transformers for RF-safe transmission lines*. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine, 19(5):257–266, 2006.
- [Kra08] A. J. Krafft, J. W. Jenne, J. Rauschenberg, W. Semmler, R. J. Stafford, M. Bock. *MR-guided HIFU thermotherapy with a robotic assistance system*. In: Proceedings 16th Scientific Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Toronto, Canada, 65, 2008.
- [Kra09a] A. J. Krafft, J. W. Jenne, F. Maier, M. N. Krause, A. Martin-Villalba, P. E. Huber, W. Semmler, M. Bock. *Contrast enhanced MRI signal dynamics of FUS-induced BBB opening in mouse brain*. In: Proceedings 17th Scientific Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Honolulu, Hawaii, USA, 4366, 2009.
- [Kra09b] A. J. Krafft, F. Maier, J. W. Jenne, W. Semmler, R. J. Stafford, P. E. Huber, M. Bock. *Robotically assisted focal spot scanning MRgFUS: Initial in vivo experiments*. In: Proceedings World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Munich, Germany, 155–158, 2009.
- [Kra10a] A. J. Krafft, J. W. Jenne, F. Maier, P. E. Huber, W. Semmler, M. Bock. *Mechanical focal spot scanning with a robotic assistance system for MRgFUS therapy*. In: Proceedings 18th Scientific Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Stockholm, Sweden, 4126, 2010.
- [Kra10b] A. J. Krafft, J. W. Jenne, F. Maier, R. J. Stafford, P. E. Huber, W. Semmler, M. Bock. *A long arm for ultrasound: A combined robotic focused ultrasound setup for magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery*. Medical Physics, 37(5):2380–2393, 2010.
- [Kra10c] A. J. Krafft, J. Rauschenberg, F. Maier, J. W. Jenne, W. Semmler, M. Bock. *Interleaved slice excitation for echo-shifted acquisition of orthogonal proton resonance frequency temperature images*. In: Proceedings 18th Scientific Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Stockholm, Sweden, 4136, 2010.
- [Kur97] K. Kuroda, K. Oshio, A. H. Chung, K. Hynynen, F. A. Jolesz. *Temperature mapping using the water proton chemical shift: A chemical shift selective phase mapping method*. Magnetic Resonance in Medicine, 38(5):845–851, 1997.
- [Kur05] K. Kuroda. *Non-invasive MR thermography using the water proton chemical shift*. International Journal of Hyperthermia, 21(6):547–560, 2005.

