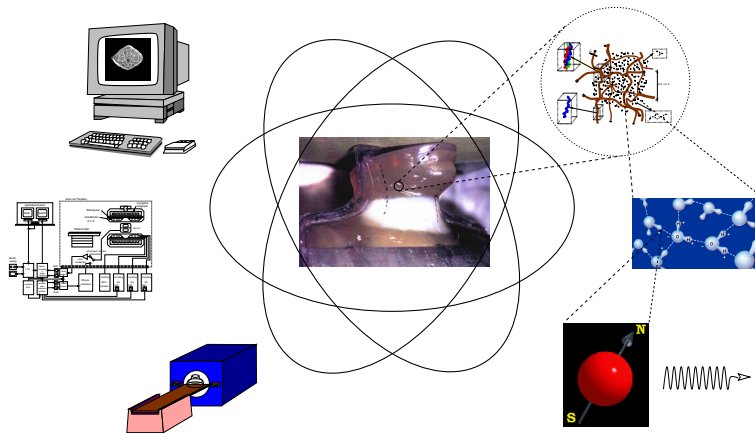


Universiteit Gent
Faculteit Geneeskunde



Verificatie van de dosisverdeling bij hogeprecisie- radiotherapie met behulp van NMR-geldosimetrie

Deel I: Proefschrift



door
Yves De Deene

Promotor: Prof. Dr. ir. C. De Wagter
Co-Promotor: Dr. E. Achten

Proefschrift ingediend tot het behalen van
de graad van Doctor in de Medische Wetenschappen

Gent 2000

*‘...Niets op deze planeet liet aanvankelijk voorzien,
wat zich hier zou afspelen.
Het leven is in al zijn lagen
-van cel tot biosfeer- onberekenbaar.
Niet wetenschap, maar verwondering
is de meest redelijke houding
tegenover dit verschijnsel...’*

-G. BODIFEE
in ‘Het Vreemde van de Aarde’
Kapellen, Nederland: Pelckmans
1987

*‘...Moderne wetenschap heeft een dubbele oorsprong.
Zij stamt af van de geordende speculatie van de magiër,
priester of filosoof, alsook van de praktische werkzaamheid
en traditionele vakkenis van de handwerksman.’
...’*

-J. BERNAL
in ‘The Social Function of Science’
London: Routledge & Kegan Paul,
1939.

Dankwoord

Een speciaal woord van dank gaat uit naar mijn promotor Prof. dr. ir. Carlos De Wagter die dit onderzoeksonderwerp heeft voorgelegd en er de middelen voor vrij maakte. Niet alleen omwille van het feit dat hij dit onderzoek structureel mogelijk maakte, ben ik hem dank verschuldigd, maar evenzeer omwille van zijn vele kritische bedenkingen en bijsturingen die hij tijdens het onderzoeksstadium heeft geopperd. De discussies bij de lunch hadden een sterk motiverende uitwerking. Zijn blijvende verwondering voor wetenschap en technologie werkten heel aanstekelijk. Ook ben ik Prof. dr. Wilfried De Neve dankbaar voor de aanmoedigen en morele steun bij het voltooiën van dit proefschrift. Langs de zijde van de magnetische-resonantiebeeldvorming heeft copromotor dr. Eric Achten het onderzoek ondersteund. Ook ben ik hem dankbaar voor het pre-reviewen van de publicaties.

Een woord van dank gaat ook uit naar mijn vriend en ex-collega dr. ir. John De Poorter die mij een aantal jaren terug heeft bijgestaan om de wereld van de magnetische resonantie te verkennen. Onze discussies, reflecties en filosofische bedenkingen op het vlak van wetenschap, mens en maatschappij hebben het onderzoek ongetwijfeld een diepere dimensie gegeven. Tevens wens ik de mede-onderzoekers van de MR-afdeling en de radiotherapie te bedanken voor hun technische ondersteuning en de wetenschappelijke bijdragen. Tot op de laatste minuut van het indienen van dit proefschrift was systeem-beheerder ir. Tony Voet paraat om te helpen bij het oplossen van computer-problemen. Stralingsfysicus ing. Bart Van Duyse maakte binnen diens reeds druk werkschema steeds de nodige tijd vrij om mij met raad en daad bij te staan op het vlak van de radiotherapeutische kant. Het vergelijken van geldosimetrie met filmdosimetrie werd slechts mogelijk dankzij het film-dosimetriewerk van ir. Bart Mersseman. Bestralingen met een brachy-therapiebron werden uitgevoerd door ir. Nick Reynaerdt. Voor optische metingen kon ik rekenen op de expertise van dr. lic. Peter Hanselaer (KAHO, Sint-Lieven). Het delen van een bureau met dr. ir. Rik Van de Walle zorgde voor geanimeerde discussies aangaande wiskunde, signaalver-

werking en statistiek. Zo maakten we elkaar deelgenoot van de schoonheid en bruikbaarheid van wiskundige formalismen.

Voor het construeren van diverse fantomen heb ik school gelopen bij Albert Ravier. Bij het uitbouwen van het geldosimetrie labo heb ik kunnen rekenen op de logistieke steun van vooral Georges De Bruyne, Robert De Greef en de kuisvrouwen Mariette en Chantal.

Dit proefschrift werd mogelijk gemaakt dankzij de logistieke steun en ideeën van vele andere onderzoekers, technici en verplegend personeel van het Universitair Ziekenhuis. De verpleegkundigen van de MR-afdeling ben ik vooral dankbaar voor het ‘ontmantelen’ van mijn experimentele opstellingen in de ochtend.

Prof. dr. Ignace Lemahieu ben ik uiterst dankbaar voor het overhandigen van een lijst van taalfouten die in de initiële versie van het proefschrift aanwezig waren.

Mijn aandacht en tijd werd vaak opgeëist door mijn studie-object. De vergevingsgezindheid, morele steun en vriendschap die ik ontving van vrienden als Hugo, Veerle, Katrien, John, Isabel, Wim, Dominique en Nathalie en van mijn ouders waren tijdens deze jaren onontbeerlijk.

Ten slotte wens ik ook hulde te brengen aan de hele gemeenschap die het wetenschappelijk onderzoek als een belangrijke component van onze samenleving mogelijk maakt. Ik hoop dan ook ten zeerste dat dit proefschrift en dit onderzoek een zekere bijdrage kunnen leveren aan het welzijn van enkele leden van de maatschappij, in het bijzonder aan de kankerpatiënten die met behulp van radiotherapie zullen behandeld worden.

18 juli 2000
Yves De Deene

Symbolen en afkortingen

Alle grootheden worden beschouwd binnen het SI-eenhedenstelsel.

Lijst van afkortingen

2D	twee-dimensionaal
3D	drie-dimensionaal
BANG	Bis-acrylamide, Acrylamide, Nitrogen, Gelatin
BPP-theorie	theorie van Bloembergen Pound Purcell
CT	Computerized Tomography
FA	Fliphhoek, 'Flip Angle' ($^{\circ}$)
FID	Free Induction Decay
FFT	Fast Fourier Transform
FOV	lengte van de zijde van een beeld, 'Field Of View' (m)
MR	Magnetische Resonantie
MRI	Magnetische Resonantie Beeldvorming
NEX	Number of Acquisitions
NMR	Nucleaire Magnetische Resonantie
NTCP	Normal Tissue Complication Probability
PHAPS	PHase Alternating Phase Shift
PSF	Point Spread Function
PTV	Planning Target Volume
RF	Radio-Frequent
ROI	Region-Of-Interest
SE	Spin-Echo
SEM	Scanning Electron Microscopy
SI	Système International
SNR	Signal-to-Noise Ratio
STP	Standard Temperature and Pressure
SWEET	Susceptibility Weighted Echo-time Encoding Technique
TCP	Tumour Control Probability

TE	Echo-Tijd (s)
TLD	Thermo-Luminiscentie Dosimetrie
TR	Repetitie-Tijd (s)

Lijst van frequent gebruikte symbolen

$\overline{B_1}$	radiofrequente magnetisch inductie (T)
$\overline{B_{ext}}$	externe magnetische inductie (T)
D	diffusieconstante ($\text{m}^2 \text{s}^{-1}$)
$g_{\mathbf{I}}$	kernhoekmoment gyromagnetische constante (dimensieloos)
\overline{G}	magnetische-gradiëntvector (mT m^{-1})
$G(X)$	chemische opbrengstfactor van substantie X (dimensieloos)
\overline{H}	magnetisch veld (A m^{-1})
\overline{I}	totaal kernhoekmoment (J s)
\overline{J}	resultierend impulsmoment (J s)
\overline{L}	totaal baanimpulsmoment (J s)
\overline{M}	nucleaire magnetisch dipoolmoment (A m^{-1})
M_0	nucleaire evenwichtsmagnetisatiedichtheid (A m^{-1})
m	magnetisch quantumgetal (dimensieloos)
pH	zuurtegraad (dimensieloos)
pH_i	iso-elektrische zuurtegraad (dimensieloos)
S	Signaal of pixelintensiteit (dimensieloos)
χ_o	susceptibiliteitsconstante van een medium (dimensieloos)
χ_e	susceptibiliteitsconstante van de omgeving (dimensieloos)

Lijst van gebruikte fysische constanten

e	elementaire lading van het elektron ($1.602 \cdot 10^{-19}$ C)
γ	kern-gyromagnetische constante (44 MHz T^{-1})
h	de constante van Planck ($6.626 \cdot 10^{-34}$ J s)
\hbar	de aangepaste constante van Planck ($h/(2\pi)$ J s)
k	de constante van Boltzmann ($1.38 \cdot 10^{-23}$ J K $^{-1}$)
m_e	de rustmassa van een elektron ($9.11 \cdot 10^{-31}$ kg)
m_p	de rustmassa van het proton ($1.67 \cdot 10^{-27}$ kg)
μ_o	de magnetische permeabiliteit van de vrije ruimte ($4\pi \cdot 10^{-7}$ H m $^{-1}$)
R	de universele gasconstante ($8.31 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$)

Inhoudsopgave

I	Proefschrift	i
1	Inleidende beschouwingen	1
1.1	Over de motivatie	1
1.2	Aangaande de zoektocht	2
1.3	Een filosofische reflectie op onderzoek, wetenschap en technologie	9
1.4	Samenvatting	15
1.5	Summary	16
1.6	Résumé	17
1.7	Opbouw	19
2	Fundamentele Beginselen	21
2.1	Dosimetrie in de radiotherapie	21
2.2	Basisbeginselen van nucleaire magnetische resonantie en relaxatie	24
2.2.1	Het nucleair magnetisch dipoolmoment	24
2.2.2	Een energetische beschouwing	27
2.2.3	Een kwantummechanische benadering van het magnetisch dipoolmoment in een extern magnetisch veld	29
2.2.4	Een klassieke benadering van het magnetisch dipoolmoment in een extern magnetisch veld	32
2.2.5	Interactie van het magnetisch dipoolmoment met een radiofrequente puls	34
2.2.6	Het spin-echo-experiment	36
2.2.7	Spin-rooster- en spin-spinrelaxatie	38
2.2.8	Van signaal tot beeld	49
2.3	Chemie van Fricke-geldosimetrie en monomeer-polymeergeldosimetrie	57
2.3.1	Stralingsgeïnduceerde reacties in een waterig medium	57

2.3.2	Fricke-dosimetrie	60
2.3.3	Monomeer-polymeergeldosimetrie	64
3	De monomeer-polymeergel: Aanmaak en eigenschappen	67
3.1	De aanmaak van BANG-gel	67
3.1.1	Samenstelling	67
3.1.2	Opbouw	75
3.1.3	Procedure	77
3.1.4	Zuurstof	79
3.1.5	Temperatuur	80
3.1.6	Toxiciteit	80
3.2	De dosis-R2-karakteristiek	82
3.2.1	De karakteristiek	82
3.2.2	Verklaring: Chemische reactiekinetiek	82
3.2.3	Temperatuurafhankelijkheid van R2 tijdens het scannen	90
3.2.4	Stabiliteit	92
3.2.5	Reproduceerbaarheid	101
4	Scannen van de gel	105
4.1	De sequentie	105
4.1.1	De enkelvoudige-echosequentie	105
4.1.2	De multispin-echosequentie	107
4.2	Computersimulaties van de beeldvormingssequenties	110
4.3	Belangrijke aspecten van de beeldvorming: SNR, resolutie en meettijd	115
4.4	Beeldvormingsartefacten	127
4.4.1	Geometrische vervormingen	128
4.4.2	Dosisfouten	153
5	Stralingsdosimetrie met de monomeer-polymeergel	197
5.1	Canonische bundel	198
5.1.1	Vierkant veld	198
5.1.2	Het ‘schouder’-effect	201
5.1.3	Dunne-spleetexperiment	202
5.1.4	Rebuild-up na een luchtcaviteit	204
5.2	Conforme-radiotherapiebehandelingen	209
5.2.1	Behandeling van een hoofd-hals-tumor	209
5.2.2	IMRT-behandeling van een mediastinale tumor	209
5.3	Brachytherapie	223

<i>Inhoudsopgave</i>	vii
6 Besluit en toekomstperspectieven	231
II Publicaties	261
Publicatie 1: Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer	
Publicatie 2: On the stability of monomer/polymer gel dosimeters	
Publicatie 3: Gel Dosimetry in Conformal Radiotherapy: Validation, Optimization and MR Artifacts	
Publicatie 4: Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry	
Publicatie 5: Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: I. Analysis and compensation of eddy currents	
Publicatie 6: Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: II. Analysis of B1 field inhomogeneity	
Publicatie 7: Validation of MR-Based Polymer Gel Dosimetry as a Preclinical Three-Dimensional Verification Tool in Conformal Radiotherapy	

Deel I

Proefschrift

Hoofdstuk 1

Inleidende beschouwingen

1.1 Over de motivatie

Na enkele jaren onderzoek te hebben verricht op de MR-afdeling van het Universitair Ziekenhuis, was het onderzoeksproject ‘3D-dosimetrie in hogeprecisieradiotherapie’ voor mij een uitdaging om ook op het gebied van radiotherapie bij te dragen tot een meer doeltreffende behandeling van kanker. Het boeiende aan dit onderzoek vond ik de combinatie van vier verschillende disciplines, te noemen: stralingsfysica, medische beeldvorming, chemie en computerwetenschappen.

Het onderzoek op deze vier velden liet me niet alleen toe om mijn kennis horizon in de diepte en de breedte te verruimen, maar tevens liet het me toe om in contact te komen met een aantal verschillende onderzoeksgroepen en mensen. Vele gesprekken en discussies die we voerden hadden niet steeds betrekking op exact-wetenschappelijke themata, maar evenzeer op de gezondheidszorg en de sociologische impact van wetenschap en techniek.

Werkzaam te zijn binnen vier verschillende disciplines zorgde tevens voor een boeiende afwisseling van verschillende handelingen. Het onderzoek bestond immers uit zowel praktische handelingen (zoals het construeren van fantomen en het op punt stellen van een labo) als uit het construeren van theoretische modellen en het ontwikkelen van computersimulaties. Het feit dat de verschillende stappen van geldosimetrie uitgevoerd worden door eenzelfde individu geniet het voordeel van een goede aaneensluiting en opvolging. Toch lijkt het mij dat dit enkel haalbaar is in een eerste stadium van het ontwikkelen van deze nieuwe dosimetrietechniek. De nieuwe uitdagingen

waar geldosimetrie voor staat vragen meer mankracht op de verschillende deeldomeinen.

1.2 Aangaande de zoektocht

De oorsprong van dit onderzoek houdt verband met een recente nood aan een driedimensionale dosimetriemethode in de radiotherapie. Deze nood biedt zich meer en meer aan in centra die zich toeleggen op het 'nauwkeurig' bestralen van spatiaal omliggende doelwitten.

'Nauwkeurig' houdt hier een tweevoudige doelstelling in [1]: enerzijds mag vitaal gezond weefsel niet bestraald worden tot dosissen groter dan een bepaalde bovengrens. Anderzijds moet het tumorale weefsel bestraald worden tot dosissen groter dan een bepaalde ondergrens. De bovengrens van de stralingsdosis wordt zo bepaald dat de kans op complicaties die voortkomen uit het bestralen van gezond weefsel zo minimaal mogelijk blijft. Deze dosissen worden voor de verschillende weefsels weergegeven door de 'Normal Tissue Complication Probability (NTCP)'. De ondergrens van de dosis wordt zo bepaald dat de dosisverdeling die aan het maligne weefsel gegeven wordt, volstaat om de cellen te steriliseren. Deze dosis omschrijft de 'Tumour Control Probability (TCP)'.

In de radiotherapeutische praktijk wordt eerst een 'Clinical Target Volume (CTV)' bepaald. Dit is het volume weefsel dat op CT- of MR-beelden kan aangeduid worden als kwaadaardig weefsel maar met een uitbreiding voor weefsel dat verdacht wordt om toch kwaadaardige cellen te bevatten zonder dat dit op de beelden zichtbaar is [2]. Vervolgens wordt het 'Planning Target Volume (PTV)' bepaald. Dit is een geometrisch concept dat gedefinieerd wordt als het volume waarop de diverse stralingsbundels gebaseerd worden zodat na bestraling het CTV de voorgeschreven dosis ontvangt rekening houdend met alle spatiale onzekerheden en variaties tussen bestraling en planning. Deze PTV's kunnen vaak grillige ruimtelijke configuraties aannemen (vb. concave configuraties, uitsparingen,...). Het slagen van een dergelijke radiotherapiebehandeling hangt samen met het nauwgezet bepalen en verifiëren van de stralingsdosis. Krachtige driedimensionale planningsprogramma's zijn een onmisbare component in het voorspellen van de dosis bij dergelijke radiotherapiebehandelingen. Optimalisatieprogramma's laten toe om de inzichten van de radiotherapeut te optimaliseren. Een reële experimentele verificatie van de geplande bestralingsconfiguratie bestaat er dan

in de stralingsdosis te bepalen in belangrijke ruimtelijke punten.

Om dit te bereiken dient gebruik gemaakt te worden van een gepaste dosimetrietechniek. Procentuele diepte-dosiscurven en laterale profielen doorheen de stralingsbundels worden tijdens de kwaliteitscontrolemetingen van een radiotherapie-eenheid regelmatig opgenomen. Hiertoe wordt gebruik gemaakt van een ionisatiekamer of een diamantdetector die opgesteld is in een automatisch waterfantom. Met deze dosimetriemethode kunnen absolute dosisverdelingen van canonische bundels opgenomen worden. Toch is deze techniek niet meer te hanteren om een reële dosisverdeling in een antropomorf fantoom en gegenereerd met verschillende bundels te achterhalen in drie dimensies. Puntmetingen in een antropomorf fantoom kunnen gebeuren met behulp van TLD's of diodes. Een tweedimensionale dosimetrietechniek maakt gebruik van de radiografische of radiochromatische film. Meerdere films kunnen in een antropomorf fantoom geschoven worden en na uitlezing een dosisverdeling in meerdere vlakken geven. Toch bekomt men op die manier nog geen driedimensionale dosisverdeling.

We schrijven eind 1993 toen op de radiotherapie-afdeling van het Universitair Ziekenhuis gedacht werd aan conforme radiotherapie. Het was prof. De Wagter die hierbij onmiddellijk de noodzaak van een aangepaste driedimensionale dosimetrietechniek inzag. Toen hij in april 1994 bij mij kwam aankloppen met het idee een onderzoeksproject hiervoor op te starten was ik werkzaam op de afdeling voor magnetische-resonantiebeeldvorming (MRI) op een ander project aangaande niet-invasieve thermometrie in het kader van hyperthermiebehandelingen van kankerpatiënten.

In de Zweedse onderzoeksgroep van de universiteit van Lund, waarmee we goede contacten onderhielden met betrekking tot niet-invasieve thermometrie, was reeds veel onderzoek gebeurd naar een gel waarin de dosisverdeling spatiaal werd vastgelegd [3, 4]. Deze gel waar het eerst melding van werd gemaakt in 1957 [5, 6] was gebaseerd op een waterige oplossing van ijzer(II)-sulfaat, de Fricke-oplossing, die reeds in 1927 als stralingsdosimeter zijn intrede deed in de wereld van de stralingsdosimetrie [7]. Bij de bestraling van de Fricke-gel worden ijzer(II)-ionen geoxideerd tot ijzer(III)-ionen. Aangezien het paramagnetische moment van beide ionen verschillend is, zal ook de spin-roosterrelaxatietijd (T_1), (een typische MR-contrast parameter) wijzigen als functie van de stralingsdosis. Dit maakt magnetische-resonantiebeeldvorming tot een bruikbare techniek om de gel uit te lezen. Ook andere groepen in de Verenigde Staten [8, 9] en Canada [10, 11] deden

in de jaren 1990-1994 onderzoek op deze Fricke-gel.

In mei 1994 voerden we een aantal eerste experimenten uit op een zelfgemaakte Fricke-gel. Reeds vanaf het eerste experiment leken de resultaten spectaculair en veelbelovend. Maar verder kwantitatief onderzoek wees uit dat de opgemeten stralingsdistributie uitvloeide (zie ook paragraaf 2.3.2). De ijzerionen bleken in staat om te diffunderen doorheen de agarose-gelmatrix. Dit werd ook door de andere onderzoeksgroepen bevestigd. Voor de verificatie van conforme radiotherapie was dit een nefaste vaststelling. Typisch aan conforme bestralingen zijn immers juist de sterke dosisgradiënten. Omwille van die reden gingen we op zoek naar een andere gel. Vermits het een gekend fenomeen is dat polymeren aangetast worden door straling was het voor de hand liggend om ook deze materialen te onderzoeken op de mogelijkheid om stralingsdosis vast te leggen. Verschillende polymeren werden in een gel ondergebracht en bestraald. Helaas konden we geen significant effect op MR-parameters vaststellen. Na wat speurwerk vonden we dat om enig merkbaar effect vast te stellen we stralingsdosisen zouden moeten toedienen in de grootte-orde van 100.000 Gy! Voor een klinisch radiotherapietoestel is dit een onnoemelijk grote dosis. Met een maximaal dosistempo van 3,6 Gy/min betekende dit tevens een stralingsduur van 19 dagen voor één bundel. Toen we, op zoek naar nieuwe ideeën, nog eens de literatuur afspeurden vonden we plotseling een recente publicatie van een nieuwe dosimeter die gebruik maakte van acrylamide-monomeren [12]. Bij deze nieuwe gel dosimeter werd precies het omgekeerde gedaan wat wij probeerden met de polymeren. Acrylamide-monomeren werden opgelost in een agarose gel. Bij bestraling trad een polymerisatie van de monomeren op. Zo werden er reeds bij redelijke dosissen in de orde van Gy's grote chemische veranderingen in de gel teweeggebracht. Deze veranderingen hadden tevens een sterke invloed op de spin-spinrelaxatietijd, T2. Een nieuwe gel-dosimeter was geboren. De gel werd 'BANG'-gel genoemd naar de samenstelling waaruit hij was opgebouwd (Bis-acrylamide, Acrylamide, Nitrogen, Gelatin). In de literatuur wordt ook naar de gel gerefereerd onder andere namen: PAG (Poly-Acrylamide Gel), polymeergel. Wij zullen de nomenclatuur monomeer-polymeergel gebruiken.

Het moet gezegd dat onze eerste experimenten met de monomeer-polymeergel niet zo succesvol waren als onze eerste experimenten met de Fricke-gel. Bij bestraling van onze monomeer-polymeergel gebeurde er gewoonweg niets bij de eerste tientallen Grays. Pas bij een hogere dosis trad plotseling polymerisatie op. Gedurende verschillende maanden werden de experimen-

ten herhaald. Honderden proefbuisjes met monomeer-polymeergel werden bestraald. Telkens werd hetzelfde drempel-effect (nl. geen respons bij kleine dosis en een plotselinge polymerisatiereactie bij hogere dosis) teruggevonden. Wat echter wel bleek, was dat de drempel waarbij de polymerisatie optrad verschilde van gel tot gel. Naderhand werd duidelijk dat de drempel beïnvloed werd door de hoeveelheid zuurstof die in de gel aanwezig was. Het duurde bijna een jaar voor we in staat waren een gel te construeren waarbij de drempeldosis kleiner werd dan 1 Gy. De belangrijkste doorbraak hierbij was de aanschaf van zuurstofmeters waarmee het mogelijk werd om tijdens het bereiden de hoeveelheid zuurstof in de geloplossing te meten. Het bleek dat de zuurstofconcentratie minder dan 0,01 mg/l moest bedragen (een concentratie die een factor 1000 kleiner is dan de concentratie in atmosferische omstandigheden). Omwille van die reden moet ook de gel in het recipiënt gebracht worden onder aanwezigheid van een stikstofatmosfeer om te vermijden dat in die tussentijd zuurstof zou binnenglippen in de gel.