- [Kur06] K. Kuroda, D. Kokuryo, E. Kumamoto, K. Suzuki, Y. Matsuoka, B. Keserci. *Optimization of self-reference thermometry using complex field estimation*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 56(4):835–843, 2006.
- [Kut88] H. Kuttruff. *Physik und Technik des Ultraschalls*. Hirzel, Stuttgart, Germany, 1988.
- [Laf07] C. Lafon, D. Melodelima, R. Salomir, J. Y. Chapelon. *Interstitial devices for minimally invasive thermal ablation by high-intensity ultrasound*. *International Journal of Hyperthermia*, 23(2):153–163, 2007.
- [Lau73] P. C. Lauterbur. *Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance*. *Nature*, 242:190–191, 1973.
- [LB89] D. Le Bihan, J. Delannoy, R. L. Levin. *Temperature mapping with MR imaging of molecular diffusion: Application to hyperthermia*. *Radiology*, 171(3):853–857, 1989.
- [LC06] M. Lepetit-Coiffé, B. Quesson, O. Seror, E. Dumont, B. le Bail, C. T. W. Moonen, H. Trillaud. *Real-time monitoring of radiofrequency ablation of rabbit liver by respiratory-gated quantitative temperature MRI*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 24(1):152–159, 2006.
- [Lel62] P. P. Lele. *A simple method for production of trackless focal lesions with focused ultrasound: physical factors*. *The Journal of Physiology*, 160(3):494–512, 1962.
- [Lew80] C. J. Lewa, Z. Majewska. *Temperature relationships of proton spin-lattice relaxation time  $T_1$  in biological tissues*. *Bulletin du Cancer*, 67(5):525–530, 1980.
- [Loe96] T. Loenneker, F. Hennel, J. Hennig. *Multislice interleaved excitation cycles (MUSIC): An efficient gradient-echo technique for functional MRI*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 35(6):870–874, 1996.
- [Luf98] R. B. Lufkin. *Interventional MRI*. Mosby, Philadelphia, USA, 1998.
- [Lyn42] J. G. Lynn, R. L. Zwemer, A. J. Chick, A. E. Miller. *A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology*. *Journal of General Physiology*, 26(2):179–193, 1942.
- [Mai09] F. Maier, A. J. Krafft, J. W. Jenne, W. Semmler, M. Bock. *TAM – A thermal ablation monitoring tool: In vivo evaluation*. In: *Proceedings World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering*, Munich, Germany, 247–250, 2009.
- [Man77] P. Mansfield. *Multi-planar image formation using NMR spin echoes*. *Journal of Physics C: Solid State Physics*, 10(3):L55–L58, 1977.
- [Mat92] R. Matsumoto, K. Oshio, F. A. Jolesz. *Monitoring of laser and freezing-induced ablation in the liver with  $T_1$ -weighted MR imaging*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2(5):555–562, 1992.
- [Mat94] R. Matsumoto, R. V. Mulkern, S. G. Hushek, F. A. Jolesz. *Tissue temperature monitoring for thermal interventional therapy: Comparison of  $T_1$ -weighted MR sequences*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 4(1):65–70, 1994.
- [McD05] N. McDannold. *Quantitative MRI-based temperature mapping based on the proton resonant frequency shift: Review of validation studies*. *International Journal of Hyperthermia*, 21(6):533–546, 2005.
- [McD06] N. McDannold, K. Hynynen. *Quality assurance and system stability of a clinical MRI-guided focused ultrasound system: Four-year experience*. *Medical Physics*, 33(11):4307–4313, 2006.
- [McD09] N. McDannold, G. Clement, E. Zadicario, P. Black, F. A. Jolesz, K. Hynynen. *Transcranial MRI-guided focused ultrasound surgery of brain tumors: Initial findings in patients*. In: *Proceedings 17th Scientific Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine*, Honolulu, Hawaii, USA, 446, 2009.
- [Mel08] A. Melzer, B. Gutmann, T. Remmele, R. Wolf, A. Lukoscheck, M. Bock, H. Bardenheuer, H. Fischer. *INNOMOTION for percutaneous image-guided interventions: Principles and evaluation of this MR- and CT-compatible robotic system*. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 27(3):66–73, 2008.

- [Mis06] J. Mispelter, M. Lupu, A. Briguet. *NMR probeheads for biophysical and biomedical experiments*. Imperial College Press, London, England, 2006.
- [Mor98] J. A. Moriarty, J. C. Chen, C. M. Purcell, L. C. Ang, R. S. Hinks, R. D. Peters, R. M. Henkelman, D. B. Plewes, M. J. Bronskill, W. Kucharczyk. *MRI monitoring of interstitial microwave-induced heating and thermal lesions in rabbit brain in vivo*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 8(1):128–135, 1998.
- [Mor04] S. Morikawa, T. Inubushi, Y. Kurumi, S. Naka, K. Sato, K. Demura, T. Tani, H. A. Haque. *Feasibility of respiratory triggering for MR-guided microwave ablation of liver tumors under general anesthesia*. *CardioVascular and Interventional Radiology*, 27(4):370–373, 2004.
- [Nel87] T. R. Nelson, S. M. Tung. *Temperature dependence of proton relaxation times in vitro*. *Magnetic Resonance Imaging*, 5(3):189–199, 1987.
- [O’N49] H. T. O’Neil. *Theory of focusing radiators*. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 21(5):516–526, 1949.
- [Par83] D. L. Parker, V. Smith, P. Sheldon, L. E. Crooks, L. Fussell. *Temperature distribution measurements in two-dimensional NMR imaging*. *Medical Physics*, 10(3):321–325, 1983.
- [Par88] K. J. Parker, M. S. Asztely, R. M. Lerner, E. A. Schenk, R. C. Waag. *In-vivo measurements of ultrasound attenuation in normal or diseased liver*. *Ultrasound in Medicine and Biology*, 14(2):127–136, 1988.
- [Pau06] K. B. Pauly, C. J. Diederich, V. Rieke, D. Bouley, J. Chen, W. H. Nau, A. B. Ross, A. M. Kinsey, G. Sommer. *Magnetic resonance-guided high-intensity ultrasound ablation of the prostate*. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 17(3):195–207, 2006.
- [Pen48] H. H. Pennes. *Analysis of tissue and arterial blood temperatures in the resting human forearm*. *Journal of Applied Physiology*, 1(2):93–122, 1948.
- [Pet98] R. D. Peters, R. S. Hinks, R. M. Henkelman. *Ex vivo tissue-type independence in proton-resonance frequency shift MR thermometry*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 40(3):454–459, 1998.
- [Poo95a] J. de Poorter. *Noninvasive MRI thermometry with the proton resonance frequency method: Study of susceptibility effects*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(3):359–367, 1995.
- [Poo95b] J. de Poorter, C. de Wagter, Y. de Deene, C. Thomsen, F. Stahlberg, E. Achten. *Noninvasive MRI thermometry with the proton resonance frequency (PRF) method: In vivo results in human muscle*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 33(1):74–81, 1995.
- [Qiu09] Z. Qiu, S. Gao, J. Cochran, Z. Huang, G. Corner, C. Song. *The development of therapeutic ultrasound with assistance of robotic manipulator*. In: *Proceedings 31st Annual International Conference of the IEEE EMBS Minneapolis, Minnesota, USA*, 733–736, 2009.
- [Que00] B. Quesson, J. A. de Zwart, C. T. W. Moonen. *Magnetic resonance temperature imaging for guidance of thermotherapy*. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 12(4):525–533, 2000.
- [Que02] B. Quesson, F. C. Vimeux, R. Salomir, J. A. de Zwart, C. T. W. Moonen. *Automatic control of hyperthermic therapy based on real-time Fourier analysis of MR temperature maps*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 47(6):1065–1072, 2002.
- [Que09] B. Quesson, C. Laurent, G. Maclair, C. Mougenot, B. D. de Senneville, M. Ries, C. T. W. Moonen. *Real time volumetric temperature imaging of high intensity focused ultrasound thermal ablation on the liver*. In: *Proceedings 17th Scientific Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Honolulu, Hawaii, USA*, 2537, 2009.
- [Ras00] R. Rastert, I. Simiantonakis, M. Moosmann, P. Huber, J. Debus, J. W. Jenne. *Treatment acceleration by modification of sound fields and sonication modalities*. In: *Proceedings Ultrasonics Symposium, IEEE*, 1441–1444, 2000.
- [Rat08] M. Rata, R. Salomir, R. Umatham, J. Jenne, C. Lafon, F. Cotton, M. Bock. *Endoluminal ultrasound applicator with an integrated RF coil for high-resolution magnetic resonance imaging-guided high-intensity contact ultrasound thermotherapy*. *Physics in Medicine and Biology*, 53(22):6549–6567, 2008.