In 1995 had ik het procédé om monomeer-polymeergel te maken onder de knie en werden de eerste bundels losgelaten op erlenmeyers en kolven gevuld met gel. Penumbra's en diepte-dosiscurven werden opgemeten met geldosimetrie. In tegenstelling tot de Fricke-gel bleek de monomeer-polymeergel heel stabiel. Een gel gescand drie weken na bestraling vertoonde dezelfde dosisverdeling als een gel gescand de eerste dag na bestraling. In september 1995 kreeg een eerste antropomorf gelfantoom een IMRT-behandeling voor een hoofd-halstumor met behulp van de multi-leaf-collimator die nog maar pas op de lineaire versneller was aangebracht. De dosisverdeling bekomen met de monomeer-polymeergel werd vergeleken met filmdosimetrie en computerplanning [13]. Toch hadden we nog niet de gewenste nauwkeurigheid bereikt.

In overeenstemming met de literatuur [14] stelden we immers een maximum toelaatbare dosisfout van 5% voorop. De grotere afwijkingen in de verschillende dosisverdelingen waren te wijten aan verschillende oorzaken. Eerst en vooral was er het reeds besproken zuurstofeffect. Het PVC-recipiënt in de vorm van de hoofd-halsregio bleek in zekere mate zuurstof door te laten. Anderzijds zorgden ook beeldvormingsartefacten voor onnauwkeurigheden in de bekomen dosisverdeling. Merk hierbij op dat bij het aanwenden van magnetische-resonantiebeeldvorming voor diagnostische doeleinden de kwantitatieve eisen die aan de beelden gesteld worden veel minder sterk zijn. Een beeld waarin de pixelwaarden aan een geleidelijk intensiteitsverloop onderhevig zijn, hoeft voor het stellen van een diagnostisch oordeel geen enkel probleem te stellen maar voor dosimetrie kan dit aanzienlijke dosis-

fouten tot gevolg hebben. Voor het zuurstofprobleem blijkt vooralsnog geen andere oplossing dan het gebruik van glazen recipiënten. Gedurende twee volle jaren werd het onderzoek gefocust op de analyse en compensatie van diverse beeldvormingsartefacten [15] (zie hoofdstuk 4). Tevens werd de stochastische ruis in de beelden onderzocht en wiskundige verbanden gelegd die toelieten om beeldvormingsparameters te optimaliseren zodat een minimale ruiscomponent bekomen werd [16].

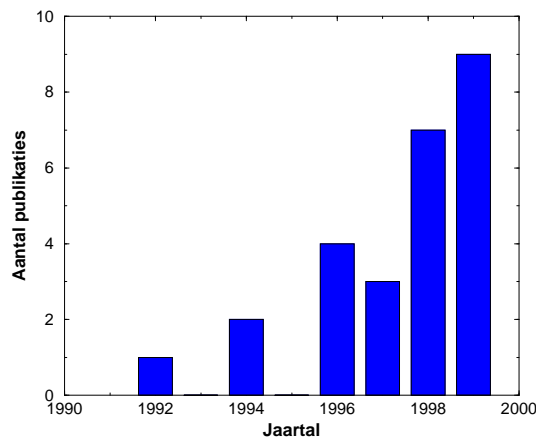
Na aanpassing en optimalisatie van de beeldvormingssequenties werd een tweede uitgebreide studie verricht waarbij de resultaten van geldosimetrie vergeleken werden met filmdosimetrie en computerplanning. Ditmaal waren de resultaten bevredigend voor geldosimetrie [17].

Op de eerste internationale conferentie over geldosimetrie gehouden in juni 1999 te Lexington bleek duidelijk dat er nog veel onzekerheid bestond omtrent de chemische reacties die zich bij de bestraling in de monomeerpolymeergel afspelen. Tevens maakte één onderzoeksgroep melding van ernstige chemische instabiliteiten [18]. Alhoewel bij onze talrijke experimenten nooit dergelijk instabiliteiten waren vastgesteld was ik hierdoor toch aangespoord om onze gel aan een langdurig stabiliteitsonderzoek te onderwerpen. Verschillende sets proefbuisjes met bestraalde en onbestraalde gel werden gedurende twee maanden gescand. Hierdoor kwamen (alhoewel tien maal kleiner dan deze gerapporteerd door de eerder vernoemde onderzoekers) twee verschillende soorten instabiliteiten aan het licht. Het onderzoek bracht een klein puzzelstukje aan in de grote puzzel van fysico-chemische processen die plaatsgrijpen in de gel [19].

De eerste internationale conferentie over geldosimetrie toonde overigens aan dat er binnen de radiotherapiegemeenschap een stijgende interesse is voor geldosimetrie. Geldosimetrie leent zich immers heel goed tot het opnemen van driedimensionale dosisdistributies. De dosis vertaalt zich rechtstreeks in een gelokaliseerde chemische reactie die in alle punten van een fantoom kan plaatsgrijpen. De gel kan gegoten worden in willekeurige fantomen en is aldus bruikbaar voor het simuleren van antropomorfe vormen. De gel kan bemonsterd worden in verschillende richtingen. Niet alleen de 3 hoofdvlakken (transversaal, coronaal en sagitaal) zijn mogelijk maar er kan eveneens bemonsterd worden in schuine vlakken. Driedimensionale renderingsalgoritmen kunnen losgelaten worden op de beeldenset, zodat ruimtelijke impressies van het bestraalde gebied kunnen verkregen worden. Toch nemen op dit ogenblik veel radiotherapiecentra echter een afwachtende hou-

ding aan. Velen zien het als een vrij complexe techniek waar veel knowhow mee gemoeid is vooral op andere terreinen dan enkel op het radiofysisch vlak. Veel radiotherapieafdelingen kunnen niet altijd aanspraak maken op scantertijd en hebben geen kennis van beeldvormingssequenties. Tevens vraagt de aanmaak van gel een vrij complexe chemische opstelling. Die nood heeft geleid tot de oprichting van een Amerikaans bedrijfje dat BANG-gel levert. Tevens zijn een aantal onderzoeksgroepen gestart met het ontwikkelen van een aangepaste optische scanner als alternatief voor het inschakelen van een MR-scanner.

De toekomst voor geldosimetrie is kleurrijk. Door het interdisciplinair karakter blijven er vragen weggelegd voor chemici, MR-technologen, optici, stralingsfysici en informatici. Er zijn waarschijnlijk andere gelsamenstellingen mogelijk die minder toxisch zijn. Andere beeldvormingssequenties kunnen leiden tot kortere scantijden en een betere resolutie. Toekomstig onderzoek op het gebied van geldosimetrie zal ook gaan naar de ontwikkeling van antropomorfe fantomen bestaande uit meerdere weefselequivalente structuren. Dit is van groot belang voor stralingsdosimetrie ter hoogte van longweefsel en been.



Figuur 1.1: Aantal peer-reviewed A-publicaties over geldosimetrie opgenomen in tijdschriften die voorkomen in de science citation index

De vraag naar een adequate 3D-dosimetrietechniek in de radiotherapie is reëel en de radiotherapiewereld heeft zijn hoop gevestigd op geldosimetrie.

Steeds meer universitaire centra starten met onderzoek op geldosimetrie en het aantal publicaties op het terrein stijgt (zie figuur 1.1).

Ik hoop dat dit onderzoek een bijdrage heeft mogen zijn voor het uitbouwen en op punt stellen van geldosimetrie. Tevens hoop ik dat we ook na dit doctoraat over de nodige middelen mogen beschikken om in te gaan op de nieuwe uitdagingen van geldosimetrie.

1.3 Een filosofische reflectie op onderzoek, wetenschap en technologie

In deze paragraaf onderneem ik een poging om mijn persoonlijke opvattingen aangaande dit cultuurproduct dat we wetenschap heten, toe te lichten. Ons Westers wereldbeeld en de leefwereld van de Westerse mens worden immers drastisch bepaald door de toedracht van wetenschap en techniek [20].

Ten goede kennen we natuurlijk allemaal de overwinning op vele ziekten en epidemieën en een enorme toename van het materiële comfort van het gemiddeld Westers individu. De exploitatie van moderne transportmiddelen hebben voor een ware explosie gezorgd in het verspreiden van goederen en mensen over de planeet. Moderne communicatietechnologie heeft ons verder in staat gesteld om in een mum van tijd informatie te verspreiden over de ganse wereld. De toename van transportmiddelen stelt ons in staat dagelijks goederen te consumeren uit andere werelddelen. Niet in het minst vermeldenswaardig is de terugkoppeling van technologie op wetenschap die de motor is gebleken achter de snelle ontwikkeling van de biologische en natuurkundige wetenschap [21].

In de laatste decennia is het positivisme en wetenschappelijk optimisme echter sterk ondergraven geworden. De eerste signalen hiervan gaan terug tot de eerste helft van deze eeuw. Bij de ontdekking en militaire exploitatie van het nucleaire potentieel en de ontwikkeling van radar- en laser-technologie rezen juist in wetenschapskringen ernstige vragen omtrent de maatschappelijke impact van deze uitvindingen. Als antwoord op het dreigend misbruik van dergelijke wetenschappelijke doorbraken werd o.a. binnen diezelfde kring van wetenschappers het Russell-tribunaal opgericht dat zich als voornaamste taak stelde de politieke wereld en toekomstige generaties te waarschuwen voor het gevaar dat met de exploitatie van dergelijk grote natuurkrachten gepaard gaat. De inspanningen van deze wetenschappelijke kring evenals internationale manifesten hebben echter niet kunnen verhinderen dat zich een koude oorlog tussen Oost en West ontspon. Anderzijds valt niet te ontkennen dat de morele geladenheid van deze boodschap die Bertrand Russell, Albert Einstein, Leo Szillard en anderen uitdroegen nog decennia later weerklank vond in brede lagen van de bevolking en mede een pacifistisch ideaal ondersteunden (dat tevens door de auteur van deze thesis onderschreven is).

Sinds de laatste drie decennia is nog een andere demon het ongebreidelde geloof in de positief wetenschappelijke groei komen verstoren. De milieuproblematiek drukte zich door, eerst in het hippiemilieu van de zestiger jaren maar even later ook in wetenschappelijke kringen onder meer met Rachel Carson's boek 'Silent Spring' waarin harde feiten werden aangedragen aangaande het massaal gebruik van DDT-derivaten.

Anno 2000 zijn de antithesen van het wetenschapspositivisme niet langer beperkt tot de nucleaire en de pesticidenproblematiek maar zijn tevens andere morele en milieuvraagstukken komen aankloppen aan het adres van de postmoderne maatschappij. Genetische manipulatie, de afbraak van de ozonlaag, klimatologische wijzigingen, bevolkingsdemografische verschuivingen, voedselbewaking, ... zijn niet langer vraagstukken waar de wetenschap een pasklaar antwoord op heeft. Tevens zien we hier een hiaat ontstaan. De maatschappelijke structuren blijken ontoereikend om het debat op een klare, onpartijdige en ontspannen maar adequate manier te voeren met alle betrokken lagen uit de maatschappij.

In tegenstelling hiermee zien we dat de wetenschapswereld zich eerder distantieert van de morele vraagstukken en ze doorspeelt naar de politieke (gouvernementele en supra-gouvernementele) wereld die zelf onmachtig blijkt ten opzichte van de (supranationale) economische machten in de maatschappij. De morele gelaagdheid van het debat wordt op die manier onderuit gehaald, compleet uitgehold en gedecontextualiseerd door belangenvermenging. Als het mis gaat, sluiten de economische actoren alle verantwoordelijkheid buiten en spelen die door naar de overheid [22]. Op zoek naar een houding binnen deze stuurloze maatschappij dringt zich onvermijdelijk de vraag op waar het is misgelopen.

Wetenschapsfilosoof Stephen Toulmin blikt terug naar de periode tussen de 16^e en 17^e eeuw en komt tot de vaststelling dat rond die periode het wereldbeeld drastisch gewijzigd werd [23]. De 16^e eeuw, hoogtepunt van de Renaissance werd gekenmerkt door een multidisciplinaire benadering van de wereld met aandacht voor de veelzijdige aspecten van de dingen en waar verwondering voor het leven en de natuur centraal stond. Terwijl de 16^e eeuw gekenmerkt werd door een ontspannen pluralistisch en cultureel open klimaat, kiest volgens Toulmin in de 17^e eeuw de geschiedenis plotseling en eenzijdig voor het rationalistisch reductionisme. In tegenstelling tot wat veel geschiedenisboeken ons laten geloven kwam deze drastische stap veel minder voort uit een weloverwogen bewuste keuze binnen een ontspannen

leefwereld dan uit een defensieve houding in onzekere tijden. Het leven in de 17^e eeuw was alles behalve gemakkelijk ten gevolge van verschillende externe factoren: allereerst waren er hevige godsdienstconflicten tussen Papisten en Ketteren die uiteindelijk culmineerden in de Dertigjarige oorlog (1618-1648) die volgens de geschiedschrijving een bijzonder bloedige en brutale afloop kende. Tevens kwam er in de 17^e eeuw al gauw een einde aan de economische voorspoed die het gevolg was van de Spaanse en Portugese uitbuiting van kolonies. Maar ook waren er natuurelementen in het spel. De 17^e eeuw viel samen met de Kleine ijstijd met abnormaal hoge koolstofconcentraties en tevens kwam de pest enige malen terug. Volgens Toulmin moeten we de ontwikkeling van een reductionistisch rationalisme als wetenschappelijke methode in deze historische context plaatsen.

Ook Bart De Moor maakt melding van twee historische gebeurtenissen die hebben geleid tot wat hij noemt een ontotheologisch schisma [24]. De eerste gebeurtenis is volgens De Moor de opkomst van het Christendom (naar ik meen kunnen we echter ook de andere Openbaringsgodsdiensten beschouwen). Hierbij wordt het kosmologisch wereldbeeld verlaten ten voordele van een monotheïsme. Daarvóór vormde de wereld een alomvattend geheel: de physis bij de Ionische filosofen, de kosmos bij de Grieken en de natura bij de Romeinen hadden zowel menselijke, fysische als goddelijke eigenschappen. Met de opkomst van de godsdiensten werd de Schepper buiten de schepping geplaatst, waardoor er een bovennatuurlijke sfeer ontstond. De tweede gebeurtenis die De Moor aanhaalt, is precies de afscheiding van de natuur die plaats vindt op hetzelfde ogenblik van de periode die Toulmin aanhaalt (16^e - 17^e eeuw).

Vanaf de 17^e eeuw gaat de uitbouw van dit eenzijdig wereldbeeld steeds verder en verder. Aan het eind van de 18^e eeuw komt er een definitieve breuk tussen kunst en kennis. De opkomst van de stoommachines in de 19^e eeuw en later de exploitatie van electriciteit zouden een zware stempel drukken op het socio-economisch karakter van de maatschappij.

De 20^e eeuw die een aanvang nam als het begin van het atoomtijdperk en eindigt met het menselijk genoomproject is gekenmerkt door een verdere fragmentatie, niet in het minst ook in de wetenschapswereld zelf. Het schijnt mij soms toe dat de boegbeelden van de wetenschappelijke ontwikkelingen van deze eeuw (Einstein, Bohr,...) de laatste dinosaurussen waren die naast hun wetenschappelijke bedrijvigheden ook blijk gaven van een groot moraliteitsbesef. Een overkoepelende moraliteit en onderliggende spiritualiteit

die had moeten verhinderen dat een verder doorgedreven specialisatie in de wetenschap niet zou ontaarden in koele economische efficiëntie en gerationaliseerde praxis bleef echter achterwege. Michel Foucault spreekt in dit verband van de homo docilis: “Wie in orde is met zijn papieren is een goed burger.” Het leidt tot een mathematisering van het begrip kwaliteit. “Tel de wereld, verbiedt de verhalen.” Een goed wetenschapper is er één met veel publicaties. Als ik als wetenschapper dierproeven wil ondernemen dan hoef ik niet langer in orde te zijn met mijn geweten, maar moet ik beschikken over de nodige papieren. Ook de bedrijfscultuur wordt verder gebureaucratiseerd. Een goede bediende is er één die voldoet aan alle moderne management-normen en -protocols. Nieuwe managementtechnieken moeten nu ook bedrijfssociologische en psychologische dynamieken in kaart brengen en inventariseren met als ultieme en enige doel het verhogen van de economische efficiëntie. Het is alleen bedroevend om vast te stellen dat de tirannie van de technocratisering ook de ‘zachte’ wetenschappen zo sterk is doorgedrongen dat we dit alleen maar als een wetenschappelijke abnegatie kunnen bestempelen. In enkele wetenschappelijke werken waarin sociale en psychologiedynamieken besproken worden, kon ik alleen maar vaststellen dat de meest ingewikkelde statistische methodieken verkeerdelijk gehanteerd worden om bepaalde stellingen ‘hard’ te maken. Het gevolg van dit mathematiseren en inventariseren leidt tot vereenzaming van het individu en uniformisering van de wereld. Door een toenemende decontextualisering verliest de wetenschapper, de bediende, de arbeider alle betrokkenheid met het subject dat het resultaat is van diens arbeid. Een vervreemding van de morele en culturele context waarin die arbeid plaats vindt is dan ook niet verzoek. Overall worden filosofen, zieners, profeten, bezielde wetenschappers en utopisten vervangen door lobbyisten, technocraten, marketingdeskundigen, managers en imagobouwers.

Willen we komen tot een rechtvaardiger wereld waar het aangenaam vertoeven is, dan zijn we mijns inziens toe aan een sterke herziening van ons wereldbeeld. Hierbij mogen we onze geschiedenis niet vergeten. Het getuigt alleen maar van een rijpe objectiviteit om vast te stellen dat de wetenschappelijke ontwikkelingen niets hebben bijgedragen tot het meer humaan maken van de samenleving. Nog steeds kennen we de gruwelen van oorlog, zijn er opflakkingen van onverdraagzaamheid, neemt vervuiling toe en is er een ongelijke verdeling van de aardse rijkdommen. Mijns inziens is het onjuist om te menen dat het niet de taak is van de wetenschapper om hieraan tegemoet te komen. Integendeel, juist het decontextualiseren van de wetenschappelijke bedrijvigheid onderhoudt deze onrechtvaardigheden. Elke

onderzoeker ook in de exacte wetenschappen, moet zich evenzeer openstellen voor ethiek, sociologie, psychologie en filosofie. Een opwaardering van andere manieren van kennisverwerven dan een reductionistisch inventariseren en mathematiseren (zeker binnen de zachte en cultuurwetenschappen) is de eerste stap om te groeien naar een meer pluralistisch wetenschappelijk creatieve biotoop. Universitaire instellingen moeten zorgen voor een voldoende uitwisseling van ideeën over de facultaire grenzen heen.

Het lijkt mij een evidentie dat een biomedisch onderzoeker (zoals elkeen die een wetenschappelijke bedrijvigheid verricht) zich dient open te stellen voor andere benaderingswijzen en visies van ziekte, patiënt en wetenschap. Ik ben dan ook van oordeel dat dit werk slechts een van de vele manieren is, om tegemoet te komen aan de maatschappelijke nood tot bestrijding van een verschrikkelijke ziekte die de naam 'kanker' draagt. Het waardelabel van dit werk acht ik daarom geenszins hoger dan bijvoorbeeld de individuele begeleiding van kankerpatiënten door verpleegkundigen of vrijwilligers.

'...Het lijkt wel alsof wij het niet zijn die de dingen beheersen, maar alsof de dingen ons beheersen. Maar die schijn bestaat enkel omdat sommige mensen gebruik maken van de dingen om andere mensen te overheersen. We zullen pas bevrijd zijn van de natuurkrachten als we bevrijd zijn van het menselijk geweld. Onze kennis van de natuur moet aangevuld worden met de kennis van de maatschappij als we onze kennis van de natuur op een menselijke manier willen gebruiken....'

Bertolt Brecht,
1898-1956 [25]

BIBLIOGRAFIE

- A. Sokal, J. Bricmont, *Intellectueel bedrog: Postmodernisme, wetenschap en antiwetenschap* EPO De Geus, Breda, 1997.
- B. De Moor, Wereldbeelden, wetenschap en technologie In: D. Aerts, editor, *Cirkelen om de wereld: Concrete invullingen van het Wereldbeeldenproject* Pelckmans, Kapellen, 1994.
- L. Apostel, J. Walry, *Hopeloos gelukkig: Leven in de postmoderne tijd*, Kritak, Leuven, 1997.

- L. Apostel, *Gebroken orde: De vergeten toekomst van de filosofie*, Kritak, Leuven, 1992.
- B. Russell, *Geschiedenis der Westerse Filosofie*, Servire, Katwijk aan Zee, 1984.
- B. Latour, *Wetenschap in actie*, Bert Bakker, Amsterdam, 1988.
- C. Boers, *Wetenschap, techniek en samenleving: Bouwstenen voor een kritische wetenschapstheorie*, Boom Meppel, Amsterdam, 1981.
- S. Toulmin, *Cosmopolis: The Hidden Agenda of Modernity*, The Free Press, New York, 1990.
- P. Rademaker, *Wetenschap, Technologie en samenleving: Centrale problemen, alternatieven en overzichten*, Van Gorcum, Assen, 1981.
- L. Abicht, W. Deckers, G. De Schrijver, H. Dethier, B. Goedhart, J. Kruithof, C. Lecompte, R. Mulier, M. Vandepitte, *Teksten voor de 21ste eeuw*, Uitgeverij EPO, Berchem, 1988.
- J. Kruithof, *Een wereld zonder stuurman*, Nygh & Van Ditmar, Amsterdam, 1995.

1.4 Samenvatting

Voor het verifiëren van de dosisverdeling bij hogeprecisieradiotherapiebehandelingen in drie dimensies werden twee verschillende soorten gel gefabriceerd en onderzocht. Bij bestraling treedt in de Fricke-gel een oxidatie van ijzer(II)-ionen op tot vorming van ijzer(III)-ionen. Vermits beide ionen een verschillend magnetisch moment bezitten, kan de dosisverdeling uitgelezen worden bij middel van magnetische-resonantiebeeldvorming onder de vorm van R1-beelden. We hebben echter ondervonden dat deze methode onderhevig is aan spatiale instabiliteiten aangezien de ionen in staat zijn te diffunderen doorheen de gelmatrix. Omwille van die reden werd een tweede soort gel onderzocht. De monomeer-polymeergel daarentegen vertoont een betere ruimtelijke stabiliteit. Bij monomeer-polymeergeldosimetrie is de spin-spinrelaxatiesnelheid, R2, gerelateerd aan de geabsorbeerde stralingsdosis in een gelfantoom. R2 wordt in elke pixel berekend door het fitten van een exponentiële vervalcurve met tijdsconstante $R2^{-1}$, aan de individuele pixelintensiteiten over de opeenvolgende basisbeelden. Verschillende beeldvormingssequenties hebben we onderzocht en op punt gesteld voor het bekomen van de basisbeelden (i.e. enkelvoudige en meervoudige spin-echosequenties).

De richtwaarde voor de nauwkeurigheid die aan gel-dosimetrie gesteld wordt, is 3% tot 5%. In een conventionele MR-scanner kunnen beeldvormingsartefacten voor aanzienlijke afwijkingen in de opgemeten dosisverdeling zorgen. Deze afwijkingen komen tot uiting onder de vorm van vervormingen van de dosisverdeling en onder de vorm van dosisafwijkingen. Deze artefacten worden veroorzaakt door verstoringen van het magnetisch veld en ruimtelijke variaties in het uitgezonden radiofrequente signaal. Anderzijds bevatten de basisbeelden tevens stochastische elektromagnetische ruis afkomstig van fantoom en omgeving. Bijgevolg zullen ook de dosisbeelden ruis bevatten. De signaal-ruisverhouding kan vergroot worden door een optimale keuze van scanparameters en door meerdere acquisities te nemen. Dit laatste gaat echter wel ten koste van meettijd. De kwantitatieve R2-sequentie werd geoptimaliseerd met betrekking tot de signaal-ruisverhouding en werd aangepast om systematische fouten te vermijden.

Een idee van de globale nauwkeurigheid van de geldosimeter (bepaald door zowel chemische parameters als beeldvormingsparameters) werd bekomen door het vergelijken van verschillende opgemeten dosisverdelingen met deze bekomen bij middel van andere dosimetrietechnieken. In een eerste studie werden de diepte-dosiscurve en laterale profielen op een diepte van 5 cm en 10 cm opgenomen bij middel van zowel geldosimetrie als diamantdetector in een automatisch waterfantoom. In een tweede studie werd

zowel de geldosimetrie als de 3D-dosisverificatiemethode voor conforme-radiotherapiebehandelingen geëvalueerd in een antropomorf fantoom. Hiertoe werden verschilbeelden berekend van dosisbeelden bekomen met geldosimetrie en bekomen met filmdosimetrie en computerplanning. In een afstandsgebaseerde vergelijking werd de afstand tussen de isodosisoppervlakken bepaald.

Mits compensatie van allerhande beeldvormingsartefacten, komt geldosimetrie tegemoet aan de verwachtingen die aan deze nieuwe 3D-dosimetrie-techniek gesteld worden. Toekomstig onderzoek is gericht naar een beter begrip van de fysico-chemische mechanismen, andere (minder-toxische) monomeren, andere scantechnieken en longequivalente gels.

1.5 Summary

To meet the requirements for 3D dose verification of high-precision radiotherapy treatments, two different kinds of gel were constructed and investigated. In the Fricke-gel, an oxidation of ferrous-ions into ferric-ions occurs upon irradiation. As ferrous and ferric ions possess different magnetic moments, the dose distribution is read out by use of magnetic resonance imaging acquiring R1-images. However, we experienced that this method is susceptible to spatial instabilities as the ions are able to diffuse through the gel matrix. For this reason a second kind of gel was investigated. The monomer/polymer gel exhibits a better spatial stability. In monomer/polymer gel dosimetry, the spin-spin relaxation rate, R2, is related to the radiation dose that was delivered to a gel phantom. In each pixel, R2 is calculated by fitting the pixel intensities of a set of differently T2-weighted base images against an exponential decay-curve with decay-time $R2^{-1}$. Several imaging sequences have been investigated and adapted to acquire the base images (single and multiple spin-echo sequences).

The target figure of accuracy that is aimed in gel dosimetry for conformal radiotherapy dose verification is about 3% to 5%. However, in a conventional imaging MR-scanner several imaging artefacts that occur in the base images may cause deviations in the final dose map. These deviations are observed as a deformation of the dose map as well as by an inaccuracy of the dose in each pixel of the dose map. They are caused by perturbations of the magnetic field and by spatial variations in the transmitted radio-frequency signal. Moreover, the base images will also contain stochastic electromagnetic noise arising from the phantom and the environment. As a result, the dose maps will also contain noise. The signal-to-noise ratio can be enhanced through an

optimal choice of scan parameters and by acquiring many images although the latter is at the cost of measurement time. The quantitative R2-sequence is optimized with respect to the signal-to-noise ratio and was modified to avoid systematic errors.

An impression of the final accuracy of the gel dosimeter (determined by both chemical and imaging parameters) is obtained by comparing several dose maps with dose maps obtained by other dosimetry techniques. In a first study, the procentual depth dose curve and the cross-beam profiles at depths of 5 cm and 10 cm were obtained by both gel dosimetry and a diamond detector in a computerized scanning water phantom. In a second study, gel dosimetry was validated as a 3-D dose verification method for conformal radiotherapy treatments in an antropomorphic phantom. For that purpose, difference images were calculated of gel dose maps and dose maps obtained by film dosimetry and computer planning. In a distance-based comparison, the distance between iso-dose surfaces obtained by several techniques is calculated.

Compensating all kinds of artifacts, gel dosimetry seems to meet the requirements posed upon this new 3D dosimetry technique. Future research is directed towards a better understanding of the physico-chemical mechanisms, other (less toxic) monomers, other scanning techniques and lung-equivalent gels.

1.6 Résumé

Pour répondre aux exigences de la vérification des traitements de radiothérapie à haute précision en trois dimensions, deux genres différents de gel ont été fabriqués et étudiés. Lors de l'irradiation, les ions de Fer(II) du gel de Fricke s'oxydent jusqu'à former des ions de Fer(III). Les ions de Fer(II) et Fer(III) possédant différents moments magnétiques, la répartition des doses peut être lue au moyen d'une image de résonance magnétique sous la forme d'images R1. Cependant, cette méthode est susceptible d'instabilité spatiale car les ions peuvent se répandre dans la matrice de gel. Pour cette raison un deuxième type de gel a été étudié. Le gel de monomères/polymères montre une meilleure stabilité spatiale. En dosimétrie de gel de monomères/polymères, le taux de relaxation spin-spin, R2, est lié à la dose de rayonnement absorbée dans un gel. R2 est calculé par ajustement (fitting) de l'intensité des pixels d'un ensemble d'images obtenues par des pondérations T2 exponentielles. Nous avons examiné et mis au point différentes séquences de formations d'images pour parvenir aux images de

base.

La valeur indicative qui est proposée pour la précision en dosimétrie de gel est de 3 à 5 %. Dans un scanner de résonance magnétique conventionnel, les perturbations lors de la formation d'images peuvent provoquer de grandes anomalies dans la répartition de dose mesurée. Les anomalies se présentent sous la forme de déformation de la répartition des doses et sous la forme d'anomalie de dose. Elles sont provoquées par des perturbations du champ magnétique et par des variations spatiales dans le signal radiofréquence émis. D'autre part, les images de base contiennent également le bruit électromagnétique stochastique, provenant du gel et de l'environnement. En conséquence, les images de dose contiendront également le bruit. Le taux signal/bruit peut être agrandi par un choix optimal des paramètres de balayage et en saisissant beaucoup d'images bien que cette dernière opération se fasse au détriment du temps de mesure. La séquence quantitative R2 est optimisée en relation avec le taux signal/bruit et a été adaptée pour éviter les erreurs systématiques.

Une idée de la précision globale du dosimètre gel (déterminée aussi bien par des paramètres chimiques que par des paramètres de formation d'images) est obtenue par la comparaison de différentes répartitions de doses mesurées avec celle-ci obtenue au moyen d'autres techniques de dosimétrie. Dans une première étude, la courbe procentuale de dose de profondeur et les profils latéraux à une profondeur de 5 centimètres et 10 centimètres ont été obtenus aussi bien par la dosimétrie de gel que par un détecteur de diamant dans un fantôme de balayage automatisé de l'eau. Dans une deuxième étude, le gel de dosimétrie a été évalué dans un fantôme antropomorphique comme méthode de vérification de dose en trois dimensions pour des traitements conformes de radiothérapie.

Dans ce but, des images de différence ont été calculées des images de dose de gel et des images de dose obtenues par dosimétrie de film et par planification sur ordinateur. Dans une comparaison basée sur la distance, la distance entre les surfaces isodoses obtenues par plusieurs techniques est déterminée.

Prenant soin de toutes sortes d'objets façonnés, la dosimétrie de gel semble répondre aux exigences de cette nouvelle technique de la dosimétrie en 3D. La recherche future est orientée vers une meilleure compréhension des mécanismes physico-chimiques, d'autres monomères (moins toxiques), d'autres techniques d'exploration et de gels poumon-équivalents.

1.7 Opbouw

In dit proefschrift zullen we de verschillende benodigdheden en opstellingen behandelen die nodig zijn om te komen tot driedimensionale geldosimetrie. Daarnaast zullen we de verschillende problemen en artefacten belichten die kunnen optreden bij de implementatie van geldosimetrie. Het proefschrift is opgebouwd volgens de verschillende stappen die doorlopen worden, vanaf het aanmaken van de gel tot het in beeld brengen van de driedimensionale dosisverdelingen.

In hoofdstuk 2 gaan we in op enkele fundamentele technologieën die aan de basis liggen van de geldosimetrie. De lezer die vertrouwd is met een van deze technieken kan de corresponderende paragraaf overslaan. In een eerste paragraaf geven we een overzicht van de bestaande dosimetrietechnieken. In de tweede paragraaf belichten we de magnetische-resonantiebeeldvorming. We gaan hierbij chronologisch te werk en volgen de historische ontwikkeling. Ten slotte geven we een overzicht van de stralingsgeïnduceerde reacties die plaatsgrijpen in zowel de Fricke-gel als in de monomeer-polymeergel.

In hoofdstuk 3 gaan we dieper in op de monomeer-polymeergel. Na een uitweiding over de procedure voor het aanmaken van de gel, bekijken we tevens de eigenschappen van deze gel. We hebben hierbij vooral ook aandacht voor de stabiliteit en reproduceerbaarheid.

In hoofdstuk 4 behandelen we de scantechniek meer in detail. Er wordt aangetoond dat er verschillende methoden voorhanden zijn om de gel te scannen. Aangezien het scannen van de gel kwantitatieve dosimetrische informatie moet opleveren, worden aan de scantechniek zeer hoge eisen gesteld. Een aantal beeldvormingsartefacten die bij conventionele beeldvorming onbelangrijk zijn, zijn voor deze applicatie nefast. Verschillende aanpassingen aan de sequenties werden doorgevoerd om deze beeldvormingsartefacten te compenseren.

In hoofdstuk 5 worden een aantal dosisverdelingen voorgesteld die ons in staat stelden de dosimetrietechniek op een kwantitatieve manier te valoriseren. In de eerste paragraaf worden enkele canonische dosisverdelingen getoond terwijl in de tweede paragraaf de dosisverdeling van enkele conforme-radiotherapiebehandelingen getoond worden. We zullen voornamelijk focussen op een casestudie van de behandeling van een mediastinale tumor.

Tot slot worden in het laatste hoofdstuk een aantal recente tendensen op het gebied van geldosimetrie aangeraakt. We tonen hierbij een aantal preliminaire resultaten van een dosisverdeling in een lager-densiteitsfantoom. Andere scantechnieken doen momenteel hun intrede in de wereld van geldosimetrie en er is een zoektocht aan de gang op het gebied van de fysico-chemische processen die plaatsgrijpen in de monomeer-polymeergel met als ultieme doel andere gelsamenstellingen te bekommen die een nog breder toepassingsdomein hebben en waarvan de componenten minder toxisch zijn.

Hoofdstuk 2

Fundamentele Beginselen

Het is niet de bedoeling om in dit hoofdstuk een volledige uiteenzetting te geven over stralingsdosimetrie of over magnetische resonantie. Toch wil ik niet nalaten, een aantal dosimetriemethoden die tot op heden in de radiotherapie aangewend worden, te vermelden. Het is evenmin de bedoeling om de totale theorie van magnetische resonantie volledig uit te diepen. Ik hoop echter wel een aantal principes duidelijk te maken, opdat de lezer die niet vertrouwd is met MR-beeldvorming, zich toch enigszins een 'beeld' kan vormen van een essentieel onderdeel van de MR-gebaseerde stralingsdosimetrie.

2.1 Dosimetrie in de radiotherapie

In het eerste hoofdstuk benadrukten we reeds het belang van het nauwkeurig bestralen van het geplande doelwitvolume, ("planning target volume" (PTV)), zowel in ruimtelijke positie als in de stralingsdosis. De dosisafhankelijkheid van de TCP en de NTCP van naburige te sparen weefsels liggen veelal niet zo sterk uit elkaar, zodat de estimatie van de stralingsdosis zo nauwkeurig mogelijk moet kunnen gebeuren. Om de stralingsdosis nauwkeurig te bepalen kan men gebruik maken van verschillende dosimetrie technieken. Ter bepaling van de dosis kan gebruik gemaakt worden van:

1. **Calorimetrie**

Calorimetrische dosimetrie is gebaseerd op het fysisch fenomeen dat de energie van een stralingsbundel, invallend op een waterfantom, hoofdzakelijk wordt vrijgegeven onder de vorm van warmte en in mindere mate onder de vorm van chemische reacties. Dit resulteert in een kleine

verhoging van de watertemperatuur in de calorimeter. Vermits bij klinisch aangewende dosissen relatief kleine soortelijke energie-absorpties voorkomen, resulteert dit calorimetrisch in kleine temperatuurstijgingen. Zo heeft men voor een dosis van $1Gy = 1J.kg^{-1}$ (in de onderstelling dat alle energie onder de vorm van warmte vrijgesteld wordt) dat de opwarming bedraagt:

$$\Delta T = 2.39 \times 10^{-4} C \quad (2.1)$$

Deze dosimetrietechniek wordt echter niet direct aangewend in klinische omgevingen omwille van de complexiteit van de meetopstelling. Calorimetrische dosimetrie wordt heden gebruikt voor de ijking van dosimeters. Voor meer informatie aangaande calorimetrische dosimetrie verwijs ik naar meer gespecialiseerde werken: [26, 27, 28].

2. Chemische dosimetrie

Bij chemische dosimetrie wordt gesteund op de intensiteit van chemische reacties die optreden door bestraling. Verschillende stralingsgevoelige chemische substanties werden ontwikkeld. In de praktijk was het enkel de Fricke-dosimetrie die aangewend werd. Een Fricke-mengsel bestaat hoofdzakelijk uit een aangezuurde waterige oplossing van ijzer(II)sulfaat. Door bestraling treden een aantal radicaalreacties op die finaal resulteren in de oxidatie van de Fe^{2+} -ionen tot Fe^{3+} -ionen. Na chemische titratie kan de hoeveelheid aan Fe^{3+} -ionen bepaald worden wat een maat betekent voor de geabsorbeerde dosis. Vermits één excitatie aanleiding geeft tot meerdere oxidaties van een Fe^{2+} -ion is er sprake van versterking van het stralingseffect. Ook bij middel van UV spectrometrie kan de dosis berekend worden.

Voor meer informatie aangaande Fricke-dosimetrie verwijs ik naar de derde paragraaf in dit hoofdstuk en meer gespecialiseerde werken: [26, 27, 28].

3. Thermoluminescentiedosimetrie (TLD)

Veel kristallijne stoffen slaan bij bestraling een deel van de geabsorbeerde energie op in het kristalrooster. Na de bestraling, zal bij verwarmen van het kristal een deel van deze energie worden vrijgesteld onder de vorm van licht. Wij voerden steeds een individuele calibratie van elke TLD uit. TLD's kunnen zowel aangebracht worden op de huid van de patiënt als in een antropomorf fantoom (Alderson-Randofantoom). Voor meer informatie aangaande thermoluminescentiedosimetrie verwijs ik naar de werken: [26, 28].

4. **Filmdosimetrie**

Een dosimetriemethode die in staat is om in twee dimensies de geabsorbeerde dosis weer te geven is de fotografische methode. Hierbij wordt een film tussen opeenvolgende sneden van een antropomorf fantoom (Alderson-Randofantoom) aangebracht. De films kunnen vervolgens uitgelezen worden met behulp van een digitiser, waarna in elke pixel de dosis kan bepaald worden op basis van de sensitometrische curve die filmspecifiek is. Tussen verschillende films (i.e. verschillende emulsies) onderling bestaat er echter een relatief grote spreiding op de sensitometrische curve, zodat ook hier een calibratie van de films aangewezen is. Voor meer informatie aangaande filmdosimetrie verwijst ik naar de werken: [26, 28].

5. **Ionisatiekamer**

De meest courante dosimetrie voor de calibratie van lineaire versnellers en het opmeten van diepte-dosiscurven, outputfactoren en bundelprofielen in een automatisch waterfantoom maakt gebruik van de ionisatiekamer. Deze levert heel nauwkeurige dosissen op, indien de kamer zorgvuldig gekalibreerd werd. Deze metingen dienen in de radiotherapiepraktijk als input voor de planningsprogrammatuur. Ze kan echter moeilijk aangewend worden voor dosisbepaling in antropomorfe ruimtelijke configuraties. Voor meer informatie aangaande ionisatiekamermetingen verwijst ik naar de werken: [26, 27, 29, 28].

6. **Halfgeleiderdosimetrie**

Halfgeleiderdosimetrie is gebaseerd op het mechanisme dat bij bestraling gat-elektronparen gecreëerd worden. Ter hoogte van een p-n laag zal een driftstroom ontstaan die na versterking een signaal aflevert dat gecorreleerd is met de lokaal geabsorbeerde stralingsdosis. De diodes kunnen evenals TLD's aangebracht worden op een patiënt als in een antropomorf fantoom zoals het Anderson Rando fantoom. Voor meer informatie aangaande diodedosimetrie verwijst ik naar: [29].

Naast de vermelde dosimetrietechnieken worden recentelijk nog andere methodes aangewend zoals diamantdetectoren, vloeistofge vulde ionisatiekamers, radiochromatische film en TLD-sheets.

Geldosimetrie biedt de grote voordelen dat de dosisverdeling in drie dimensies wordt vastgelegd, opgebouwd is uit een zacht-weefselequivalent materiaal en de dosis van verschillende bundels cumuleert.

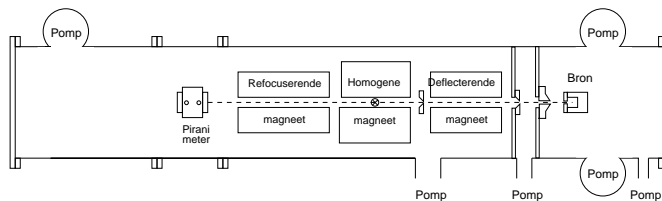
2.2 Basisbeginselen van nucleaire magnetische resonantie en relaxatie

2.2.1 Het nucleair magnetisch dipoolmoment

Het signaal dat bij nucleaire magnetische resonantie (NMR) gebruikt wordt voor het voortbrengen van een beeld of een spectrum is afkomstig van de atoomkernen. Het is namelijk het nucleair magnetisch dipoolmoment dat in een resonantietoestand, aanleiding geeft tot het ontstaan van radiofrequente fotonen. Daar waar bij ‘computerized tomography’ (CT), het opvangen signaal afkomstig is van X-stralen fotonen die hoofdzakelijk doorheen het te observeren lichaam vliegen, is het signaal bij MR afkomstig van fotonen uitgezonden door het lichaam zelf nadat de atoomkernen van het lichaam in een toestand van magnetische resonantie werden gebracht.

Een behandeling van het fenomeen ‘nucleaire magnetische resonantie’ is tevens te vinden in een aantal standaardwerken [30, 31, 32, 33].

De geschiedenis van NMR gaat terug tot de vooroorlogse jaren met de ontdekking van het fenomeen ‘nucleaire magnetische resonantie’ door Isidor I. Rabi (1938). In Colombia, een decennium na het volbrengen van een postdoctorale beurs in Duitsland, bouwde Isidor I. Rabi een moleculair deeltjesapparaat na zoals Otto Stern hem geleerd had (Zie figuur 2.1). In de herfst van 1937 ontdekte Rabi voor het eerst nucleaire resonantie in een bundel LiCl moleculen [34]. Onmiddellijk nadien werd hetzelfde toestel aangewend ter bepaling van het magnetisch moment van het proton en het deutron door observatie van een bundel van HD, D₂ en H₂-moleculen [35].



Figuur 2.1: Isidor I. Rabi en een schematische voorstelling van het moleculaire-bundeltoestel bestaande uit een vacuümbuis waarin een bron, verschillende magneten, een oscillerende stroom en een detector zijn aangebracht.

In het moleculair deeltjesapparaat van Rabi, Kellogg en Ramsey (figuur 2.1) wordt onder hoog-vacuüm een bundel moleculen aangewend. De bundel moleculen die de bron verlaten doorheen een dunne spleet worden eerst gedefocuseerd in een inhomogeen magnetisch veld. De laatste magneet in het apparaat zorgt voor een refocussing. Tussen beide magneten in bevindt zich een homogene magneet dat een statisch magnetisch veld onderhoudt waarvan de sterkte kan geregeld worden. Tussen de polen van dit veld wordt bij middel van twee draden een wisselend magnetisch veld opgewekt dat loodrecht staat op het statisch magnetisch veld. Wanneer absorptie van energie optreedt en hierbij het magnetisch dipoolmoment van de deeltjes wijzigt, treedt geen volledige refocussing op wat resulteert in een kleiner aantal deeltjes die de detector bereiken.

In 1939 bepaalden Luis W. Alvarez en Felix Bloch m.b.v magnetische verstrooiing het magnetisch moment van het neutron [36]. In deze experimenten werd gebruik gemaakt van een deeltjesbundel en werd nagegaan bij welke magnetische veldsterkten absorptie optreedt van een radiofrequente elektromagnetische golf. Uit de kwantummechanica weten we immers dat elementaire deeltjes slechts welbepaalde energieniveaus en hoekmomenten kunnen bezitten.

Protonen en neutronen bezitten ten gevolge van hun beweging in de kern een baanimpulsmoment. Daarenboven bezitten beide nucleonen tevens een spinmoment. Door de baanimpulsmomenten en de spinmomenten van de nucleonen op de juiste wijze te combineren wordt het resulterend impulsmoment verkregen [30]. Vermits protonen geladen deeltjes zijn zal hun baanimpulsmoment aanleiding geven tot een baanmagnetische dipoolmoment. Vermits neutronen geen lading dragen, bezitten zij geen baanmagnetische dipoolmoment. Aangezien beide deeltjes wel een spin hebben, zijn zij allebei drager van een spinmagnetische dipoolmoment. Het resulterend magnetisch dipoolmoment van een kern wordt verkregen door volgens de regels van de kwantummechanica de baanmagnetische dipoolmomenten en de spinmagnetische dipoolmomenten van alle nucleonen te combineren. Er bestaat een lineair verband tussen het resulterend magnetisch dipoolmoment, $\bar{\mu}$, en het resulterend impulsmoment, \bar{J} , van de kern volgens de betrekking:

$$\bar{\mu} = \gamma \bar{J}. \quad (2.2)$$

Volgens het klassiek model waarbij men onderstelt dat een proton bestaat uit een ronddraaiende homogene geladen sfeer bekomt men $\gamma = g_{\mathbf{p}}(e/2m_{\mathbf{p}})$

[37]. Hierbij is $g_{\mathbf{p}}$ de zogenaamde g-factor, een correctiefactor (voor protonen is $g_{\mathbf{p}} = 5.5855$). Dit resulteert in een gyromagnetische verhouding voor waterstofkernen, $\gamma = 268 \cdot 10^6 \text{ T}^{-1} \text{ s}^{-1}$.

In de kwantumtheorie worden $\bar{\mu}$ en \bar{J} behandeld als (vector-)operatoren die inwerken op een waarschijnlijkheidsfunctie. Hierbij wordt vaak gebruik gemaakt van de hoekmomentoperator \mathbf{I} volgens de vergelijking:

$$\bar{J} = \hbar \bar{I}. \quad (2.3)$$

De operator \bar{I} bezit eigenwaarden I . Aangezien \bar{I}^2 commuteert met elke component van \bar{I} (bvb. I_z) kunnen we gelijktijdig de eigenwaarden van zowel \bar{I}^2 als van I_z bepalen die respectievelijk I en m genoemd worden. De eigenwaarde m kan elk van de $2I+1$ waarden aannemen ($m = I, I-1, \dots, -I$).

2.2.2 Een energetische beschouwing

Als de nucleus in een extern magnetisch veld met magnetische inductie $\overline{B_0}$ geplaatst wordt dan geeft dit aanleiding tot een interactie-energie (= potentiële energie) die volgens de kwantummechanica beschreven wordt door de Hamiltoniaan:

$$\mathcal{H} = -\overline{\mu} \cdot \overline{B_0}. \quad (2.4)$$

Als we aannemen dat het extern magnetisch veld gericht is volgens de z-richting dan vindt men:

$$\mathcal{H} = -\gamma \hbar B_0 I_z. \quad (2.5)$$

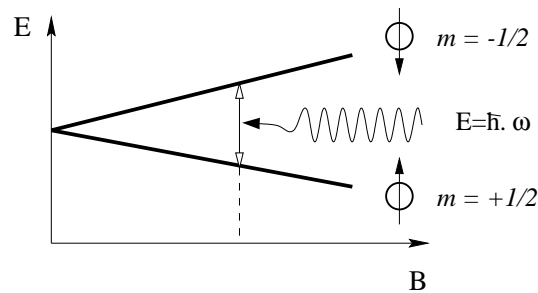
De mogelijke discrete energieniveaus, beschreven door de eigenwaarden van de Hamiltoniaan, zijn dan:

$$E_m = -\gamma \hbar B_0 m \quad \text{met } m = I, I-1, \dots, -I. \quad (2.6)$$

In het geval van een proton of een neutron geldt $I = 1/2$, wat resulteert in twee toestanden met $m = 1/2$ en $m = -1/2$.

Absorptie van een foton treedt op als de frequentie van de corresponderende golf de energieniveaus kan overbruggen (Zie figuur 2.2). M.a.w. volgens de relatie van Planck moet gelden:

$$\Delta E = E_{-1/2} - E_{+1/2} = \hbar \omega \quad (2.7)$$



Figuur 2.2: Nucleaire magnetische resonantie treedt enkel op als de frequentie van de radiofrequente golf overeenkomt met het energieverval tussen de twee kwantumtoestanden van de nucleaire spins.