- [Rau07] J. Rauschenberg, A. de Oliveira, S. Müller, W. Semmler, M. Bock. *Ein Algorithmus zur Lokalisation von passiven Markersystemen in der interventionellen Magnetresonanztomographie*. Zeitschrift für Medizinische Physik, 17(3):180–189, 2007.
- [Rau09] J. Rauschenberg. *Optimierte Pulssequenzen für die interventionelle Magnetresonanztomographie mit einem robotischen Assistenzsystem*. Dissertation, Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Germany, 2009.
- [Rei02] M. Reiser, W. Semmler. *Magnetresonanztomographie*. Springer, Berlin, Germany, 2002.
- [Rie04] V. Rieke, K. K. Vigen, G. Sommer, B. L. Daniel, J. M. Pauly, K. Butts. *Referenceless PRF shift thermometry*. Magnetic Resonance in Medicine, 51(6):1223–1231, 2004.
- [Rie08] V. Rieke, K. Butts Pauly. *MR thermometry*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 27(2):376–390, 2008.
- [Rie09] M. Ries, B. D. de Senneville, G. Maclair, M. Köhler, B. Quesson, C. T. W. Moonen. *Three dimensional motion compensation for real-time MRI guided focused ultrasound treatment of abdominal organs*. In: Proceedings 17th Scientific Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Honolulu, Hawaii, USA, 442, 2009.
- [Sal00a] R. Salomir, J. Palussièrre, F. C. Vimeux, J. A. de Zwart, B. Quesson, M. Gauchet, P. Lelong, J. Pergale, N. Grenier, C. T. W. Moonen. *Local hyperthermia with MR-guided focused ultrasound: Spiral trajectory of the focal point optimized for temperature uniformity in the target region*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 12(4):571–583, 2000.
- [Sal00b] R. Salomir, F. C. Vimeux, J. A. de Zwart, N. Grenier, C. T. W. Moonen. *Hyperthermia by MR-guided focused ultrasound: Accurate temperature control based on fast MRI and a physical model of local energy deposition and heat conduction*. Magnetic Resonance in Medicine, 43(3):342–347, 2000.
- [Sap84] S. A. Sapareto, W. C. Dewey. *Thermal dose determination in cancer therapy*. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 10(6):787–800, 1984.
- [Sch98] F. Schmitt, M. K. Stehling, R. Turner. *Echo-planar imaging*. Springer, Berlin, Germany, 1998.
- [Sen07] B. D. de Senneville, C. Mougénot, C. T. W. Moonen. *Real-time adaptive methods for treatment of mobile organs by MRI-controlled high-intensity focused ultrasound*. Magnetic Resonance in Medicine, 57(2):319–330, 2007.
- [Sha49] C. E. Shannon. *Communication in the presence of noise*. In: Proceedings of the IRE, 10–21, 1949.
- [Shi06] T.-C. Shih, H.-L. Liu, A. T.-L. Horng. *Cooling effect of thermally significant blood vessels in perfused tumor tissue during thermal therapy*. International Communications in Heat and Mass Transfer, 33(2):135–141, 2006.
- [Shm06] A. V. Shmatukha, C. J. G. Bakker. *Correction of proton resonance frequency shift temperature maps for magnetic field disturbances caused by breathing*. Physics in Medicine and Biology, 51(18):4689–4705, 2006.
- [Sil05] S. G. Silverman, K. Tuncali, P. R. Morrison. *MR imaging-guided percutaneous tumor ablation*. Academic radiology, 12(9):1100–1109, 2005.
- [Sli96] C. P. Slichter. *Principles of magnetic resonance*. Nummer 1 in Springer Series in Solid-State Sciences. Springer, Berlin, Germany, 1996.
- [Sta00] R. J. Stafford, J. D. Hazle, G. H. Glover. *Monitoring of high-intensity focused ultrasound-induced temperature changes in vitro using an interleaved spiral acquisition*. Magnetic Resonance in Medicine, 43(6):909–912, 2000.
- [Sta04] R. J. Stafford, R. E. Price, C. J. Diederich, M. Kangasniemi, L. E. Olsson, J. D. Hazle. *Interleaved echo-planar imaging for fast multiplanar magnetic resonance temperature imaging of ultrasound thermal ablation therapy*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 20(4):706–714, 2004.
- [Ste65] E. O. Stejskal. *Use of spin echoes in a pulsed magnetic-field gradient to study anisotropic, restricted diffusion and flow*. The Journal of Chemical Physics, 43(10):3597–3603, 1965.