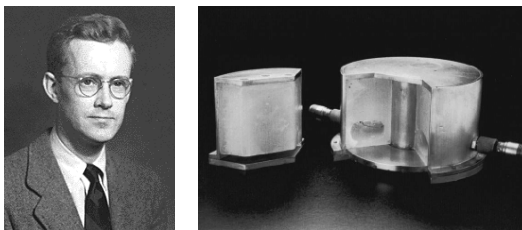
Aldus moet de volgende voorwaarde voldaan zijn opdat resonantie zou optreden:

$$\omega = \Omega_L = \gamma B_0. \quad (2.8)$$

De resonantiefrequentie, Ω_L , wordt ook nog de Larmor-frequentie genoemd.

Een correcte benadering van het fenomeen ‘absorptie van een elektromagnetische golf door de nucleus’ wordt beschreven door de tijdsafhankelijke perturbatietheorie en hoort thuis in het domein van de kwantumelektrodynamica (QED). Hierbij wordt gebruik gemaakt van een tijdsafhankelijke Hamiltoniaan-operator. Een dergelijke theoretische uitwijding valt echter buiten het bestek van dit proefschrift en we beperken ons hier door te verwijzen naar de referenties [31, 33].

Na de tweede wereldoorlog, in december 1945, observeerde Edward M. Purcell samen met Henry C. Torrey en Robert V. Pound voor het eerst absorptie van RF-energie door nucleaire magnetische resonantie in een vaste stof. Daartoe maakte hij een resonerende caviteit zoals weergegeven in figuur 2.3. De caviteit gevuld met parafine werd onder een grote magneet (normaal gebruikt voor onderzoek aan kosmische stralen) geplaatst en het sterk magnetisch veld werd gevarieerd [38].



Figuur 2.3: Edward M. Purcell en de 30-MHz resonantiecaviteit gevuld met parafine als proton sample

Het experiment van Purcell werd overgedaan door Felix Bloch maar met water in plaats van parafine. Naast het hierboven beschreven energetisch model van de interactie van nucleaire magnetische resonantie ontwikkelde Bloch daarenboven een klassiek dynamisch model [39]. Het is voornamelijk

aan de hand van dit model dat nieuwe MR-sequenties heden ten dage ontwikkeld worden.

In het verder verloop van dit werk zullen we ons beperken tot het geval van het waterstofatoom. Het is immers het signaal uitgezonden door de waterstofkernen dat we in onze experimenten en in conventionele magnetische-resonantiebeeldvorming opvangen.

2.2.3 Een kwantummechanische benadering van het magnetisch dipoolmoment in een extern magnetisch veld

We gaan eerst na hoe een kernmagnetisch dipoolmoment zich gedraagt als het in een statisch magnetisch veld wordt geplaatst. Voorlopig blijven we de kwantummechanische aanpak volgen. Zo zullen we komen tot het raakvlak van de kwantummechanische benadering en de klassieke benadering zoals beschreven door Felix Bloch.

We weten reeds dat de mogelijke energieniveaus beschreven worden door de eigenwaarden: $E_m = -\gamma\hbar B_0 m$ met kwantumgetallen $m = 1/2, -1/2$. De corresponderende eigenfuncties van de tijdsafhankelijke Schrödinger-vergelijking kunnen aangeduid worden met $u_{I,m}$. De tijdsafhankelijke Schrödinger-vergelijking wordt gegeven door de betrekking:

$$\mathcal{H}\psi_{I,m}(t) = i\hbar \frac{\partial \psi}{\partial t}. \quad (2.9)$$

De tijdsafhankelijke oplossing van de Schrödinger-vergelijking corresponderend met een bepaalde waarde van m wordt dan:

$$\psi_{I,m}(t) = u_{I,m} e^{-(i/\hbar)E_m t}. \quad (2.10)$$

De algemene tijdsafhankelijke oplossing is dan:

$$\psi(t) = \sum_{m=-I}^{m=+I} c_m u_{I,m} e^{-(i/\hbar)E_m t} \quad (2.11)$$

met c_m complexe constanten.

De verwachtingswaarden van elke component van het magnetisch moment kunnen nu berekend worden volgens

$$\langle \mu_k(t) \rangle = \int \psi^*(t) \mu_k \psi(t) d\tau \quad \text{met } k = x, y, z. \quad (2.12)$$

Na substitutie van de betrekking 2.11 en gebruik makend van het feit dat $\mu_k = \gamma \hbar I_k$, geeft dit:

$$\langle \mu_k(t) \rangle = \sum_{m=-I}^{m=+I} \sum_{m'=-I}^{m'=+I} \gamma \hbar c_{m'}^* c_m \langle m' | I_k | m \rangle e^{(i/\hbar)(E_{m'} - E_m)t} \quad (2.13)$$

met:

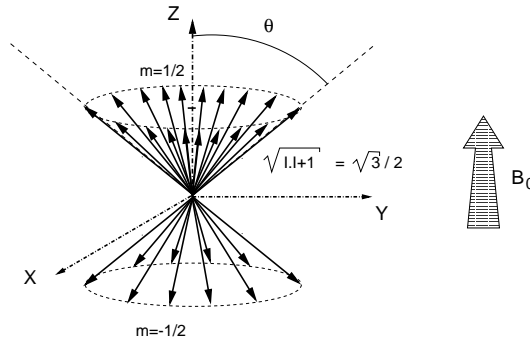
$$\langle m' | I_k | m \rangle = \int u_{I,m'}^* I_k u_{I,m} d\tau. \quad (2.14)$$

Om een voorstelling te krijgen van de hoekmomentoperator kan men deze vectorieel weergeven zoals in figuur 2.4. De grootte van de vector \bar{I} wordt gegeven door, $\sqrt{I(I+1)}$ en de z-component van de vector is gelijk aan het kwantumgetal m . Het waterstofatoom bezit kernspin, $I = 1/2$ en de mogelijke magnetische kwantumgetallen zijn $m = 1/2$ en $m = -1/2$.

De mogelijke oriëntaties van de hoekmomentoperator van een individuele kern is aldus gequantiseerd door de kernspin, \bar{I} , en het magnetisch kwantumgetal, m , volgens de betrekking:

$$\Theta = \arccos(m/\sqrt{I(I+1)}) \quad (2.15)$$

Voor een waterstofkern geeft dit: $\Theta = 54^\circ 44' 8''$.



Figuur 2.4: Vectoriële voorstelling van de hoekmomentoperator \bar{I} .

Aan de hand van de stijgende en dalende operatoren kan men de matrixelementen van alle componenten I_k bepalen. Zo vindt men voor een

spin-1/2 systeem (waterstofkern):

$$\begin{aligned} I_x &= \begin{pmatrix} 0 & 1/2 \\ 1/2 & 0 \end{pmatrix} \\ I_y &= \begin{pmatrix} 0 & -i/2 \\ i/2 & 0 \end{pmatrix} \\ I_z &= \begin{pmatrix} 1/2 & 0 \\ 0 & -1/2 \end{pmatrix} \end{aligned} \quad (2.16)$$

Na uitwerking van de vergelijking 2.13 gebruik makende van de betrekkingen 2.17 bekomt men voor deze situatie:

$$\begin{aligned} \langle \mu_x(t) \rangle &= \gamma \hbar abc \cos(\alpha - \beta + \omega_0 t) , \\ \langle \mu_y(t) \rangle &= -\gamma \hbar ab \sin(\alpha - \beta + \omega_0 t) , \\ \langle \mu_z(t) \rangle &= \gamma \hbar \left(\frac{a^2 - b^2}{2} \right) \end{aligned} \quad (2.17)$$

met a , b , α , β gedefinieerd door het uitschrijven van de complexe wegingsfactoren in poolcoördinaten:

$$\begin{aligned} c_{1/2} &= ae^{i\alpha} , \\ c_{-1/2} &= be^{i\beta} , \\ a^2 + b^2 &= 1. \end{aligned} \quad (2.18)$$

Dit betekent dat de verwachtingswaarde van de magnetisatie-operator zich gedraagt als een vector met lengte $\gamma \hbar / 2$ die een precessiebeweging uitvoert rond de z-as met een hoeksnelheid $\omega_0 = \gamma B_0$.

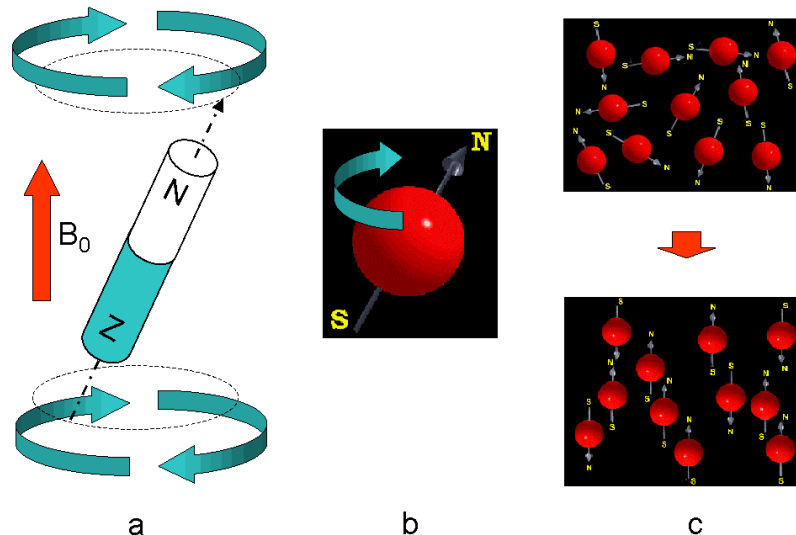
Uit de betrekkingen 2.18 kan men tevens bewijzen dat de precessiebeweging in vectornotatie voldoet aan de betrekking:

$$\frac{d \langle \bar{\mu} \rangle}{dt} = \langle \bar{\mu} \rangle \times \gamma \bar{B} \quad (2.19)$$

2.2.4 Een klassieke benadering van het magnetisch dipoolmoment in een extern magnetisch veld

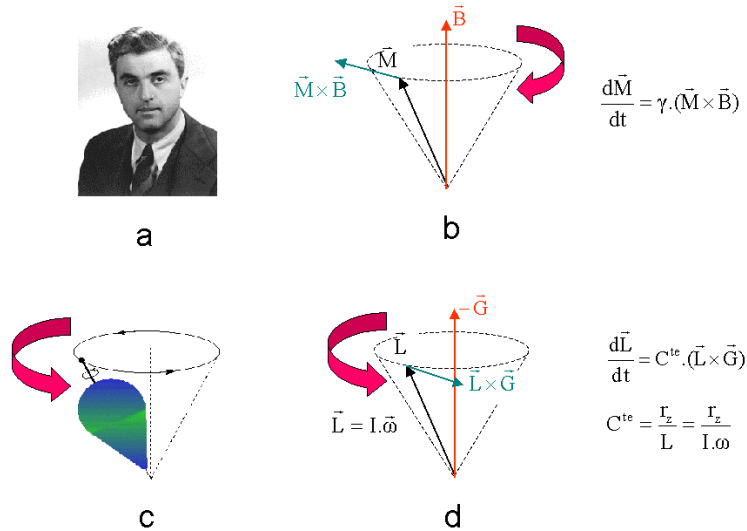
Vergelijking 2.19 is van dezelfde vorm als de vergelijking die men bekomt volgens een klassiek analogon. Beschouwt men immers een staafmagneetje schuin in een extern magnetisch veld geplaatst en wrijvingsloos opgehangen dan zal dit staafmagneetje een precessie uitvoeren rond een denkbeeldige as die gelegen is volgens de richting van het extern magnetisch veld 2.5. Kent men aan het staafmagneetje een magnetisch moment toe gelijk aan \overline{M} en aan het extern magnetisch veld een magnetische inductie \overline{B} dan wordt de bewegingsvergelijking van het staafmagneetje beschreven door de vergelijking:

$$\frac{d\overline{M}}{dt} = \overline{M} \times \gamma \overline{B} \quad (2.20)$$



Figuur 2.5: (a) Staafmagneetje precesserend in een magnetisch veld, (b) Klassieke voorstelling van een precesserend proton, (c) Ensemble van verschillende protonen

Eenzelfde vergelijking vindt men terug in de klassieke mechanica bij de studie van de precessiebeweging van een draaiende tol onderhevig aan het gravitatieveld (zie figuur 2.6).



Figuur 2.6: Felix Bloch (a), het dynamisch precessiemodel (b), en het analoog uit de klassieke mechanica (c-d)

Bovenstaande beschouwing gaat op voor een geïsoleerd systeem. In het geval van de precesserende tol en het staafmagneetje is dit een wrijvingsloos systeem terwijl in het geval van het magnetisch dipoolmoment van de atoomkernen dit een systeem zonder interacties is. In werkelijkheid zijn er wel degelijk interacties van de magnetische dipoolmomenten met de omgeving waarin de moleculen zich bevinden. Men spreekt in dit geval ook nog van het "rooster" naar analogie met het kristalrooster in kristallijne of halfgeleidermedia. Onder invloed van deze interacties zullen de dipoolmomenten zich alignerend volgens de richting van het extern magnetisch veld, waarbij een meerderheid in de zin van het magneetveld gericht is. De fractie van dipoolmomenten gericht in de zin van het magneetveld t.o.v het aantal spins gericht in de tegengestelde zin van het magneetveld wordt gegeven door een Boltzmann-distributie:

$$\frac{N_+}{N_-} = \exp \frac{\Delta E}{kT} \quad (2.21)$$

2.2.5 Interactie van het magnetisch dipoolmoment met een radiofrequente puls

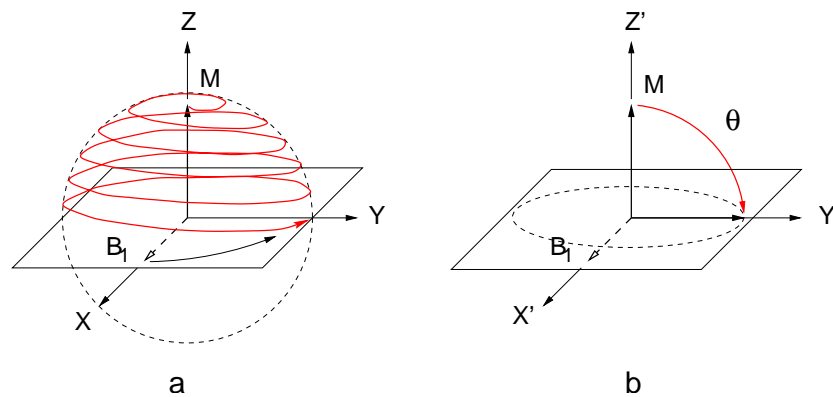
Wanneer een radiofrequente puls met een frequentie gelijk aan de Larmorfrequentie (Ω_L) wordt ingestuurd, zullen de spins overgaan van de ene spintoeestand naar de andere. De energie die per foton van de RF-puls moet geleverd worden aan één spinsysteem wordt gegeven door: $E_{1/2} - E_{-1/2} = \gamma\hbar B_0$.

Volgens de klassieke mechanica kan de dynamica van deze interactie terug beschreven worden door de Bloch-vergelijking:

$$\frac{d\bar{M}}{dt} = \gamma(\bar{M} \times \bar{B}). \quad (2.22)$$

Hierbij is \bar{M} de resulterende magnetisatie bekomen door alle magnetische dipoolmomenten op te tellen en \bar{B} de sterkte van de extern magnetische inductie.

Wanneer de radiofrequente puls aangelegd wordt in een richting die loodrecht staat op het hoofdmagnetisch veld, zal de resulterende magnetisatie van de spins een moment ondervinden dat in de richting ligt van de magnetische component van de RF-puls. We zullen de magnetische component van het RF-veld voortaan \bar{B}_1 noemen. De rotatiehoek die de resulterende magnetisatie zal maken ten gevolge van die magnetische component is: $\theta = \gamma B_1 \tau$, waarbij τ de tijdsduur is van de RF-puls (zie Figuur 2.7).



Figuur 2.7: Interactie van het resulterend magnetisch dipoolmoment met een RF-puls waargenomen (a) in het laboratoriumreferentiestelsel en (b) in het roterend referentiestelsel.

Ter beschrijving van dit mechanisme wordt vaak gebruik gemaakt van het roterend referentiestelsel (zie Figuur 2.7 (b)). Dit is een referentiestelsel waarbij het XY -vlak rond de Z -as ronddraait met een hoekfrequentie gelijk aan de Larmorfrequentie t.o.v. het laboratoriumreferentiestelsel. In dit ronddraaiend assenstelsel $X'Y'Z'$ ligt de magnetische component van de RF-puls, \overline{B}_1 vast in het $X'Y'$ -vlak.

In het ronddraaiend assenstelsel zal de magnetisatie omgeklapt worden in een vlak loodrecht op de vector \overline{B}_1 . Dit betekent dat bij een 90° puls (dit is een RF-puls van een dergelijke intensiteit en duur dat $\theta = 90^\circ$) de magnetisatievector \overline{M} in het transversale vlak komt te liggen. Dit betekent dat de resulterende magnetisatie, na het aanbieden van de RF-puls, zal ronddraaien in het XY -vlak met een frequentie gelijk aan de Larmorfrequentie.

Deze roterende transversale magnetisatie induceert een meetbare stroom in een spoel die zich rond het lichaam bevindt. De resulterende magnetisatie blijft echter niet eeuwig ronddraaien. Er treedt relaxatie op doordat naburige spins energiequanta met elkaar uitwisselen. Het oscillerend signaal dat in de ontvangerspoel opgewekt wordt, wordt exponentieel gedempt. De relaxatietijd die met de spin-spinrelaxatie correspondeert, wordt T2 genoemd. Niet alleen wordt de transversale component gedempt, maar evenzeer zal de longitudinale component terug opgebouwd worden. Men spreekt in dit geval van spin-roosterrelaxatie of T1-relaxatie. Op de natuur en de oorsprong van deze relaxatiemechanismen komen we nog uitgebreid terug in paragraaf 2.2.7.

Als we deze twee relaxatiemechanismen in rekening willen brengen moeten we de Bloch-vergelijking aanpassen. In het laboratoriumreferentiestelsel wordt dit:

$$\frac{d\overline{M}}{dt} = \gamma(\overline{M} \times \overline{B}) + \begin{pmatrix} -1/T2 & 0 & 0 \\ 0 & -1/T2 & 0 \\ 0 & 0 & -1/T1 \end{pmatrix} \cdot (\overline{M} - \overline{M}_0). \quad (2.23)$$

Hierbij zijn T1 en T2 de respectievelijke relaxatietijden. \overline{M}_0 is de evenwichtsmagnetisatie, d.i. de magnetisatie na volledige T1-relaxatie. \overline{B} is de totale externe magnetische inductie samengesteld uit het extern hoofdmagnetisch veld, \overline{B}_0 en het ronddraaiend veld $\overline{B}_1(t)$. Men kan bewijzen dat in het ronddraaiend referentiestelsel de vergelijkingen reduceren tot:

$$\frac{d\overline{M}'}{dt} = \gamma(\overline{M}' \times \overline{B}_1) + \begin{pmatrix} -1/T2 & 0 & 0 \\ 0 & -1/T2 & 0 \\ 0 & 0 & -1/T1 \end{pmatrix} \cdot (\overline{M}' - \overline{M}_0). \quad (2.24)$$

2.2.6 Het spin-echo-experiment

‘... There is nothing that nuclear spins will not do for you, as long as you treat them as human beings...’

Erwin L. Hahn.

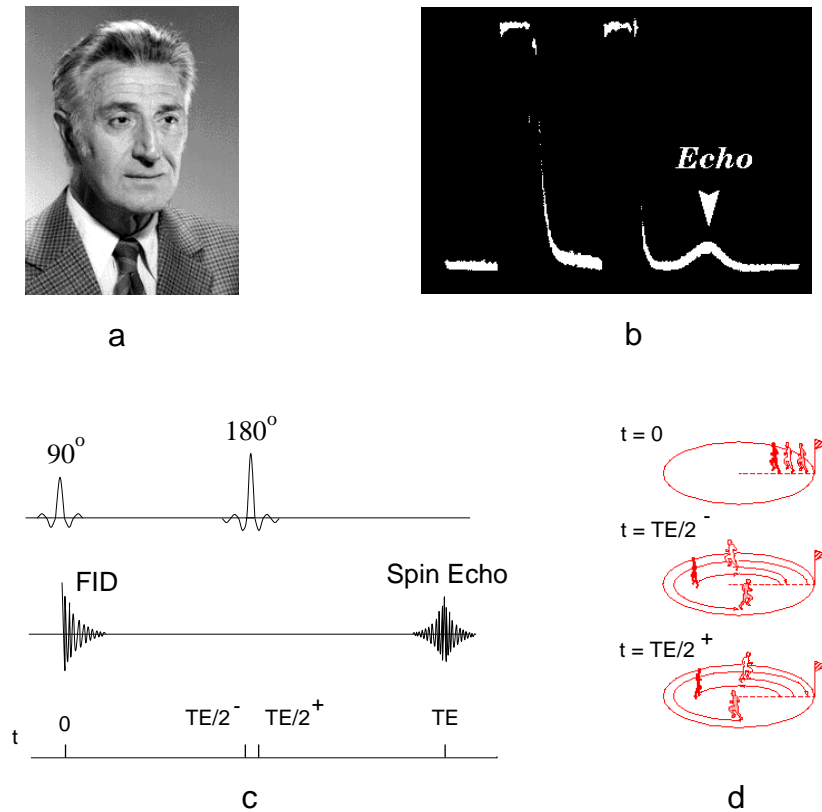
Bij het scannen van een medium opgebouwd uit verschillende stoffen, zal het signaal opgevangen na een 90° -puls vlugger uitsterven dan beschreven volgens de eerder vernoemde spin-spin- (of T2-) relaxatie. De reden is dat op moleculaire schaal kleine fluctuaties in het magnetisch veld kunnen optreden. Deze kleine magnetische fluctuaties zijn het gevolg van de bewegingen van ladingdragende deeltjes zoals elektronen en moleculen. De fluctuaties in het magneetveld worden gesuperponeerd op het hoofdmagnetisch veld. Dit betekent echter dat na het aanleggen van een 90° -puls een defasering van de (transversale) magnetische dipoolmomentjes optreedt. Immers een aantal dipoolmomentjes voelen een iets groter veld en een aantal dipoolmomentjes voelen een iets kleiner veld. Het gevolg is dat de dipoolmomentjes die zich in een groter veld bevinden iets rapper zullen ronddraaien dan hun burens die zich in een lager veld bevinden. Dit veroorzaakt een defasering en aangezien het opgevangen signaal in intensiteit bepaald wordt door de vectoriële som van alle dipoolmomenten geeft dit aanleiding tot een bijkomende attenuatie. Het signaal dat we opvangen na excitatie van een sample is sinusoidaal en gedempt volgens een exponentiële met een totale vervalsnelheid die is opgebouwd uit 2 componenten:

$$R2^* = R2 + R2'. \quad (2.25)$$

De eerste component, $R2$, is de spin-spinrelaxatiesnelheid, $1/T2$. De tweede component, $R2'$, beschrijft een verval ten gevolge van microscopische variaties in het magnetisch veld. Dit gedempt oscillerend signaal wordt ook nog de ‘Free Induction Decay’ (FID) genoemd.

In 1949, tijdens een experiment waarbij RF-pulsen kort na elkaar op een fantoom uitgestuurd werden, ontdekte Erwin L. Hahn naast de FID een secundair signaal [40, 41] (zie ook Figuur 2.8 (a-b)). Zoals Erwin L. Hahn het zelf mededeelt: ‘Lucky for me I was destined to discover free induction and spin echoes by accident because I turned on RF pulse power over shorter periods of times, using pulse sequences in pairs in order to measure relaxation times...A ‘v mode’ type of signal, which looked strangely symmetric, appeared on the oscilloscope in the absence of a pulse and its corresponding pedestal. But I did not admit to that observation at the time as a genuine signal, and cursed it as an annoying glitch. Offhandedly, on the day

of that observation in the late summer of 1949, I blamed the glitch on an erratic misfiring of a multivibrator gate.’ and later ‘In retrospect, I tremble at the thought that - by ignoring the glitch - I could have missed completely the discovery of free precession and spin echoes. The dangerous situation was that I was completely alone with no one to advise me...A week later, fortunately, the signal came back, and this time my wheels turned.’



Figuur 2.8: De spin-echo werd ontdekt door Erwin L. Hahn (a-b). Het principe van de spin-echo is weergegeven in (c-d).