- [Sto98] R. Stollberger, P. W. Ascher, D. Huber, W. Renhart, H. Radner, F. Ebner. *Temperature monitoring of interstitial thermal tissue coagulation using MR phase images*. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 8(1):188–196, 1998.
- [Tem03] C. M. Tempany, E. A. Stewart, N. McDannold, B. J. Quade, F. A. Jolesz, K. Hynynen. *MR imaging-guided focused ultrasound surgery of uterine leiomyomas: A feasibility study*. Radiology, 226(3):897–905, 2003.
- [Tho91] S. Thomsen. *Pathologic analysis of photothermal and photomechanical effects of laser-tissue interactions*. Photochemistry and Photobiology, 53(6):825–835, 1991.
- [Van03] A. Vanne, K. Hynynen. *MRI feedback temperature control for focused ultrasound surgery*. Physics in Medicine and Biology, 48(1):31–43, 2003.
- [Vig03] K. K. Vigen, B. L. Daniel, J. M. Pauly, K. Butts. *Triggered, navigated, multi-baseline method for proton resonance frequency temperature mapping with respiratory motion*. Magnetic Resonance in Medicine, 50(5):1003–1010, 2003.
- [Vim99] F. Vimeux, J. A. de Zwart, J. Palussière, R. Fawaz, C. Delande, P. Canioni, N. Greiner, C. T. W. Moonen. *Real-time control of focused ultrasound heating based on rapid MR thermometry*. Investigative Radiology, 34(3):190–193, 1999.
- [Vis99] A. G. Visioli, I. H. Rivens, G. R. ter Haar, A. Horwich, R. A. Huddart, E. Moskovic, A. Padhani, J. Glees. *Preliminary results of a phase I dose escalation clinical trial using focused ultrasound in the treatment of localised tumours*. European journal of ultrasound, 9(1):11–18, 1999.
- [Vog04] T. J. Vogl, R. Straub, S. Zangos, M. G. Mack, K. Eichler. *MR-guided laser-induced thermotherapy (LITT) of liver tumours: Experimental and clinical data*. International Journal of Hyperthermia, 20(7):713–724, 2004.
- [Wat86] D. J. Watmough, W. M. Ross. *Hyperthermia*. Blackie, Glasgow, Scotland, 1986.
- [WD05] G. Wilzbach-Divkovic. *Schallfeldformung zur Reduzierung der Behandlungszeit bei der Therapie mit hochenergetischen fokussierten Ultraschallwellen*. Dissertation, Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Germany, 2005.
- [WD07a] G. Wilzbach-Divkovic, P. E. Huber, J. W. Jenne. *Impact of fat layers on lesion development during HIFU application — A precise experimental analysis*. In: AIP Conference Proceedings, 911(1):232–236, 2007.
- [WD07b] G. Wilzbach-Divkovic, M. Liebler, K. Braun, T. Dreyer, P. E. Huber, J. W. Jenne. *Thermal properties and changes of acoustic parameters in an egg white phantom during heating and coagulation by high intensity focused ultrasound*. Ultrasound in Medicine and Biology, 33(6):981–986, 2007.
- [Wei03] C. Weidensteiner, B. Quesson, B. Caire-Gana, N. Kerioui, A. Rullier, H. Trillaud, C. T. W. Moonen. *Real-time MR temperature mapping of rabbit liver in vivo during thermal ablation*. Magnetic Resonance in Medicine, 50(2):322–330, 2003.
- [You94] I. R. Young, J. W. Hand, A. Oatridge, A. V. Prior. *Modeling and observation of temperature changes in Vivo using MRI*. Magnetic Resonance in Medicine, 32(3):358–369, 1994.
- [You96] I. R. Young, J. V. Hajnal, I. G. Roberts, J. X. Ling, R. J. Hill-Cottingham, A. Oatridge, J. A. Wilson. *An evaluation of the effects of susceptibility changes on the water chemical shift method of temperature measurement in human peripheral muscle*. Magnetic Resonance in Medicine, 36(3):366–374, 1996.
- [Zim06] H. Zimmermann, S. Müller, B. Gutmann, H. Bardenheuer, A. Melzer, R. Umathum, W. Nitz, W. Semmler, M. Bock. *Targeted-HASTE imaging with automated device tracking for MR-guided needle interventions in closed-bore MR systems*. Magnetic Resonance in Medicine, 56(3):481–488, 2006.
- [Zur91] Y. Zur, M. L. Wood, L. J. Neuringer. *Spoiling of transverse magnetization in steady-state sequences*. Magnetic Resonance in Medicine, 21(2):251–263, 1991.