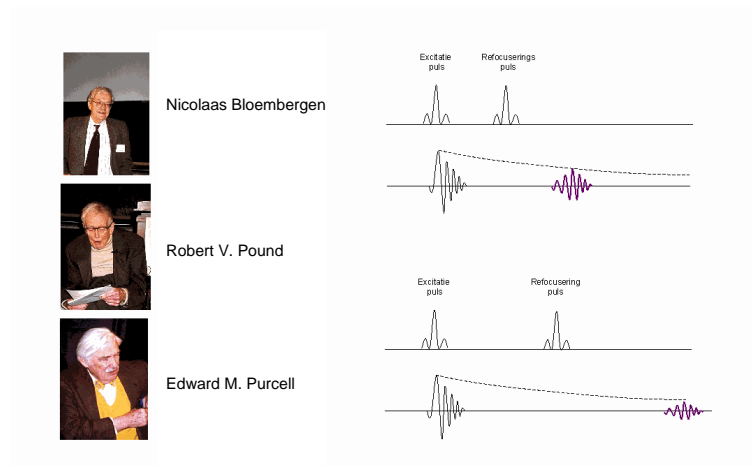
Het mechanisme kan verklaard worden op basis van figuren 2.8 (c-d).

Door de 90° -graden-RF-puls, ook nog excitatiepuls genoemd, wordt de magnetisatie in het transversaal vlak gebracht, waarna het daarin gaat ronddraaien. Er treedt defasering van de magnetische dipoolmomenten op door

lokale magnetische inhomogeniteiten. Door een 180-graden puls worden de dipoolmomenten over een transversale as gespiegeld, waarna refasering volgt. Hierdoor verkrijgt men een echo na een refaseringstijd die gelijk is aan de defaseringstijd, $TE/2$.

2.2.7 Spin-rooster- en spin-spinrelaxatie

Wanneer het spin-echo-experiment wordt overgedaan met verschillende echo-tijden, dan merkt men dat de amplituden van de echo's volgens een invers exponentiële functie gewogen zijn. De reden zoals we nu weten is de spin-spinrelaxatie (of T2-verval). In 1948 bepaalde Nicolaas Bloembergen de T1- en T2-relaxatietijden van diverse materialen zoals van water, ijs, ionaire oplossingen en glycerine. De experimentele resultaten werden theoretisch onderbouwd door het drietal Bloembergen, Purcell and Pound en wordt sindsdien gerefereerd als de zogenaamde BPP-theorie [42].



Figuur 2.9: De moleculaire verklaring voor het relaxatiefenomeen werd ontwikkeld door Bloembergen, Pound en Purcell (a). De spin-echo's opgenomen na verschillende echotijden zijn exponentieel gewogen t.o.v. elkaar (b).

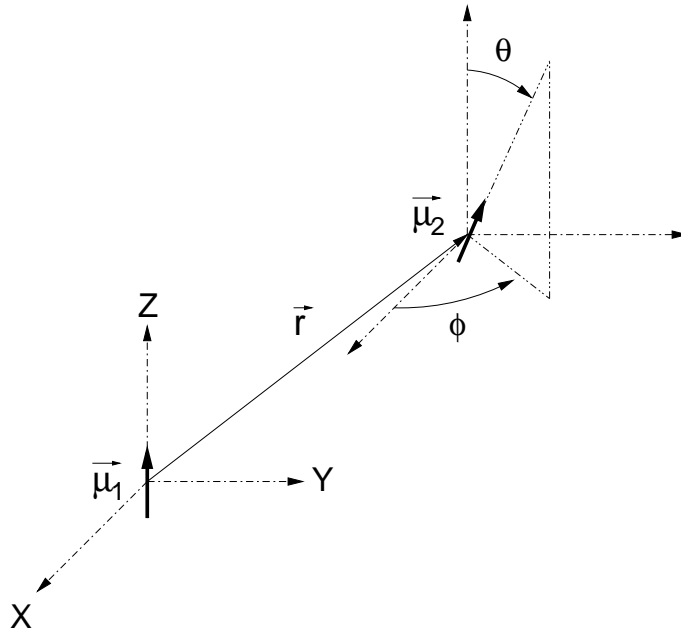
In dierlijk weefsel en in het geval van een hydrogel zijn beide relaxatiemechanismen, spin-rooster (T1) en spin-spin- (T2-) relaxatie het gevolg van

dipool-dipoolinteracties. In andere media zoals kristallijne stoffen en metalen kunnen naast dipool-dipoolinteracties ook andere interacties optreden [43, 44, 45].

De dipool-dipoolinteracties worden geïnitieerd door de fluctuaties in het lokaal magnetisch veld ter hoogte van de waterstofkern. Deze fluctuaties zijn het gevolg van de bewegingen van de moleculen in een medium.

De interactie tussen twee dipolen wordt beschreven volgens klassieke elektromagnetische wetten [46]. De (potentiële) energie tussen twee dipolen, volgens de kwantummechanica uitgeschreven als een Hamiltoniaan, wordt gegeven via de vergelijking:

$$\mathcal{H}_d = \frac{\mu_0}{4\pi} \left(\frac{\overline{\mu_1 \mu_2}}{r^3} - \frac{3(\overline{\mu_1 \mathbf{r}})(\overline{\mu_2 \mathbf{r}})}{r^5} \right) \quad (2.26)$$



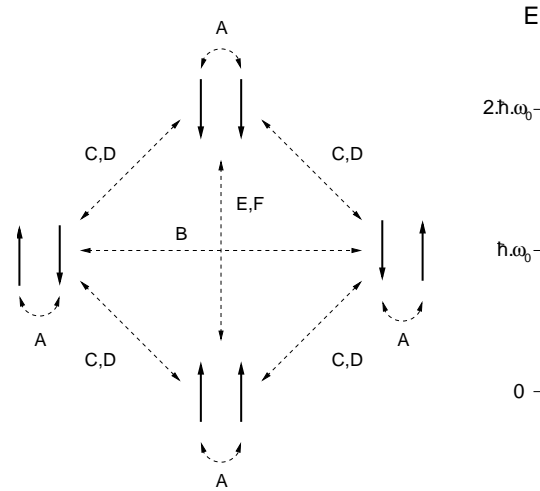
Figuur 2.10: Dipool-dipoolinteractie

Na het uitschrijven van vergelijking 2.26 in sferische coördinaten en mits substitutie van de magnetische dipoolmomenten door hun kwantummechanisch equivalent, $\mu_k = \gamma \hbar I_k$, bekomt men [47]:

$$\mathcal{H}_d = \frac{\gamma^2 \hbar^2 \mu_0}{4\pi r^3} (A + B + C + D + F + G) \quad (2.27)$$

met

$$\begin{aligned} A &= I_{1z} I_{2z} (1 - 3 \cos^2 \theta) \\ B &= -\frac{1}{4} (I_1^- I_2^- + I_1^- I_2^+) (1 - 3 \cos^2 \theta) \\ C &= -\frac{3}{2} (I_1^+ I_{2z} + I_{1z} I_2^+) \sin \theta \cos \theta e^{-i\phi} \\ D &= -\frac{3}{2} (I_1^- I_{2z} + I_{1z} I_2^-) \sin \theta \cos \theta e^{i\phi} \\ E &= -\frac{3}{4} I_1^+ I_2^+ \sin^2 \theta e^{-2i\phi} \\ F &= -\frac{3}{4} I_1^- I_2^- \sin^2 \theta e^{2i\phi} \end{aligned}$$



Figuur 2.11: Spintoestanden van twee interagerende magnetische dipoolmomenten en hun overgangen. De termen A tot F zijn aangeduid en staan in voor verschillende manieren van interacties.

Na scheiding in tijdsafhankelijke spinoperatoren en spatiale operatoren bekomt men

$$\begin{aligned}
S^{(0)} &= \frac{(1 - 3 \cos^2 \theta)}{r^3} \\
S^{(1)} &= S^{(-1)*} = \frac{\sin \theta \cos \theta e^{-i\phi}}{r^3} \\
S^{(2)} &= S^{(-2)*} = \frac{\sin^2 \theta e^{-2i\phi}}{r^3} \\
A^{(0)} &= \frac{3}{2} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right) \gamma^2 \hbar^2 \left(\frac{2}{3} I_{1z} I_{2z} + \frac{1}{6} (I_{1+} I_{2-} + I_{1-} I_{2+}) \right) \\
A^{(1)} &= A^{(-1)*} = \frac{3}{2} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right) \gamma^2 \hbar^2 (I_{1z} I_{2+} + I_{1+} I_{2z}) \\
A^{(2)} &= A^{(-2)*} = \frac{3}{4} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right) \gamma^2 \hbar^2 I_{1+} I_{2+}
\end{aligned} \tag{2.28}$$

De tijdsafhankelijkheid van deze operatoren wordt bepaald door de bewegingen van de moleculen waarin de waterstofkern zich bevindt. Op microscopisch niveau zijn de watermoleculen in een medium continu in thermische beweging (i.e. de Brownse beweging). Beschouwt men zoals in figuur 2.12 (a) een rotationele beweging van een watermolecule rond één van diens waterstofatomen dan ziet men dat het andere roterende waterstofatoom een periodisch veranderend magnetisch veld ondervindt door het dipoolmoment van het vaste waterstofatoom. De beweging van het waterstofatoom in een medium is natuurlijk niet rotationeel en periodisch. Een waterstofatoom volgt daarentegen een samengestelde en grillige aperiodische beweging. Daardoor verandert het lokaal magnetisch veld ter hoogte van een willekeurige waterstofkern volgens een stochastische karakteristiek.

De spin-roosterrelaxatie gestuurd door de interactie van verschillende spinkoppels wordt beschreven via de differentiaalvergelijking:

$$\frac{d\overline{\langle I_{1z} + I_{2z} \rangle^*}}{dt} = -\frac{1}{T1} (\overline{\langle I_{1z} + I_{2z} \rangle^*} - \overline{\langle I_{1z} + I_{2z} \rangle^*_0}) \tag{2.29}$$

en de spin-spinrelaxatie wordt beschreven d.m.v de differentiaalvergelijking:

$$\frac{d\overline{\langle I_{1x} + I_{2x} \rangle^*}}{dt} = -\frac{1}{T2} (\overline{\langle I_{1x} + I_{2x} \rangle^*}). \tag{2.30}$$

Hierbij duidt de notatie $.^*$ op het feit dat we de hoekmomentoperatoren beschouwen in het roterend referentiestelsel en het overstrepen duidt op het nemen van het gemiddelde over alle spinkoppels.

De uitdrukking kan verder uitgewerkt worden aan de hand van de tweede-orde tijdsafhankelijke perturbatietheorie:

$$\frac{dI_k^*(t)}{dt} = \frac{i}{\hbar} [I_k^*(0), \mathcal{H}_d^*(t)] + \left(\frac{i}{\hbar}\right)^2 \int_0^t [[I_k^*(0), \mathcal{H}_d^*(t')], \mathcal{H}_d^*(t)] dt' \quad (2.31)$$

met de perturbatie-Hamiltoniaan in het roterend referentiestelsel gelijk aan:

$$\mathcal{H}_d = \sum_q e^{-iq\omega_0 t} S^{(q)}(t) A^{(q)}. \quad (2.32)$$

De exponentiële factor is afkomstig van het feit dat we werken in het roterend assenstelsel.

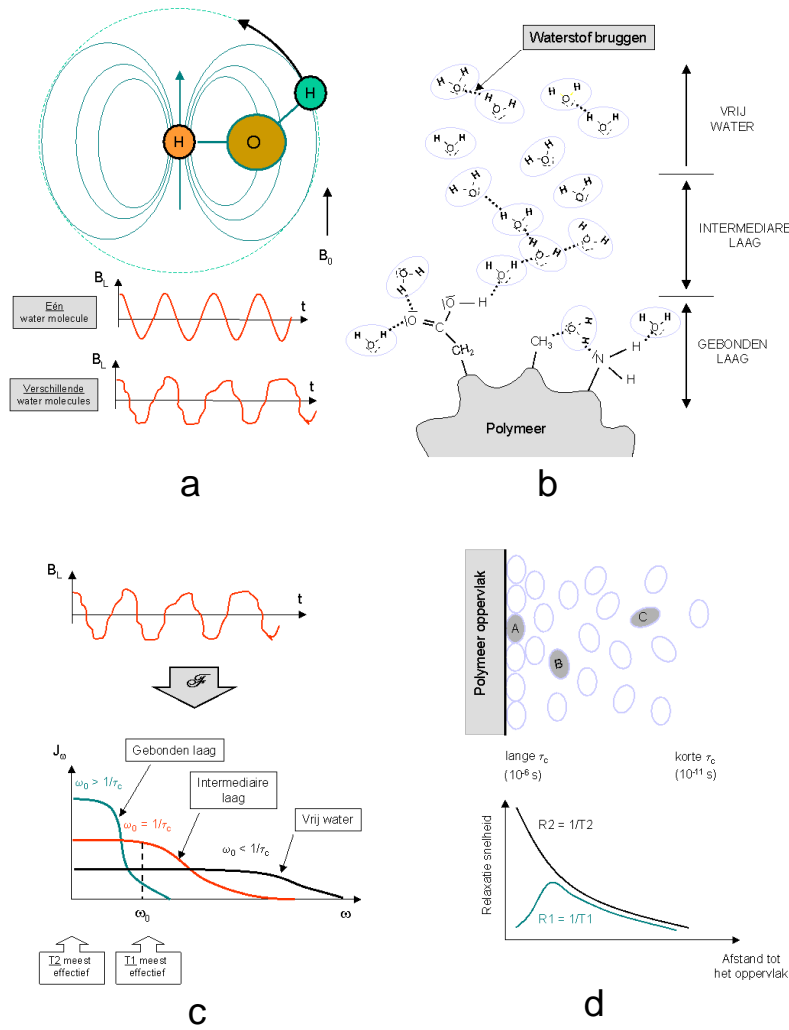
Na substitutie van vergelijking 2.32 wordt vergelijking 2.31 herschreven als

$$\frac{dI_k^*(t)}{dt} = \frac{-i}{2\hbar^2} \sum_q \sum_{q'} e^{i(q'\omega_0 + q\omega_0)t} [[I_k^*(0), A^{(q')}], A^{(q)}] J_q(q\omega_0), \quad (2.33)$$

met de spectrale densiteitsfunctie $J_q(q\omega_0)$, gedefinieerd als de Fourier-getransformeerde van de autocorrelatiefunctie $G^{(q)}$ [44, 42]:

$$\begin{aligned} J_q(q\omega_0) &= \int_{-\infty}^{\infty} \overline{S^{(q)}(t) S^{(-q)}(t + \tau)} e^{-iq\omega_0 \tau} d\tau \\ &= \int_{-\infty}^{\infty} G^{(q)}(\tau) e^{-iq\omega_0 \tau} d\tau. \end{aligned} \quad (2.34)$$

De spectrale densiteitsfunctie $J_q(q\omega_0)$ kan gezien worden als een functie die beschrijft hoeveel elke frequentie voorkomt in de lokale magnetische veldverstoringen (zie Figuur 2.12 (c)).



Figuur 2.12: De BPP-theorie: (a) De rotationele beweging van een watermolecule veroorzaakt een lokaal wisselend magnetisch veld. Door het feit dat water in de omgeving van een macromolecule in verschillende bewegingsmodaliteiten voorkomt (b) resulteert dit in een spectrale dichtheidsfunctie die afhankelijk is van de plaats van de watermolecule t.o.v. de macromolecule (c) wat op zijn beurt resulteert in een plaatsafhankelijke relaxatiesnelheid (d).

Na uitwerking van de differentiaalvergelijkingen 2.29 en 2.30 bekomt men de relaxatiesnelheden:

$$\begin{aligned} R1 &= \frac{1}{T1} = \frac{3}{2} \frac{\mu_0^2}{16\pi^2} \gamma^4 \hbar^2 I(I+1) (J_1(\omega_0) + J_2(2\omega_0)) \\ R2 &= \frac{1}{T2} = \frac{\mu_0^2}{16\pi^2} \gamma^4 \hbar^2 I(I+1) \left(\frac{3}{8} J_0(0) + \frac{15}{4} J_1(\omega_0) + \frac{3}{8} J_2(2\omega_0) \right) \end{aligned} \quad (2.35)$$

In het geval van gerandomiseerde isotrope beweging van watermoleculen zoals die optreedt in ongebonden water (vrij water) is de autocorrelatiefunctie van de vorm:

$$G^{(q)}(\tau) = \overline{|S^{(q)}(0)|^2} e^{-\tau/\tau_c} \quad (2.36)$$

met $\overline{|S^{(q)}(0)|^2} \propto r^{-6}$.

Dit betekent dat de spectrale dichtheitsfuncties worden:

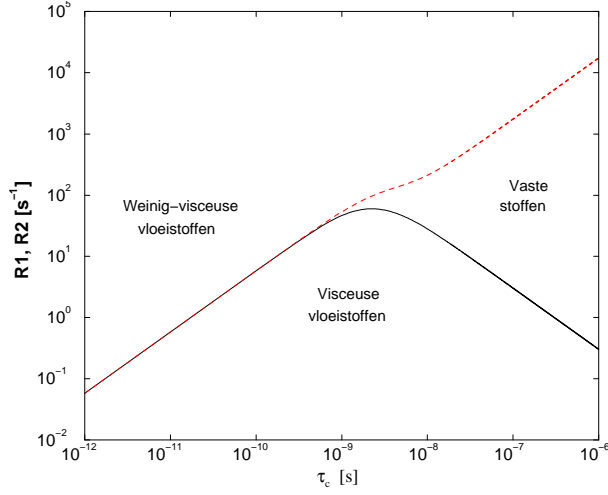
$$J_q(q\omega_0) = \overline{|S^{(q)}(0)|^2} \frac{\tau_c}{1 + (q\omega_0)^2 \tau_c^2}. \quad (2.37)$$

Aldus bekomt men in het geval van vrij water voor de relaxatiesnelheden:

$$\begin{aligned} R1 &= \frac{1}{T1} = \frac{3}{10} \frac{\gamma^4 \hbar^2 \mu_0^2}{16\pi^2 r^6} \left(\frac{\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{4\tau_c}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right) \\ R2 &= \frac{1}{T2} = \frac{3}{20} \frac{\gamma^4 \hbar^2 \mu_0^2}{16\pi^2 r^6} \left(3\tau_c + \frac{5\tau_c}{1 + \omega_0^2 \tau_c^2} + \frac{2\tau_c}{1 + 4\omega_0^2 \tau_c^2} \right) \end{aligned} \quad (2.38)$$

De correlatietijd, τ_c , kan beschouwd worden als de tijd die nodig is om een watermolecule over 1 radiaal te roteren. Bij benadering kan gesteld worden dat τ_c met de temperatuur gecorreleerd is volgens de uitdrukking van Arrhenius,

$$\tau_c = \tau_0 e^{E_a/kT} \quad (2.39)$$



Figuur 2.13: R_1 (volledige lijn) en R_2 (gebroken lijn) als functie van de correlatietijd τ_c voor ongebonden water. In weinig-visceuse vloeistoffen hebben de moleculen een kleine correlatietijd terwijl in vaste stoffen een grote correlatietijd wordt teruggevonden.

Het gedrag van de relaxatietijden als functie van de correlatietijd, τ_c , kan aangevoeld worden in het klassiek model door het beschouwen van de Bloch-vergelijkingen in het roterend assenstelsel waarbij we nu het B1-veld vervangen door de lokale veldfluctuaties, B_L . De snelheid waarmee het dipoolmoment verandert, wordt dan

$$\frac{d\bar{\mu}}{dt} = \gamma(\bar{\mu} \times B_L) \quad (2.40)$$

Uitgeschreven in de verschillende ruimtelijke componenten geeft dit:

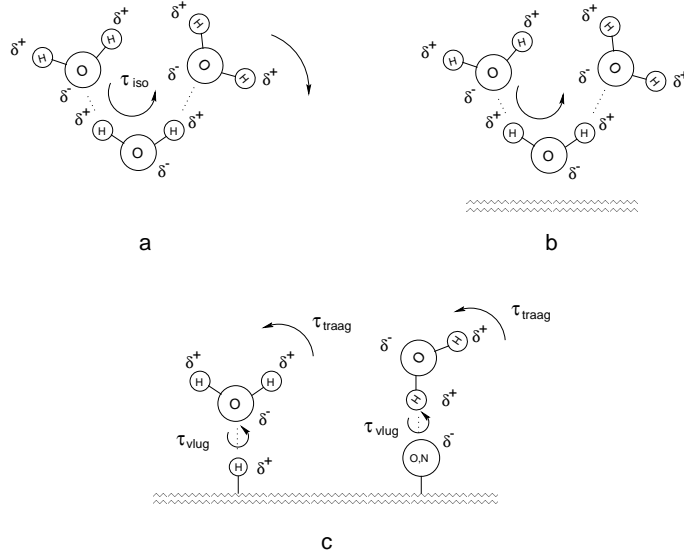
$$\frac{d\mu_{x'}}{dt} = \gamma(\mu_{y'}B_{Lz'} - \mu_{z'}B_{Ly'}) \quad (2.41)$$

$$\frac{d\mu_{y'}}{dt} = \gamma(\mu_{z'}B_{Lx'} - \mu_{x'}B_{Lz'}) \quad (2.42)$$

$$\frac{d\mu_{z'}}{dt} = \gamma(\mu_{x'}B_{Ly'} - \mu_{y'}B_{Lx'}) \quad (2.43)$$

De spin-roosterrelaxatie (T1) is de terugkeer van de z' -component van het magnetisch dipoolmoment en wordt aldus beschreven bij middel van betrekking 2.43. Daarbij valt op dat enkel de x' -en y' -componenten van de lokale magnetische veldverstoringen hiervoor verantwoordelijk zijn. De spin-spinrelaxatie (T2) vindt plaats in het transversale $X'Y'$ -vlak. Dit proces wordt dus beschreven bij middel van vergelijkingen 2.41 en 2.42. Hierbij zijn lokale magnetische veldverstoringen in zowel de x' -, y' - als z' -richting betrokken. Aangezien de z' -as (in het roterend referentiestelsel) samenvalt met de z -as (in het laboratoriumreferentiestelsel) volgt hieruit dat T1 niet beïnvloed wordt door lokale magnetische veldverstoringen met lage frequenties. Aangezien bij de T2-relaxatie wel lokale magnetische veldverstoringen in de z -richting een invloed hebben zal T2 wel beïnvloed worden bij lage frequenties (dus hoge τ_c). Een minimum wordt gevonden in T1 als de lokale magnetische veldverstoringen plaatsgrijpen aan een frequentie die overeenkomt met de Larmorfrequentie. In de uitdrukkingen 2.38 wordt dit vertaald door de aanwezigheid van de 0^e orde spectrale densiteitsfunctie in de uitdrukking van R2 en de afwezigheid van die term in de uitdrukking voor R1.

In een gel of in dierlijk weefsel wijkt de beweging van watermoleculen af van het hierboven vooropgesteld isotroop gedrag (zie Figuur 2.12). In dergelijke media komen naast water immers ook proteïnen of polymeren voor. Deze macromoleculen bezitten naast waterstof ook elektronegatieve atomen zoals stikstof of zuurstof. Waterstofbruggen worden nu gevormd tussen het waterstofatoom van watermoleculen en de elektronegatieve atomen van de macromoleculen enerzijds en tussen het zuurstofatoom van de watermoleculen en de waterstofatomen van de macromoleculen. Ten gevolge van die waterstofbruggen worden de watermoleculen sterk gelimiteerd in hun beweging. In figuur 2.14 zijn de bewegingsmogelijkheden weergegeven. De bindingsmogelijkheden beperken zich natuurlijk niet tot deze weergegeven in figuur 2.14. Het laat ons echter wel toe om in te zien dat de waterstofbruggen tussen water en macromoleculen tot gevolg hebben dat de beweging samengesteld is uit een trage component en een vlugge component, respectievelijk τ_{traag} en τ_{vlug} genoemd.



Figuur 2.14: Waterstofbruggen vertragen de beweging van de watermoleculen in vrij water (a), door de aanwezigheid van een hydrofoob oppervlak (b), door waterstofbruggen met elektronegatieve en elektropositieve atomen op de macromolecule (c).

Hierdoor wordt de autocorrelatiefunctie niet langer beschreven aan de hand van vergelijking 2.36 maar wordt deze [48]:

$$G^{(q)}(\tau) = k_q(Ae^{-\tau/\tau_{traag}} + Be^{-\tau/\tau_1} + Ce^{-\tau/\tau_2}) \quad (2.44)$$

met τ_1 en τ_2 gewogen lineaire combinaties van de trage en vlugge correlatietijden.

$$\begin{aligned} \tau_1^{-1} &= \tau_{vlug}^{-1} + \tau_{traag}^{-1} \\ \tau_2^{-1} &= 4\tau_{vlug}^{-1} + \tau_{traag}^{-1} \end{aligned}$$

en de voorconstanten zijn: $k_0 = 4/5$, $k_1 = 2/15$ en $k_2 = 8/15$.