- 
- [Zwa99] J. A. de Zwart, F. C. Vimeux, C. Delalande, P. Canioni, C. T. W. Moonen. *Fast lipid-suppressed MR temperature mapping with echo-shifted gradient-echo imaging and spectral-spatial excitation*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 42(1):53–59, 1999.
- [Zwa01] J. A. de Zwart, F. C. Vimeux, J. Palussière, R. Salomir, B. Quesson, C. Delalande, C. T. W. Moonen. *On-line correction and visualization of motion during MRI-controlled hyperthermia*. *Magnetic Resonance in Medicine*, 45(1):128–137, 2001.



## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei PD Dr. Michael Bock bedanken. Er gab mir die Möglichkeit als ein weiterer „Bocktorand“ auf dem interessanten Gebiet der interventionellen Magnetresonanztomographie zu forschen. Seine sehr gute Betreuung, seine Ideen und seine fortwährende Unterstützung haben diese Arbeit ermöglicht.

Ebenso danke ich Dr. Jürgen Jenne. Er stand nicht nur in allen Fragen zur Ultraschalltherapie zur Verfügung, sondern hat meine Arbeit stets hilfreich und motivierend begleitet. Auch danke ich ihm für die vielen hilfreichen Anmerkungen zur Arbeit.

Vielen Dank an Herrn Prof. Dr. Uwe Oelfke aus der Abteilung Medizinische Physik in der Strahlentherapie des Deutschen Krebsforschungszentrums für die Vertretung meiner Arbeit gegenüber der Fakultät.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Hans-Christian Schultz-Coulon vom Kirchoff-Institut für Physik vielmals für die Bereitschaft das Zweitgutachten meiner Arbeit zu übernehmen.

Außerdem danke ich Prof. Dr. Dr. Wolfhard Semmler, in dessen Abteilung Medizinische Physik in der Radiologie am Deutschen Krebsforschungszentrum ich meine Doktorarbeit durchführen konnte. Er hat meine Arbeit mit Interesse verfolgt und gibt uns Doktoranden (Diplomanden eingeschlossen) die Gelegenheit, unsere Arbeiten auch auf internationale Konferenzen vorstellen zu können.

Besonderer Dank an alle Mitarbeiter aus der Arbeitsgruppe für ein sehr angenehmes Arbeitsumfeld und ein kollegiales Klima in all den Jahren. Zuerst geht mein Dank an Florian Maier und Dr. Jaane Rauschenberg, so hätte es ohne Florian das ganze TAMTAM – Moment – TAM (!) und damit wichtige Teile der Arbeit nicht gegeben, und ohne Jaane wäre CROSS wahrscheinlich mehr ein Kreuz geblieben. Ich danke beiden für viele anregende Diskussionen und auch das Korrigieren der Arbeit. Besonders erwähnen möchte ich auch Barbara Dillenberger, sie hat mich immer verstanden und mit vielen kleinen und großen Tipps die Arbeit oftmals sehr erleichtert. Ich danke Dr. Reiner Umathum für die kompetente Hilfe in allen Fragen rund um die HF-Technik und für so manche Diskussion, die mit Vorverstärkern und Spulenbau begann und bei der Spielkultur im Allgemeinen endete. Ich danke Dr. Ann-Kathrin Homagk für gemeinsam verbrachte Tierversuche und gemeinsames Interesse an der 2. Bundesliga; Moritz Berger für  $\text{div}(\mathfrak{R}e\mathfrak{h}) = 0$ ; Frau Zhang – Koko für ein interessantes Katheter-Projekt; Christian Kindtner für viele praktische Hilfen und eine neue Rolle; Marco Müller für schöne Bilder; Dr. Armin Nagel für Einblicke jenseits von  $^1\text{H}$ ; Paul Begovatz, Alexander Brunner, Stefan Alt, Stefan Hoffmann und Jens Gröbner danke ich neben all den fachlichen Gesprächen für aufregende FIFA-Duelle.

Ein Dank geht auch an die ehemaligen Kollegen Dr. Sebastian Schmitter, Dr. Jessica Schulz, Dr. André de Oliveira, Dr. Sven Müller und Eissa Aguor für eine gute Zusammenarbeit während der gemeinsamen Zeit. Hervorheben möchte ich aus dieser Runde Dr. Matthias Korn für die gemeinsame Suche nach der reinen Lehre und meinen Konferenzhasen Dr. Stefan Zwick nicht nur für das Korrekturlesen der Arbeit.