De relaxatiesnelheden worden dan:

$$R1 = \frac{1}{T1} = \frac{3}{10} \frac{\gamma^4 \hbar^2 \mu_0^2}{16\pi^2 r^6} (A\mathbf{D}_1(\tau_{traag}) + B\mathbf{D}_1(\tau_1) + C\mathbf{D}_1(\tau_2))$$

(2.45)

$$R2 = \frac{1}{T2} = \frac{3}{20} \frac{\gamma^4 \hbar^2 \mu_0^2}{16\pi^2 r^6} (A\mathbf{D}_2(\tau_{\text{traag}}) + B\mathbf{D}_2(\tau_1) + C\mathbf{D}_2(\tau_2))$$

met

$$\mathbf{D}_1(\tau) = \frac{\tau}{1 + \tau^2 \omega_0^2} + \frac{4\tau}{1 + 4\tau^2 \omega_0^2}$$

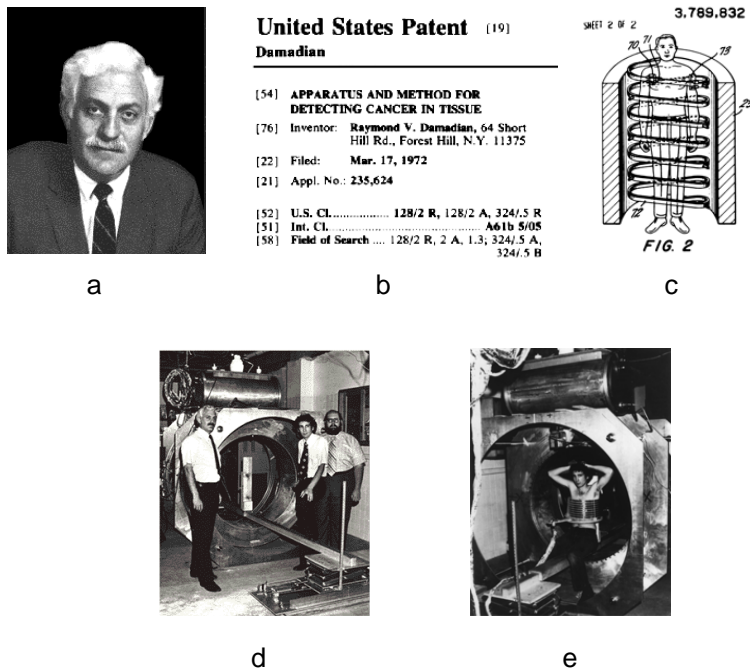
$$\mathbf{D}_2(\tau) = 3\tau + \frac{5\tau}{1 + \tau^2 \omega_0^2} + \frac{2\tau}{1 + 4\tau^2 \omega_0^2}$$

2.2.8 Van signaal tot beeld

‘... When I first began developing the MR scanner in 1970, I would meet new people and they would ask, “What is it that you do?” After explaining that I was working on a new instrument that would someday scan the entire body non-invasively, hunt down cancer deposits and provide scans of all the body’s organs using radio signals and magnets, they would commonly respond by saying, “Yeah, sure.”

Well it’s 22 years later, there are approximately 4000 MR scanners installed worldwide and it has become a multibillion-dollar industry and a world-famous technology. I still meet new people and they still ask me what it is that I do. Now I tell them that I invented the MR scanner. They still say, “Yeah, sure”—and one chap added, “And my uncle’s President of the United States.” ...’

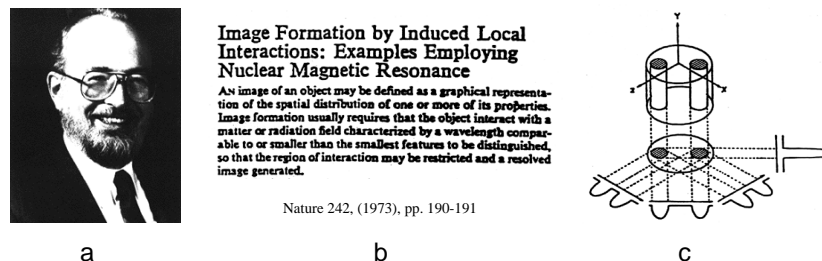
Raymond V. Damadian, in 1992.



Figuur 2.15: Raymond V. Damadian (a) bouwde de eerste scanner (b-e) met dewelke een MR-siginaal opgevangen kon worden in vivo.

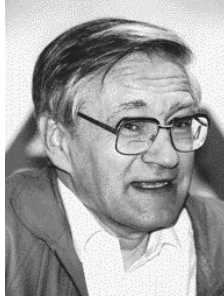
Ondanks de ontdekking van het NMR-fenomeen in 1939 duurde het echter tot 1971 vooraleer de techniek aangewend werd met het oog op het onderscheiden van menselijk weefsel (en dan vooral tumorweefsel van gezond weefsel) [49]. Het was Raymond V. Damadian die de eerste scanner bouwde. Deze scanner was echter enkel in staat een MR-sigitaal op te vangen in één voxel doordat de resonantieconditie enkel voldaan was in een focus van de magneet. De scanner was dus enkel in staat om een volledig beeld te reconstrueren door de patiënt in het magneetveld te verplaatsen.

Het was Paul C. Lauterbur die in 1972 de techniek van terugprojectie (die reeds gebruikt werd bij de CT scanner) aanwendde om een beeld te reconstrueren [50]. Hij maakte hierbij gebruik van een roterende magnetische veldgradiënt en een frequentiedecodering van het ontvangen MR-sigitaal. Een verbetering aan deze techniek werd aangebracht door Peter Mansfield in 1974 [51]. Hij voerde een snedeselectie in met behulp van een magnetische veldgradiënt die werd aangelegd op het moment van de excitatie en loodrecht t.o.v. de andere gradiënten.



Figuur 2.16: Paul Lauterbur (a) beschreef een terugprojectiereconstructiemethode om met behulp van MR-signalen een beeld te reconstrueren (b-c).

De beeldvormingsmethode zoals die momenteel in nagenoeg alle beeldvormingssequenties wordt aangewend, werd ontwikkeld door Kumar en Ernst. Hij verliet het pad van de terugprojectie en opteerde voor een tweedimensionale Fourier-transformatie die digitaal heel vlug kan uitgevoerd worden d.m.v. het zogenaamd 'Fast Fourier Transform'- of FFT-algoritme [52]. Hierbij wordt gebruikt gemaakt van 3 magnetische gradiënten die kunnen geschakeld worden in drie orthogonale richtingen.



a

NMR Fourier Zeugmatography

ANIL KUMAR, DIETER WELTI, AND RICHARD R. ERNST

*Laboratorium für Physikalische Chemie, Eidgenössische Technische Hochschule,
8006 Zürich, Switzerland*

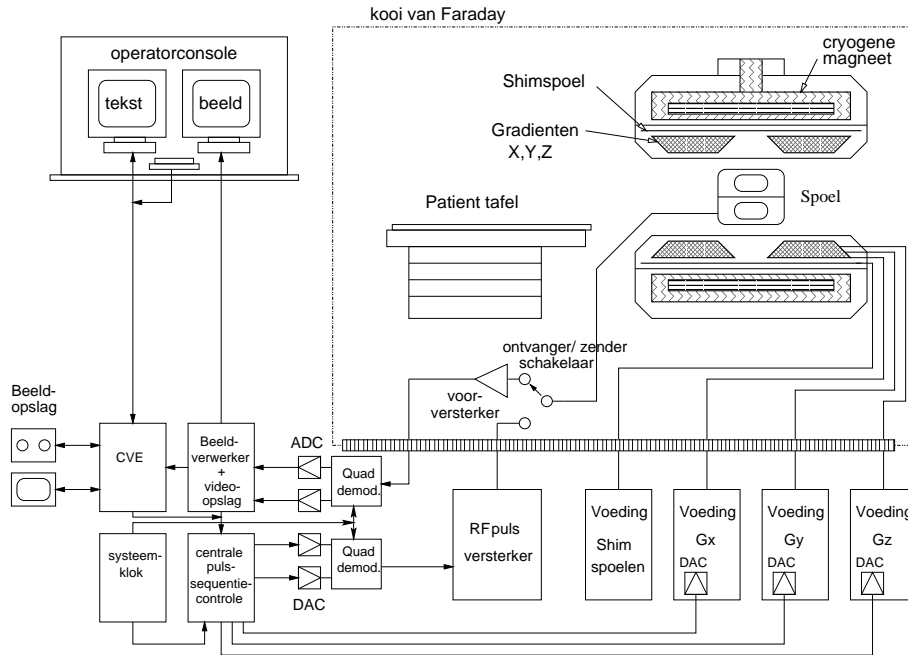
Received August 2, 1974

A new technique of forming two- or three-dimensional images of a macroscopic sample by means of NMR is described. It is based on the application of a sequence of pulsed magnetic field gradients during a series of free induction decays. The image formation can be achieved by a straightforward two- or three-dimensional Fourier transformation. The method has the advantage of high sensitivity combined with experimental and computational simplicity.

b

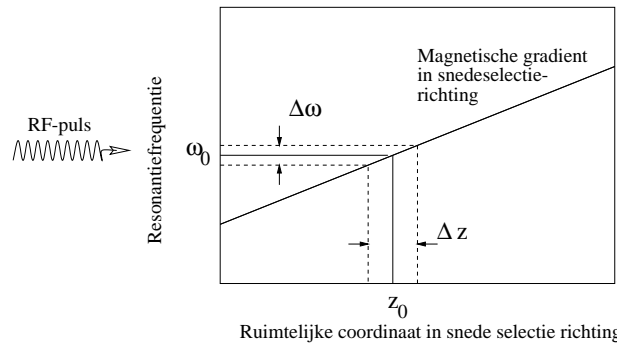
Figuur 2.17: Richard R. Ernst (a) ontwikkelde een methode om beelden te reconstrueren a.h.v. een tweedimensionale Fourier-transformatie (b).

Om tot een beeld te komen zijn naast het extern magnetisch veld, het aangelegde RF-veld (dat de resulterende magnetisatie wegdraait van de richting evenwijdig met het extern magnetisch veld) ook nog een aantal magnetische gradiënten nodig (zie figuur [2.18](#)).



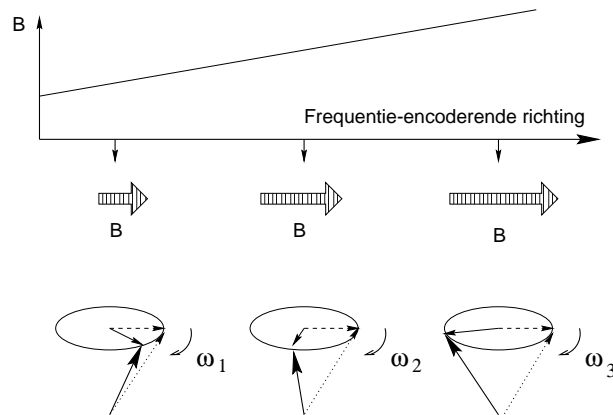
Figuur 2.18: Principeschema van een MR-scanner. De scannertunnel waarin de patiënt wordt geschoven is omgeven door een supergeleidende magneet (hier getekend in dwarsdoorsnede), shimspoelen voor het homogeniseren van het hoofdmagnetisch veld, gradiëntspoelen (X,Y,Z) en een RF-spool. De spool doet dienst als zowel zender als ontvanger. Een elektronische schakelaar zorgt op de gepaste ogenblikken voor de aansluiting van de spool op het zend- en ontvangst-circuit. De scanruimte is omgeven door een ijzeren kooi van Faraday om te vermijden dat radiofrequente golven van buitenaf zouden interfereren met de MR-signalen. Het ontvangen signaal wordt eerst van de draaggolf ontdaan en vervolgens naar een digitaal signaal omgezet bij middel van een analoog-naar-digitaalconvector (ADC). Dit signaal wordt in een matrix bijgehouden waarna het Fourier-getransformeerd wordt tot een MR-beeld. De RF-puls wordt samengesteld uit een envelope en een draaggolf. De vorm van de envelope en de gradiëntstromen worden aanvankelijk digitaal samengesteld waarna ze geconverteerd worden tot een analoog signaal alvorens naar de RF-spool en gradiëntspoelen gestuurd te worden. De opeenvolging van RF-pulsen en gradiënten kan door de gebruiker ingegeven worden via een speciaal hiervoor ontwikkelde programeertaal 'PARAMeter GENERator (PARGEN)'.

Een snede wordt geselecteerd door in de richting loodrecht op de snede een magnetische gradiënt aan te leggen terwijl de RF-puls gegeven wordt. Op die manier worden enkel de spins waarvan de Larmorfrequentie overeenkomt met de frequentieband van de RF-puls in resonantie gebracht (zie Figuur 2.19).



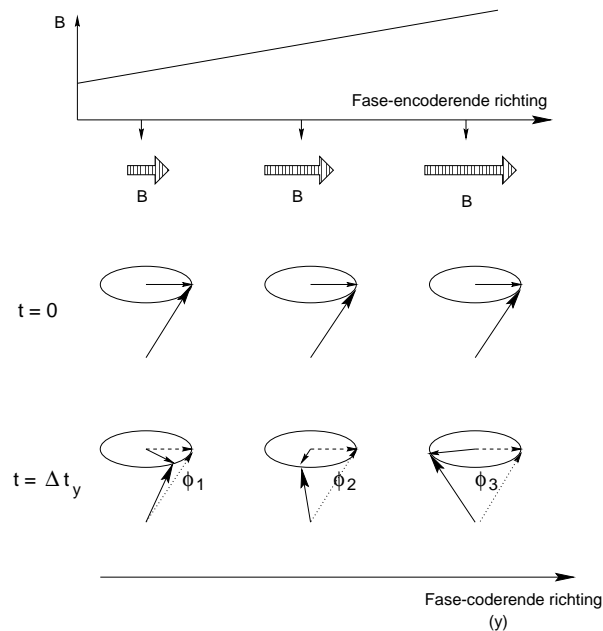
Figuur 2.19: De snedeselectie bij middel van een snedeselectieve RF-puls met bandbreedte $\Delta\omega$ tijdens de excitatie

Door tijdens de uitlezing een frequentiecoderende gradiënt aan te leggen, zal het signaal afhankelijk van de positie in deze gradiënt, een andere frequentie verkrijgen (zie Figuur 2.20).



Figuur 2.20: Frequentiecodering

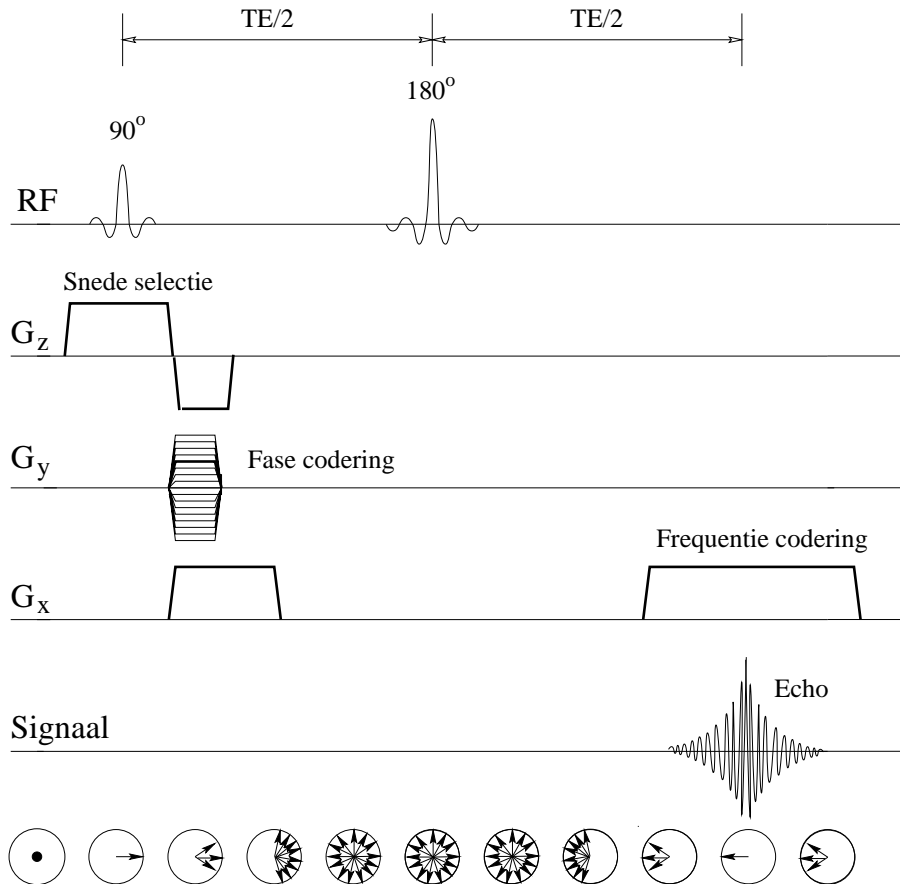
Door een fasecoderende gradiënt aan te leggen krijgen alle spins in de richting van die gradiënt na een tijd Δt_{fase} een bijkomende faseverdraaiing in die richting (zie Figuur 2.21).



Figuur 2.21: Fasecodering: Door het aanleggen van een gradiënt gedurende een zeker tijdstip (Δt_{fase}) krijgt de transversale component van het magnetisch dipoolmoment een bijkomende verdraaiing die afhankelijk is van de plaats van de geëxciteerde protonen.

In de ontvangerspoel wordt een signaal opgewekt dat afkomstig is van kernen die behoren tot de snede die aanvankelijk geselecteerd werd d.m.v. de snedeselecterende gradiënt. Het signaal is opgebouwd uit verschillende harmonischen veroorzaakt door de aanwezigheid van de frequentie encoderende gradiënt. Het signaal is geattenuëerd door een defasering van de momenten afhankelijk van de sterkte van de fasegradiënt. Voor de reconstructie van een compleet beeld moet een dergelijke opeenvolging van gradiënten en RF-pulsen gebeuren met licht gewijzigde fase-gradiëntsterkte. Het aantal cycli dat een sequentie herhaald wordt met verschillende fasegradiënt-sterkte is medebepalend voor de resolutie in die richting.

Een typische en veel gebruikte MR-sequentie is de spin-echosequentie zoals geschetst in figuur 2.22.



Figuur 2.22: Opeenvolging van RF-pulsen en gradiënten in één cyclus van een spin-echosequentie. Na een zekere wachttijd wordt dit pulsschema herhaald maar met een andere fasegradiënt-sterkte

Hoe met behulp van een spin-echosequentie een R2-map bekomen wordt en welke problemen daarbij komen kijken, wordt in hoofdstuk 4 behandeld.

Naast deze spin-echosequentie werden tal van andere sequenties ontwikkeld om aan bepaalde noden tegemoet te komen. Zo werd tot op heden veel

onderzoek gedaan naar:

- Sequenties die in staat zijn om binnen een veel kortere tijdsperiode tot een beeld te komen (turbo-SE, turbo-FLASH, GRASS, FISP, PSIF, RARE, EPI, ...) [53, 54].
- Sequenties voor het meten van de moleculaire zelf-diffusiecoëfficiënt van de watermoleculen [55, 56, 57].
- Sequenties voor het maken van functionele beelden aangaande hersenactiviteit [58].
- Sequenties voor het in beeld brengen van arteriën en venen (MR-angiografie).
- Sequenties voor het in beeld brengen van metabolische processen (Chemical Shift Imaging) [59].
- Sequenties voor het bepalen van specifieke parameters die aan de basis liggen van beeldvormingsartefacten (zoals susceptibiliteit, wervelstromen, chemische verschuiving, magnetische veldinhomogeniteiten, ...) (zie paragraaf 4.3 in dit proefschrift).
- Sequenties voor het opmeten van temperatuursdistributies [60, 61, 62, 63].
- Sequenties voor het maken van beelden met nieuwe contrastmechanismen zoals magnetisatie transfer (MT) [64] en $T1\rho$ contrast met behulp van spin-locking [65].

2.3 Chemie van Fricke-geldosimetrie en monomeer-polymeergeldosimetrie

De twee 3D-dosimeters die we construeerden zijn opgebouwd uit een gelmatrix, een stralingsgevoelige component en overwegend water. Als ioniserende straling op de gels invalt treden een aantal stralingsgeïnduceerde reacties op. Verschillende hoog-reactieve radicalen worden gevormd. Deze radicalen gaan vervolgens een reeks kettingreacties aan. Aangezien in beide gels de watermoleculen in overmaat aanwezig zijn en tevens de kleinste aanwezige moleculen zijn in de gels zullen het dan ook de radicalaire en ionaire deelfragmenten van watermoleculen zijn die de stralingsgeïnduceerde reacties op gang brengen [66]. De reactiekinetiek wordt in beide gevallen beschreven door een serie kettingreacties:

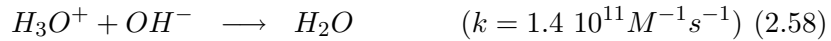
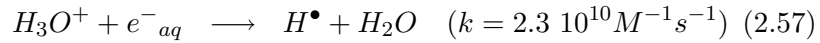
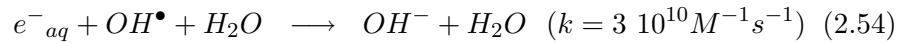
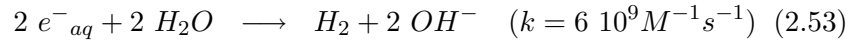
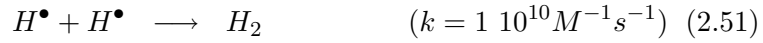
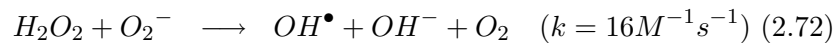
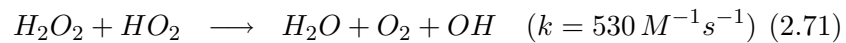
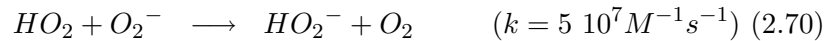
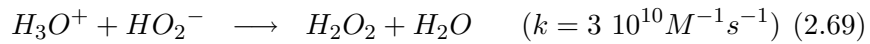
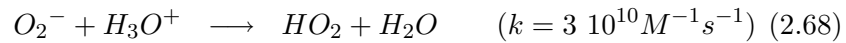
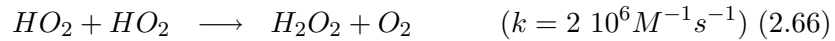
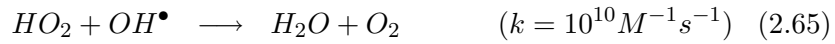
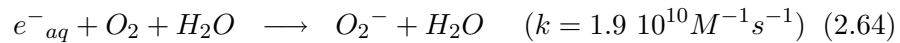
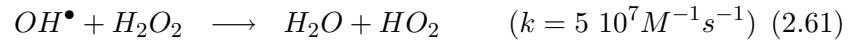
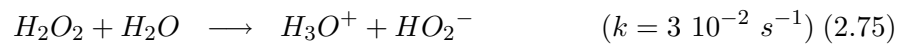
2.3.1 Stralingsgeïnduceerde reacties in een waterig medium

Als hoog-energetische fotonen op een waterig medium invallen treden een reeks ionizaties en excitaties op langsheen het pad van elektronen en fotonen in een omtrek van een tiental Angstrom. Deze pre-thermale gebeurtenissen treden op in een tijdschaal in de grootteorde van 10^{-15} s - 10^{-14} s. Het observeren van deze reacties wordt gelimiteerd door intrinsieke onwaarschijnlijkheden en is tot op heden het resultaat van theoretische afleidingen en speculaties.

Pre-thermale gebeurtenissen:



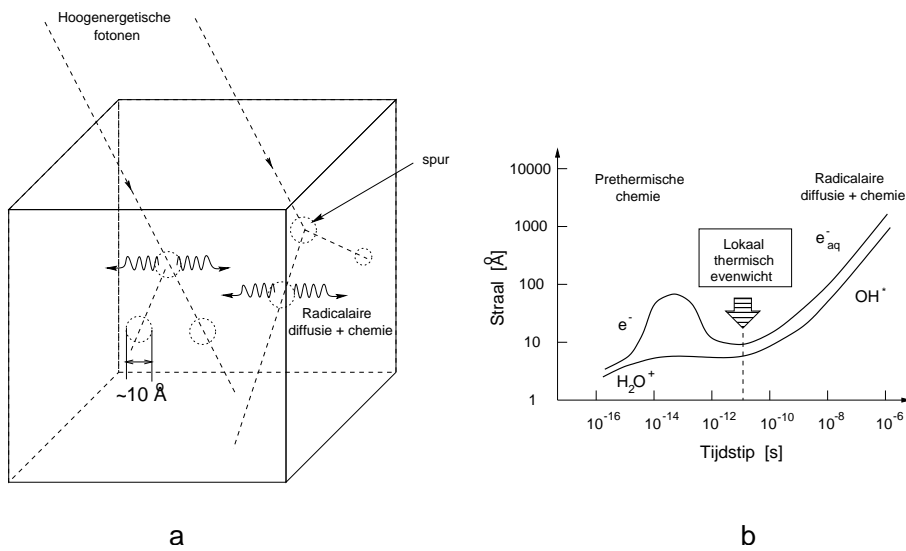
Na het bereiken van een lokaal thermisch evenwicht reageren de reactieve deeltjes uit de pre-thermale fase met elkaar. Ondertussen treedt tevens diffusie van alle reactieproducten op. De reactieproducten gaan op hun beurt een reeks kettingreacties aan. De actieradius van het pad wordt groter (zie Figuur 2.23).

Radicalaire diffusie en reacties:*A. Recombinatie van primaire radicalen**B. Andere reacties met radicalen**C. Dissociatiereacties*

De concentratie van elke component op elk moment en op elke plaats wordt beschreven bij middel van de transportvergelijking:

$$\frac{\partial c_i(\bar{r}, t)}{\partial t} = D_i \nabla^2 c_i(\bar{r}, t) + \left(\frac{dc_i(\bar{r}, t)}{dt} \right)_{chem} \quad i = 1, \dots, 12 \quad (2.76)$$

met $c_i(\bar{r}, t)$ de concentratie van component i op de plaats \bar{r} en tijdstip t , D_i is de diffusiecoëfficiënt van de component i . De tweede term in vergelijking 2.76 wordt bekomen door de chemische vergelijkingen uit te schrijven in hun differentiaalvorm.



Figuur 2.23: Model van tijdsafhankelijke en plaatsafhankelijke reactiekinetiek in een waterig medium

In figuur 2.23(b) is de tijdsevolutie van het deeltjesfront weergegeven. Het dient opgemerkt dat dit geen natuurgetrouwe weergave is van de werkelijkheid aangezien in 1 'spur' slechts een tiental deeltjes voorkomen en dus moeilijk over een plaats- en tijdsafhankelijke concentratie kan worden gesproken. De grootheid $c_i(\bar{r}, t)$ moet aldus gezien worden als een statistische waarschijnlijkheid om een deeltje op die plaats (\bar{r}) en op dat welbepaald tijdstip (t) terug te vinden. Aangezien er ontelbaar veel 'spurs' optreden bij een bestraling, wordt de eindconcentratie op macroscopische schaal goed beschreven door de verschillende interacties te beschouwen binnen dit waarschijnlijkheidsmodel.

Volgens de betrekking van Einstein [67] geldt dat de gemiddelde kwadratische verplaatsing beschreven wordt door de betrekking:

$$\overline{x^2} = 2Dt \quad (2.77)$$

De gemiddelde diffusiecoëfficiënt van de reactieve deeltjes komt ongeveer overeen met $4 \cdot 10^{-9} m^2 s^{-1}$ [68]. Na een tijdspanne nodig om een lokaal thermisch evenwicht te bereiken ($10^{-11} s$) heeft het deeltjesfront zich uitgebreid tot een theoretische radius van 2.8 \AA (een afstand die klein is t.o.v de intermoleculaire afstand van solventen in de oplossing. Na $10^{-6} s$ heeft het deeltjesfront zich uitgebreid met 900 \AA . Hieruit blijkt dus dat reacties met solventen overwegend optreden nadat een lokaal thermisch evenwicht bereikt werd.

2.3.2 Fricke-dosimetrie

Fricke-geldosimetrie is gebaseerd op de conventionele Fricke-dosimetrietechniek die gebruik maakt van oplossingen ijzer(II)sulfaat in een met zwavelzuur aangereikte oplossing. In deze laatstgenoemde methode wordt de stralingsdosis bepaald in een volume vloeistof bij middel van UV spectrometrie met behulp waarvan de fractie Fe^{2+} van Fe^{3+} volumetrisch te scheiden is. Deze methode werd lichtelijk gewijzigd in het geval van Fricke-geldosimetrie. Hierbij werd aan het mengsel een kleine hoeveelheid gelerende polysacchariden toegevoegd om het latente beeld in de Fricke-oplossing vast te leggen [69].

Om het latente beeld vast te leggen wordt gesteund op de fysico-chemische verandering die optreedt bij de oxidatie van Fe^{2+} tot Fe^{3+} . Deze wijziging resulteert immers in een verandering van het paramagnetisch moment van het ijzeratoom. Deze wijziging in paramagnetisch moment resulteert op haar beurt in een wijziging van de spin-roosterrelaxatiesnelheid, vermits de T1-relaxatie bepaald wordt door het frequentiespectrum van de tijdsafhankelijke magnetische velden. De T1-relaxatietijd in een oplossing waarin paramagnetische ionen aanwezig zijn, wordt gegeven door de volgende betrekking met drie bijdragen:

$$\frac{1}{T1} = \frac{1}{T1_w} + \frac{1}{T1_p} + O_i \quad (2.78)$$

met: $\frac{1}{T1_w}$ = bijdrage van puur water.

$\frac{1}{T1_p}$ = bijdrage van de hydratatiesfeer rond het paramagnetisch centrum.

O_i = tweede-orde bijdragen van de watermoleculen net buiten de hydratatiesfeer.

De bijdrage aan de relaxatiesnelheid ten gevolge van de moleculen in de hydratiesfeer rond het paramagnetisch centrum vertoont binnen ons werkingsgebied (magnetisch veld en ionenconcentratie) een lineaire correlatie met de ionenconcentratie:

$$\frac{1}{T1} = \frac{1}{T1_w} + R_x N. \quad (2.79)$$

In een agarose-gel wordt de relaxatiesnelheid, $R1$, uiteindelijk gegeven door:

$$R1 = R1_A + (1 - f)NR_{Fe^{2+}} + fNR_{Fe^{2+}} \quad (2.80)$$

met f = de fractie van omgezet Fe^{2+}

Zo blijkt dat de relaxatiesnelheid uiteindelijk lineair evenredig is met de geabsorbeerde dosis. Voor een meer uitgediepte behandeling van de spin-roosterrelaxatiesnelheid, $R1$, verwijs ik graag naar de thesis van L.E. Olson [69, 70]. Ook de spin-spinrelaxatietijd is beïnvloed door de oxidatie van de ijzer(II)-ionen [71].

Een aantal onderzoeksgroepen hebben de Fricke-gel aangewend voor driedimensionale dosisbepaling bij chirurgische gammabehandelingen [72], voor brachytherapie [73], voor superficiële X-stralen bundels [74] en in driedimensionale conforme radiotherapie [75].

Om bij bestraling een visuele kleurverandering in de Fricke-gels te bewerkstelligen, kan men xylenoloranje toevoegen. Xylenoloranje is een elektrochemische indicator voor metaalionen. Xylenoloranje slaat om van oranje naar violet als Fe^{3+} -ionen gevormd worden. Voor kleine dosissen is het verband tussen de optische absorptie en de stralingsdosis voor licht met een golflengte van 550 nm lineair [76].

Een groot probleem dat tevens door de verschillende groepen beaamd wordt, is het optreden van diffusie [72, 73, 74, 75, 77]. Om de diffusie van de ijzerionen te kunnen bepalen maakten we beelden van een gel waarop een vierkantig stralingsveld werd gegeven. Op die manier vertrokken we aldus van een vierkantige distributie van Fe^{3+} -ionen.

Om het diffusieproces van de Fe^{3+} -ionen te kunnen volgen, werden R2-beelden gemaakt met tussenpozen van 90 minuten. Een methode om de diffusiecoëfficiënt te bepalen wordt beschreven door Balcom [78]. Hierbij wordt een unidimensionaal diffusiemodel aangenomen. In deze studie werd

echter een tweedimensionale simulatie ontwikkeld, steunend op de respons van een "point spread function (PSF)" na respons op de diffusievergelijking:

$$\frac{\partial C(x, y, t)}{\partial t} = D_{Fe^{3+}} \nabla^2 C(x, y, t) \quad (2.81)$$

met: $C(x, y, t)$ = de concentratie aan Fe^{3+} op de positie (x,y) en op het tijdstip t.
 $D_{Fe^{3+}}$ = de diffusieconstante van Fe^{3+} .

De respons op de "point spread functie (PSF)" heeft de gaussiaanse vorm:

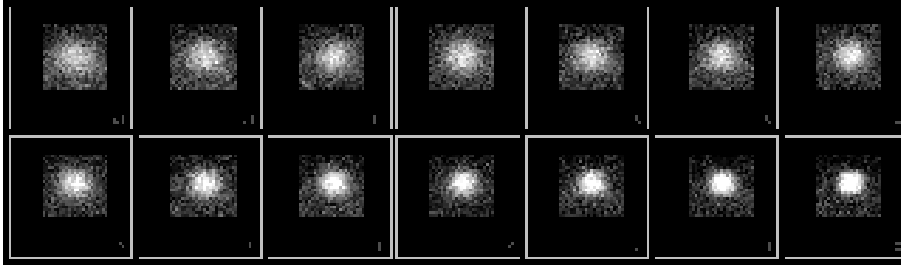
$$\Gamma(x, y, t) = \frac{1}{4\pi D_{Fe^{3+}} t} \exp\left(\frac{-(x^2 + y^2)}{4D_{Fe^{3+}} t}\right). \quad (2.82)$$

De totale respons op een willekeurige verdeling wordt gegeven door de convolutie van de respons van de PSF en de initiële distributie of:

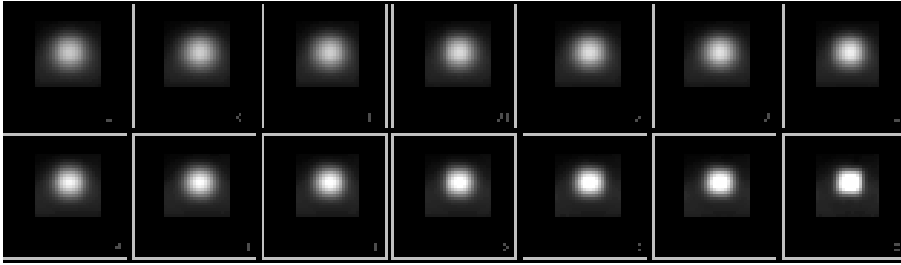
$$C(x, y, t) = \Gamma(x, y, t) * C(x, y, 0). \quad (2.83)$$

In de programmatuur werd gebruik gemaakt van een tweedimensionale FFT en diens inverse om de convolutie uit te voeren volgens:

$$C(x, y, t) = \mathcal{F}(\mathcal{F}^{-1}(\Gamma(x, y))\mathcal{F}^{-1}(C(x, y, 0))). \quad (2.84)$$



Figuur 2.24: R2-beelden opgenomen op verschillende tijdstippen met een tussentijd van 90 minuten

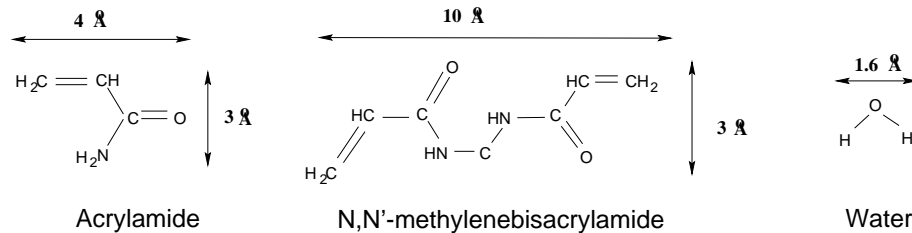


Figuur 2.25: De corresponderende numeriek gesimuleerde beelden met een tussentijd van 90 minuten

De aldus bekomen simulatiebeelden werden vergeleken met de opgenomen beeldenset, R1-beelden. Op die manier kon een diffusiecoëfficiënt voor de ijzer(III)-ionen worden afgeleid. We kwamen hiervoor: $D_{Fe^{3+}} = 530 \cdot 10^{-12} m^2/s$ wat in overeenstemming is met resultaten bekomen door andere onderzoeksgroepen [77].

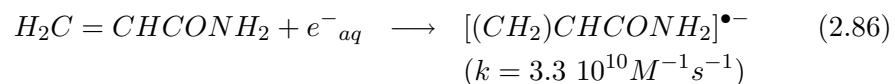
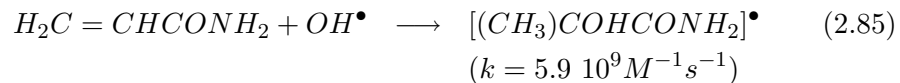
2.3.3 Monomeer-polymeergeldosimetrie

Het basismechanisme van de monomeer-polymeergeldosimetrie is de polymerisatiereactie van monomeren bij bestraling.

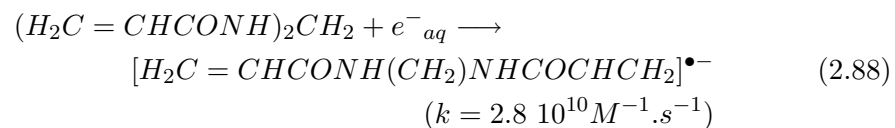
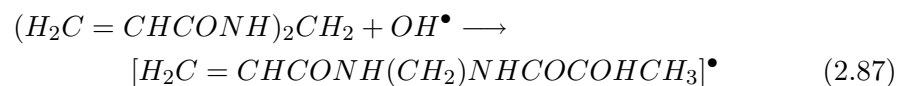


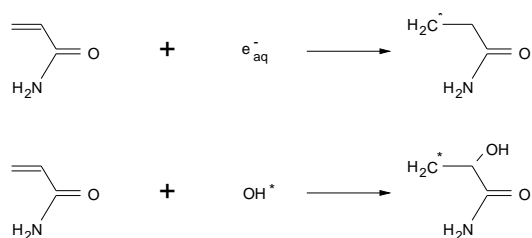
Figuur 2.26: De protagonisten van de monomeer-polymeergel: Acrylamide en N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide.

We zagen reeds dat bij bestraling in een waterig milieu radicalen en andere reactieve deeltjes gevormd worden, voornamelijk het gehydrateerd elektron, e^-_{aq} en het hydroxyl-radicaal, OH^* . De reactieve deeltjes zullen binden met de dubbele binding van de acrylamide waardoor een acrylamide-radicaal gevormd wordt. [79]

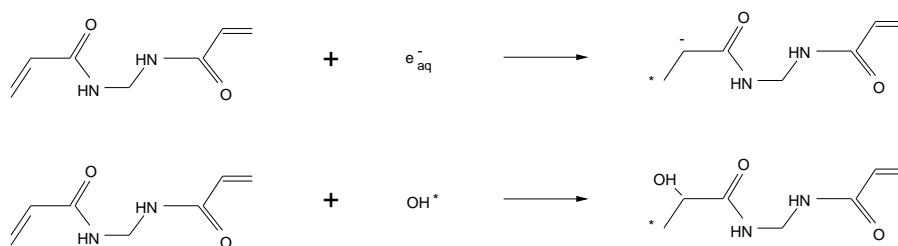


Dit is het begin van een stel propagatiereacties die resulteren in de reactie van een acrylamide-molekuul met de tot dan toe gevormde polyacrylamide. Wanneer enkel acrylamide in de oplossing aanwezig zou zijn, dan zouden enkel lineair niet-vertakte polymeermolekulen ontstaan. Door toevoegen van het cross-linker monomeer, N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide ontstaan sterke vertakkingen tussen de acrylamide-monomeren (zie Figuur 2.27) [80].





Acrylamide

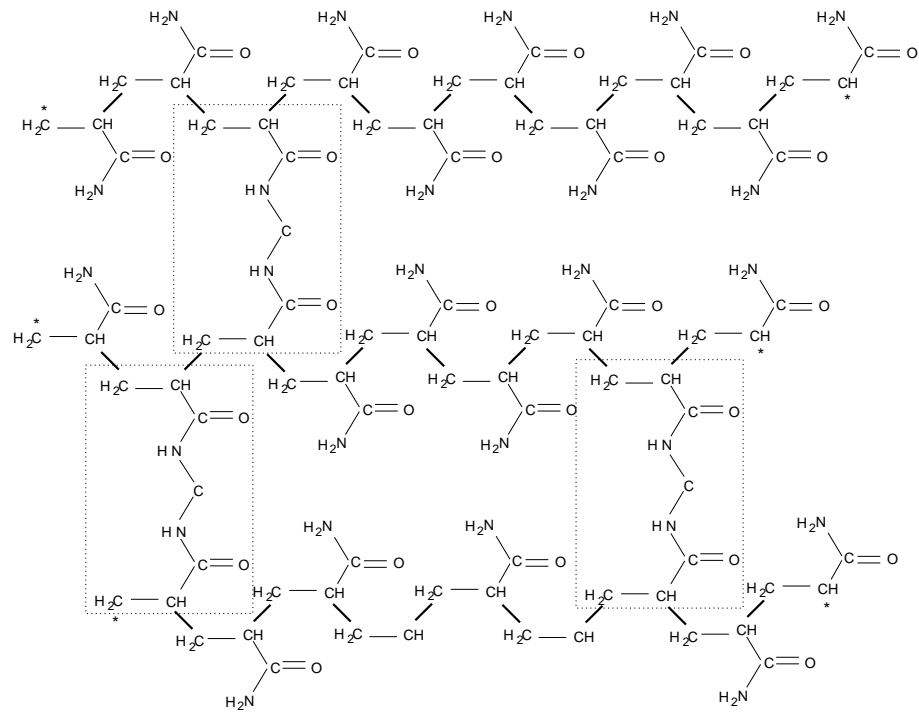


N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide

Figuur 2.27: De reactie van acrylamide en N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide met het gehydrateerd elektron en met het hydroxyl-radicaal geeft aanleiding tot de vorming van een monomeer-radicaal.

De polymeertakken zijn zo vernet dat sferische macro-moleculaire structuren ontstaan (zie Figuur 2.28).

In de BANG-dosimeter gel zijn de monomeren opgelost in een gelatinegel. Dit heeft tot gevolg dat de sferische polymeerstructuren gelokaliseerd blijven op de plaats van hun ontstaan. Het aantal sfeertjes is evenredig met de stralingsdosis. De relaxatiesnelheid, $R2$, wordt beïnvloed door de rotatiecorrelatietijd, τ_c en deze wordt op zijn beurt beïnvloed door de mate waarin macro-moleculaire structuren in het medium aanwezig zijn. Hieruit volgt dat een andere stralingsdosis een andere relaxatiesnelheid met zich mee brengt. Er lijkt een lineair verband te bestaan tussen de stralingsdosis en de spin-spinrelaxatiesnelheid. Op het verband tussen de bestraling en de mate van polymerisatie komen we in het volgende hoofdstuk terug. Op het verband tussen de polymerisatie en de relaxatiesnelheid wordt nader ingegaan in hoofdstuk 4.



Figuur 2.28: Bij bestraling kitten monomeren aan elkaar tot macromoleculaire polymernetwerken. De omlijnde gebieden zijn molecuulstukken afkomstig van het crosslinker-monomeer N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide

Hoofdstuk 3

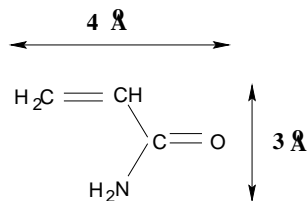
De monomeer-polymeergel: Aanmaak en eigenschappen

3.1 De aanmaak van BANG-gel

3.1.1 Samenstelling

De functionele bestanddelen van de monomeer-polymeergel zijn:

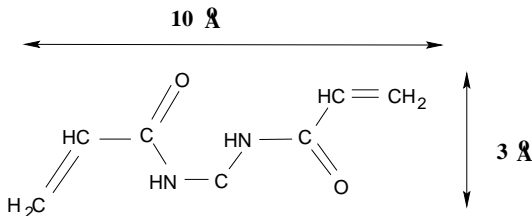
- Het monomeer **Acrylamide**: 3(m/m)%
Acrylamide is een sterk wateroplosbaar (hydrofiel) monomeer met een dubbele binding tussen twee koolstofatomen die gelegen zijn aan het uiteinde van de molecule.



Figuur 3.1: Acrylamide

Uitgaande van het moleculair gewicht ($M_w = 71.08 \text{ g/mol}$) kunnen we de gemiddelde radiale afstand tussen de Acrylamide moleculen in de oplossing bepalen. We bekommen aldus: 19.6 \AA .

- Het crosslinker monomeer **N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide**:
3(m/m)%
N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide is minder sterk oplosbaar in water. Het is een symmetrische molecule en bezit twee dubbele bindingen elk aan één uiteinde van de molecule.

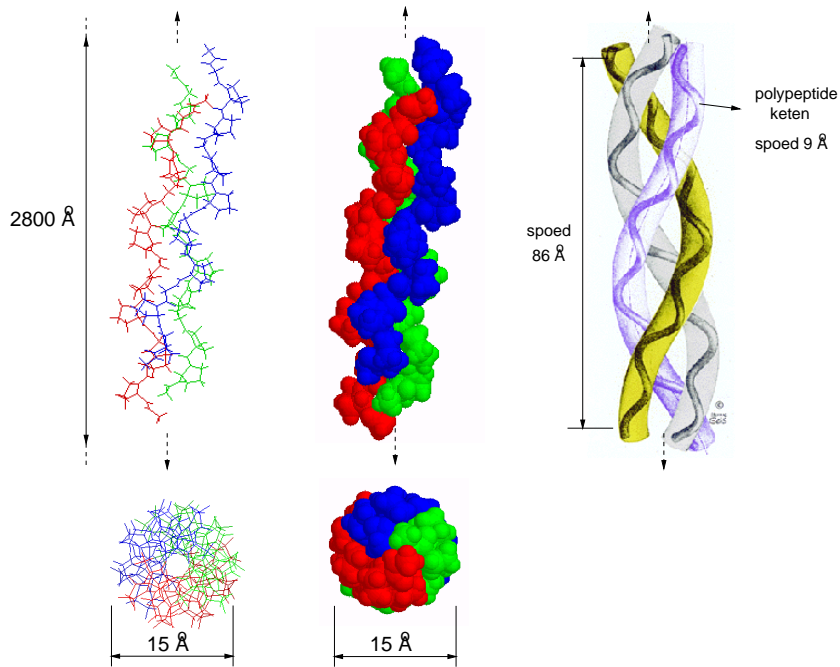


Figuur 3.2: N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide

Op analoge wijze ($M_w = 154.2$ g/mol) bekommen we voor de gemiddelde radiale afstand tussen de N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide moleculen: 25.4 Å.

- **Gelatine**: 6(m/m)%
Om de polymeerclusters plaatsbestendig te houden wordt gebruik gemaakt van een gelnetwerk. Dit netwerk wordt opgebouwd bij middel van een gelatinematrix. Gelatine is een amino-zuur peptide-keten. Andere gelvormende substanties werden eveneens uitgetest (pectine, alginaten, caroube). Toch bleek gelatine de beste eigenschappen te bezitten met betrekking tot onze toepassing. De andere gelvormende substanties waren minder geschikt omwille van uiteenlopende redenen:
 - De meeste polysachariden-gels hebben een hogere R2-waarde wat de signaal-ruis verhouding in de R2-beelden verkleint.
 - Bij de polysachariden-gels is een grotere bereidingstemperatuur vereist. Dit is nadelig gebleken omdat bij hogere temperaturen de monomeren spontaan thermisch kunnen polymeriseren.
 - Het bleek tevens moeilijk om homogene polysachariden-gels te bekomen.

Gelatine wordt industrieel bekomen door gedeeltelijke hydrolyse van collageen uit dierlijk huidweefsel. Collageen is een driedimensionaal macromoleculair netwerk (quaternaire structuur) samengesteld uit tropocollageen. Tropocollageen bestaat uit drie polypeptide-ketens die



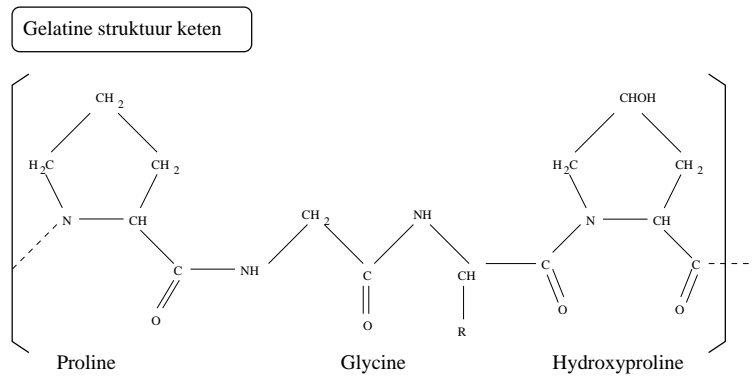
Figuur 3.3: Tropocollageen opgebouwd uit drie linksdraaiende polypeptideketens (secundaire structuren) die samen rechtshandig zijn opgewikkeld (tertiaire structuur)

spiraalsgewijs een driedubbele helix vormen met een spoed van 86 \AA (tertiaire structuur). De polypeptide-ketens zelf vormen linksdraaiende spiralen met een spoed van ongeveer 9 \AA (secundaire structuur).