Roland Galmbacher und Dr. Patrick Zamecnik danke ich für ihre Hilfe und ihr Engagement bei der Durchführung der Tierversuche. Auch danke ich dem Team der Feinmechanikwerkstatt um Herrn Rühle für eine unkomplizierte und fachkundige Zusammenarbeit.

Nicht unerwähnt sollen jene bleiben, die mich als Freunde unterstützt und oftmals aufgemuntert haben: Mo, Franzi, Uli S., Birte, Bernd, Nina, Max, Frieda, Steffi, Liam, Micha V., Tube, Micha M., Marion, Uli P.,

Wulle und Fabian; ebenso Zenthi, Hübi und Benni, sowie Gerhard, Gunnar und Steffen. So, und jetzt bin ich fertisch mit dem Bledsinn! Das heißt fast.

So gilt abschließend mein tiefster Dank meinen Eltern und meinen beiden Brüdern. Sie waren in allen Höhen und Tiefen, die die Promotionszeit mit sich brachte, für mich da. Sie haben mich nach allen Kräften unterstützt, immer bestärkt und stets an mich geglaubt.

## Veröffentlichungen

Im Rahmen der Arbeit resultierten die folgenden Publikationen. Die mit † gekennzeichneten Veröffentlichungen standen dabei im direkten Bezug zur Dissertation.

### Artikel

A. J. Krafft, J. W. Jenne, F. Maier, R. J. Stafford, P. E. Huber, W. Semmler, M. Bock. *A long arm for ultrasound: A combined robotic focused ultrasound setup for magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery*. *Medical Physics*, 37(5):2380–2393, **2010**.†

K. Zhang, A. J. Krafft, R. Umathum, F. Maier, W. Semmler, M. Bock. *Real-time MR navigation and localization of an intravascular catheter with ferromagnetic components*. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, **2010**, in print.

### Konferenzbeiträge als Erstautor

A. J. Krafft, J. Rauschenberg, F. Maier, J. W. Jenne, W. Semmler, M. Bock. *Interleaved slice excitation for echo-shifted acquisition of orthogonal proton resonance frequency temperature images*. In: Proceedings of the 18th scientific meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Stockholm, Sweden, abstract: 4136, **2010**.†

A. J. Krafft, J. W. Jenne, F. Maier, P. E. Huber, W. Semmler, M. Bock. *Mechanical focal spot scanning with a robotic assistance system for MRgFUS therapy*. In: Proceedings of the 18th scientific meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Stockholm, Sweden, abstract: 4126, **2010**.†

A. J. Krafft, F. Maier, J. W. Jenne, W. Semmler, R. J. Stafford, P. E. Huber, M. Bock. *Robotically assisted focal spot scanning MRgFUS: Initial in vivo experiments*. In: Proceedings World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering, Munich, Germany, pp. 155–158, **2009**.†

A. J. Krafft, J. W. Jenne, F. Maier, M. N. Krause, A. Martin-Villalba, P. E. Huber, W. Semmler, M. Bock. *Contrast enhanced MRI signal dynamics of FUS-induced BBB opening in mouse brain*. In: Proceedings of the 17th scientific meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Honolulu, Hawaii, USA, abstract: 4366, **2009**.

A. J. Krafft, F. Maier, P. Zamecnik, A. O. de Oliveira, J. W. Jenne, R. J. Stafford, K. Ahrar, A. Winkel, W. Semmler, M. Bock. *Automatic passive tracking of an manually steerable instrument holder for MR-guided interventions applied in LITT*. In: Proceedings of the 17th scientific meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Honolulu, Hawaii, USA, abstract: 4399, **2009**.

A. J. Krafft, J. W. Jenne, J. Rauschenberg, W. Semmler, R. J. Stafford, M. Bock. *MR-guided HIFU thermotherapy with a robotic assistance system*. In: Proceedings of the 16th scientific meeting, International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Toronto, Ontario, Canada, abstract: 65, **2008**.†



# Erklärung

Ich versichere, dass ich diese Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Heidelberg, den 18. Mai 2010