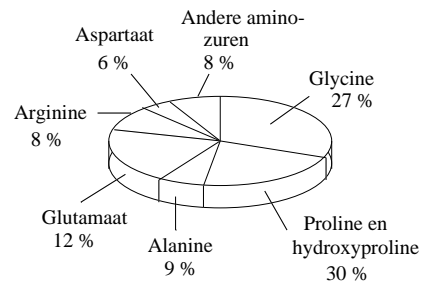
Elke polypeptide-keten is een aaneenschakeling van 1000 aminozuren geselecteerd uit slechts 18 verschillende (primaire keten).

Gelatine is opgebouwd uit alle humane aminozuren met uitzondering van tryptofaan. De belangrijkste zijn: Glycine (27%), Proline (16%), Hydroxyproline (14%), Glutaminezuur (12%), Alanine (9%), Arginine (8%) en Aspartaanzuur (6 %).

Het moleculair gewicht van gelatine bedraagt 10 000 tot 1 000 000 Dalton. Gelatine wordt frequent gebruikt in de voedings-, farmaceutische en fotografische industrie [81].



Gelatine
amino-zuur
opbouw



Figuur 3.4: De moleculaire samenstelling van een peptide-keten (primaire structuur) in collageen

De classificatie van gelatine gebeurt:

– *Op basis van de gelsterkte:*

1. G klasse gelatine: hoge gelsterkte
2. F klasse gelatine: lage gelsterkte

Meetmethode: De gelsterkte wordt weergegeven bij middel van de bloomfactor. De bloomfactor is de kracht om een gestandaardiseerde piston in een gel te duwen.

– *Op basis van het amfotere karakter = iso-elektrisch punt:*

1. Type A: $pH_i = 6.3$ tot 9.5
2. Type B: $pH_i = 4.5$ tot 5.2

– *Op basis van de oplosbaarheid:*

Er bestaan 4 methoden om gelatine op te lossen:

1. Conventionele methode: laten opzwellen in koud water gedurende ongeveer 1 uur. Vervolgens opwarmen tot 60 graden.
2. High-speed methode: onmiddellijk in warm water oplossen.
3. Intermediaire methode: laten opzwellen in koud water onmiddellijk gevolgd door directe oplossing in andere ruwe materialen.
4. Mixing: onmiddellijk gemengd met andere producten. Oplossing geschiedt tijdens het pasteurisatie of sterilisatie-proces.

– *Op basis van de viscositeit:*

Gelatine-gel in de sol-fase is een niet-Newtoniaanse vloeistof. De gemeten viscositeit is afhankelijk van de doorloopsnelheid maar is onafhankelijk van de doorloop-geschiedenis [82]. De viscositeit is afhankelijk van de temperatuur, de pH, de bloomfactor en de concentratie van de gelatine.

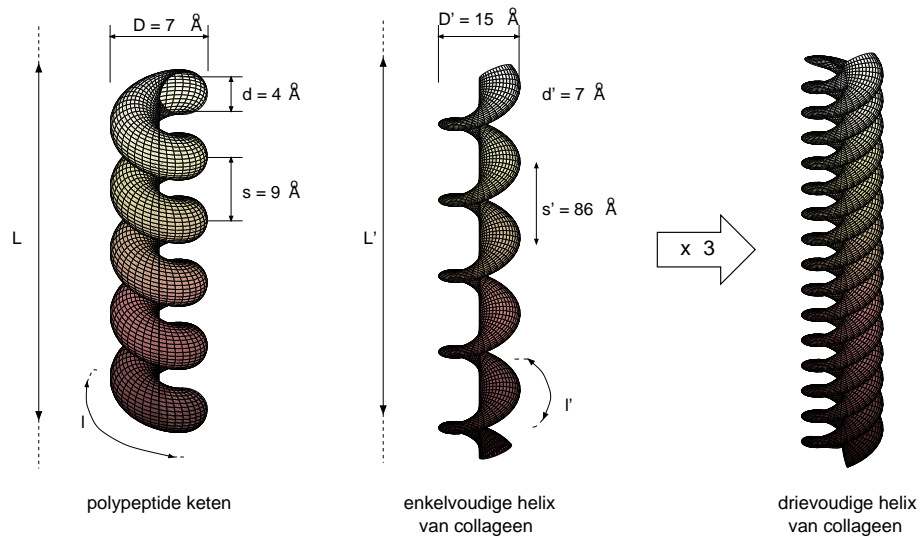
In onze experimenten werd steeds gebruik gemaakt van gelatine van het type A gemaakt van varkenshuid met een bloomfactor van 300 (klasse G) en is geleverd door de fabrikant Sanofi Bio-industrie BENELUX (Brussel).

De sol kan beschouwd worden als een oplossing van enkelvoudige en dubbele polypeptide-helices. In de gel-fase worden een groot deel van de polypeptide-ketens gestabiliseerd in de oorspronkelijke drievoudige

helix-structuur van tropocollageen (zie figuur 3.3). Hierdoor worden tussen de verschillende polypeptide-ketens verschillende juncties verkregen. Het resultaat is een driedimensionale netvormige structuur. Op basis van dit model kunnen we ook hier een grootte-orde bepalen van de mazen van het net.

Uitgaande van de aminozuursamenstelling van gelatine (figuur 3.4) kunnen we een gemiddelde molecuulair gewicht berekenen. We verkrijgen hiervoor: 117 g/mol per aminozuur. In het helicaal tropocollageen model maken we abstractie van elk aminozuur als een cilindertje met een diameter van 4\AA en lengte 3\AA .

We beschouwen nu eerst de polypeptide-keten. Deze kan ruimtelijk voorgesteld worden als een spiraal met een spoed van 9\AA , 7 aminozuren per omwenteling en een diameter van 7\AA (figuur 3.5).



Figuur 3.5: Ruimtelijke dimensies van de polypeptide en de tropocollageen helix

De verhouding van de totale lengte van de polypeptide-keten (l) tot de lengte van de polypeptide-keten in gespiraliseerde toestand (L) met

spoed s wordt gegeven door de betrekking:

$$l/L = \sqrt{\left(\frac{\pi(D-d)}{s}\right)^2 + 1} = 1.448 \quad (3.1)$$

Het volume ingenomen door de spiraal per lengte-eenheid bedraagt:

$$\frac{V_{spir}}{L} = \frac{\pi}{4}d^2(l/L) = 18.2 \cdot 10^{-30} m^3/\text{\AA} \quad (3.2)$$

De fractie van het volume ingenomen door aminozuren (V_{az}) tot de omhullende cilinder (V_{cyl}) bedraagt:

$$\frac{V_{az}}{V_{cyl}} = \left(\frac{d}{D}\right)^2(l/L) = 0.473 \quad (3.3)$$

Onderstellen we een kubische netwerkstructuur van dergelijke polypeptideketens dan vindt men na enig rekenwerk dat de ribben van dit kubisch netwerk op een afstand liggen van 68\AA .

Onderstellen we nu het andere limietgeval, namelijk een fase waarbij alle polypeptideketens samengebundeld zijn in de drievoudige helixstructuur van tropocollageen.

Op analoge wijze berekenen we de volumefractie ingenomen door de polypeptide spiraal tot de omhullende cilinder en vinden hiervoor:

$$\frac{V'_{spir}}{V'_{cyl}} = \left(\frac{d'}{D'}\right)^2(l'/L') = 0.227 \quad (3.4)$$

Vermits er echter drie van dergelijke spiralen in dezelfde tropocollageen cilinder zitten opgerold bekomen we een volumefractie van $3 \times 0.227 = 0.68$. Aangezien $V_{cyl} = V'_{spir}$ bedraagt de fractie ingenomen door aminozuren t.o.v het volume van de tropocollageen cilinder aldus:

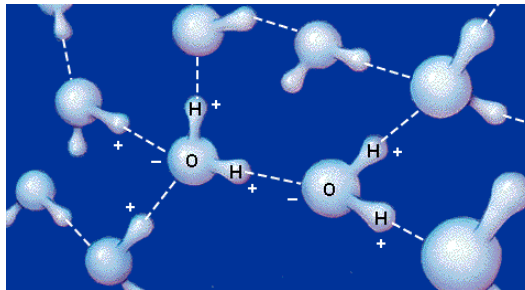
$$\frac{V_{az}}{V'_{cyl}} = \frac{V_{az}}{V_{cyl}} 3 \frac{V'_{spir}}{V'_{cyl}} = (0.473)(0.68) = 0.322. \quad (3.5)$$

Volgens het model van een kubisch netwerk van tropocollageen cilinders bekomt men dat de ribben op een onderliggende afstand liggen van 120\AA .

Uit deze twee limietgevallen kunnen we afleiden dat de mazen van het gelatine-netwerk opgebouwd uit enkelvoudige polypeptide-ketens die op verschillende plaatsen met elkaar verbonden zijn d.m.v. juncties van tropocollageen een gemiddelde grootte hebben tussen 68 \AA en 120 \AA .

- **Water:** 88 (m/m) %

De grote hoeveelheid water is noodzakelijk om de gel voor straling weefsel-equivalent te maken. Daarenboven is water, zoals in paragraaf 2.3.1 uitvoerig besproken werd, eveneens drager van de stralingsgeïnduceerde reactie. Het zijn immers de radicalen afkomstig van de watermoleculen die de polymerisatiereactie zullen initiëren. Ten slotte is de grootste bijdrage tot het MR-signaal afkomstig van de waterstofprotonen van de watermoleculen.



Figuur 3.6: Watermoleculen

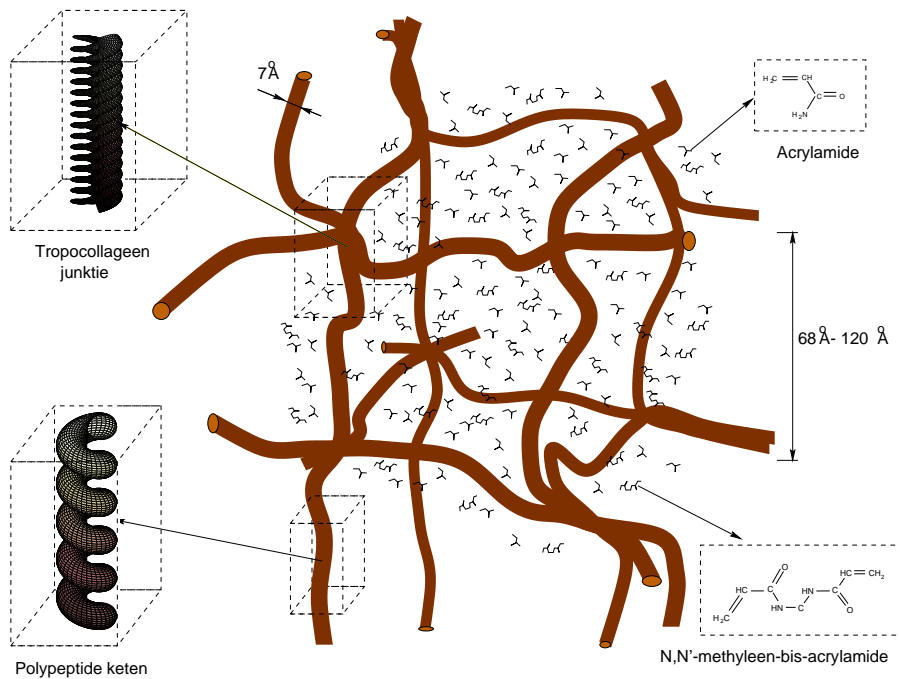
Uitgaande van het moleculair gewicht van water (18 g/mol) bekommen we een gemiddeld radiale afstand tussen de watermoleculen van 3.85 \AA .

- **Stikstof of Argon:** tot verzadiging

Zoals we verder zullen aantonen dient de aanwezigheid van zuurstof in de gel vermeden te worden. Zuurstof is immers een inhibitor voor de stralingsgeïnduceerde polymerisatiereactie. Om zuurstof uit de gel te verwijderen wordt de geloplossing (en monomeeroplossing) gedurende 1 à 2 uren doorborreld met stikstof of argon. Beide gasen zijn inert en verdringen de zuurstof uit de oplossing.

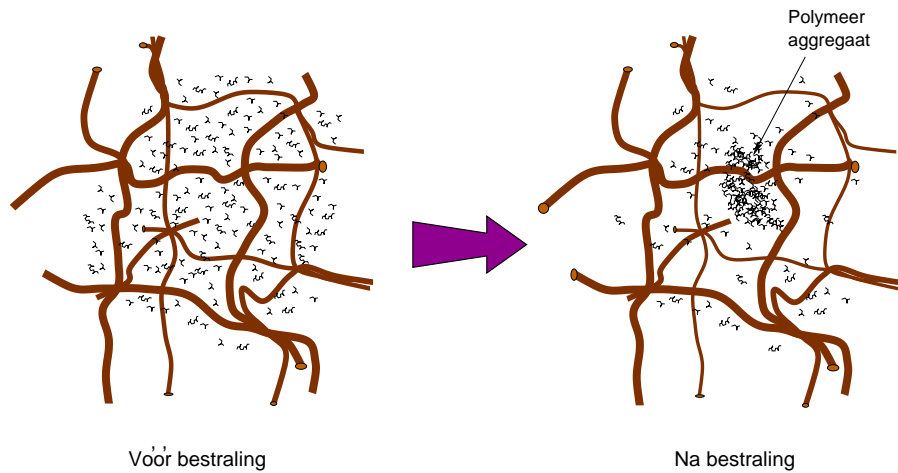
3.1.2 Opbouw

Uitgaande van bovenvermelde waarden bekomen we een voorstelling van de monomeer-polymeergel zoals weergegeven in figuur 3.7. Dit is een driedimensionaal netwerk opgebouwd uit (gespiraliseerde) polypeptide strengen die op bepaalde plaatsen met elkaar verbonden zijn door middel van tropocollageen juncties. De mazen van het net die door de strengen worden opgespannen hebben afmetingen in de grootte-orde van 68\AA tot 120\AA . Binnenin dit netwerk zwemmen de monomeermoleculen op een gemiddelde afstand van 20\AA en 25\AA voor Acrylamide en N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide respectievelijk.



Figuur 3.7: Vereenvoudigd model van de microscopische structuur van de monomeer-polymeergel. Omwille van de duidelijkheid zijn de watermoleculen niet weergegeven op de figuur.

Bij bestraling wordt een kettingpolymerisatie geïnduceerd waarbij polymeragregaten gevormd worden (zie figuur 3.8). Tijdens de polymerisatie



Figuur 3.8: Vereenvoudigd model van de radiochemische reacties die optreden in de monomeer-polymeergel. Omwille van de duidelijkheid zijn de watermoleculen niet weergegeven op de figuur.

kunnen de polymeeraggregaten tevens gebonden worden aan de gelatine matrix. Deze polymeeraggregaten kunnen tevens vanwege de grote mobiliteit van de monomeren de dimensies van de mazen van het gelatine-netwerk overstijgen. Ze bereiken vermoedelijk afmetingen in de orde van honderden nanometer wat blijkt uit de melkachtige kleur die na bestraling in de aanvankelijk transparante gel ontstaat. Deze polymeeraggregaten zorgen immers voor verstrooiing van het zichtbare licht als hun afmetingen in de grootte-orde komen van de golflengte van dat licht.



UNIX

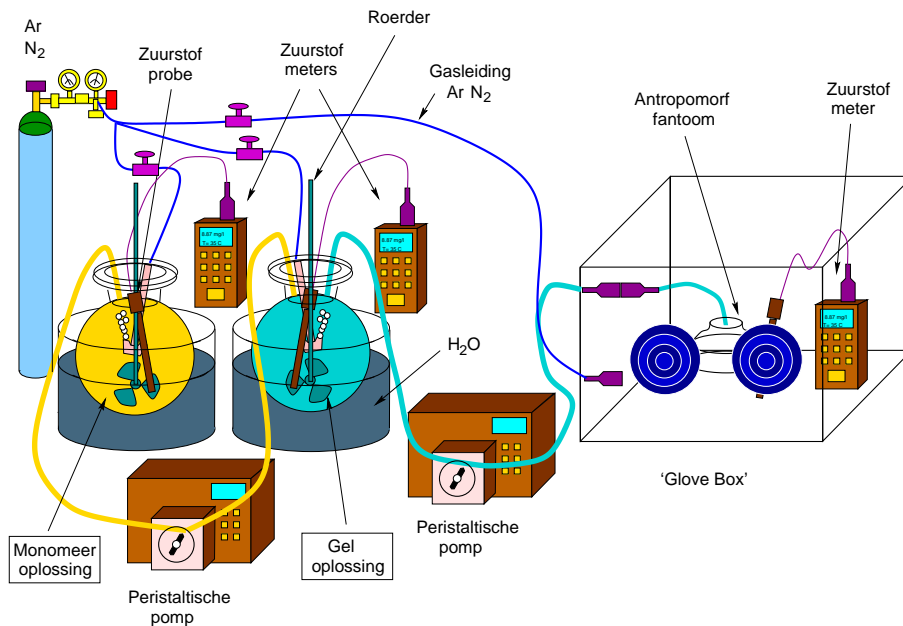


WINDOWS

‘Scanning Electron Microscopy’(SEM)-opnamen tonen aan dat bij chemisch geïnduceerde polymerisatie van Acrylamide en verschillende concentraties van ‘crosslinker’ monomeer (N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide) de concentratie van het ‘crosslinker’ monomeer bepalend is voor de grootte van de poriën in het gevormde polymeernetwerk [83, 84]. Op de SEM-opnamen is tevens te zien dat sferische polymeeraggregaten gevormd worden bij polymerisatie van Acrylamide en hoge concentraties van crosslinker monomeer (N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide) in een waterige oplossing [85].

3.1.3 Procedure

Het aanmaken van monomeer-polymeergel gebeurt in verschillende fasen. Eerst en vooral worden twee oplossingen gemaakt, elk in een verschillend recipiënt. Een eerste oplossing is een waterige oplossing van gelatine bekomen volgens de eerder beschreven conventionele methode. De tweede oplossing is een waterige oplossing van Acrylamide en N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide (6%T;50%C). Vanwege de grote toxiciteit van Acrylamide en N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide wordt tijdens het hanteren steeds beschermende kledij gedragen bestaande uit stofjas, stofmasker, bril en latex-handschoenen. Als alle chemicaliën zijn aangebracht worden alle recipiënten afgesloten.



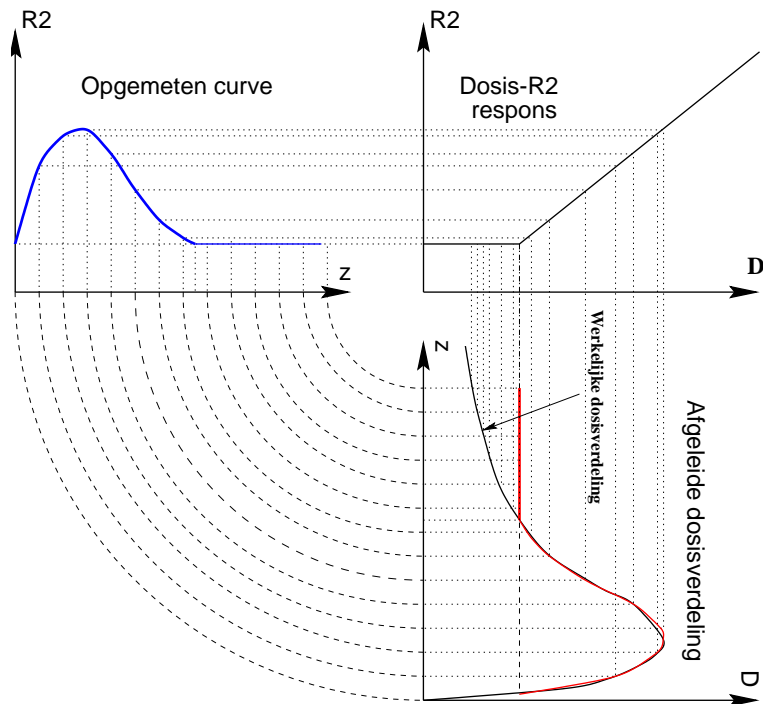
Figuur 3.9: Opstelling voor het maken van de monomeer-polymeergel

Acrylamide lost bij hevig roeren onmiddellijk op in het koude water terwijl een fractie van het N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide bezinkt. Om het N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide op te lossen wordt de oplossing zachtjes opgewarmd tot ongeveer 50°C. Er wordt ongeveer een half uur tot een uur gewacht vooraleer het gelatine-mengsel wordt opgewarmd. Gedurende die tijd zwellen de gelatine-korrels op en nemen ongeveer het tienvoudige van

hun oorspronkelijk volume aan water op. Nu wordt ook het gelatine-mengsel verwarmd waarbij een sol bekomen wordt. Vanaf nu worden beide mengsels doorborreld met stikstof of argon. De zuurstof-concentratie in beide oplossingen wordt continu bijgehouden aan de hand van zuurstof-meters. Pas als de zuurstof-concentratie in beide oplossingen gedaald is tot minder dan 0.01 mg/l en zowel een homogene sol als een volledig opgelost monomeer-mengsel bekomen is, worden beide oplossingen afgekoeld tot een temperatuur tussen 30°C en 35°C. Vervolgens wordt de monomeer-oplossing met behulp van een peristaltische pomp bij de gelatine-sol gebracht onder hevig roeren. Als een homogene oplossing bekomen is, wordt deze overgepompt naar de fantoomrecipienten. De recipienten bevinden zich in een 'Glove box' waarin de zuurstof verdreven is door deze te vullen met stikstof of argon. Ook in de 'Glove box' bevindt zich een zuurstofmeter en ook hier wordt de concentratienorm van 0.01 mg/l gesteld. Eens alle recipienten hermetisch afgesloten zijn wordt de 'glove box' geopend. Finaal worden de recipienten in de ijskast geplaatst waar ze gedurende minstens één nacht gestockeerd blijven.

3.1.4 Zuurstof

Het belangrijkste deel van de stralingsgeïnduceerde polymerisatiereacties verloopt radicalair. Zuurstof is gekend als een inhibitor van dergelijke reacties. Zoals verder zal aangetoond worden resulteert dit in een verstoring van de lineariteit van de R_2 -versus-dosis-karakteristiek. Een 'treshold' wordt vastgesteld. Inderdaad, zolang zuurstof aanwezig is zal deze in competitie treden met de propagatiereacties van monomeren en polymeren en voortijdig elke poging tot propagatie termineren (zie reactievergelijkingen 3.14-3.25). Vanuit het standpunt van de gel dosimeter betekent dit informatieverlies in het lage dosisbereik. Dit wordt geïllustreerd in figuur 3.10 voor een diepte-dosisprofiel van een canonische bundel opgemeten met behulp van gel-dosimetrie.



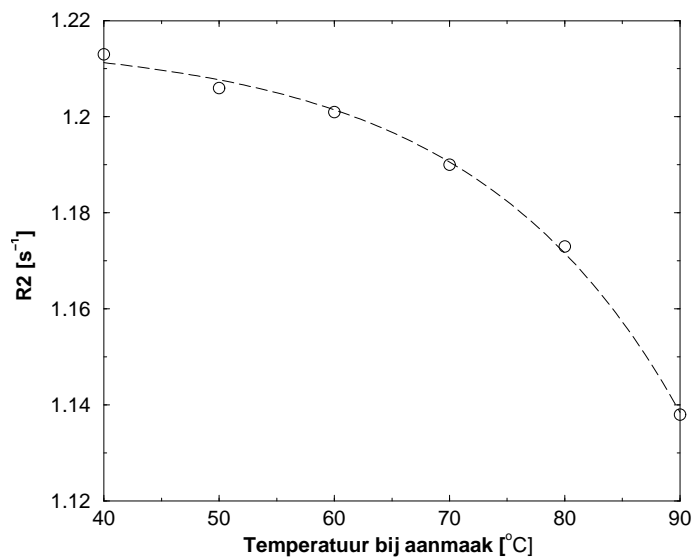
Figuur 3.10: Invloed van de zuurstof-drempel in de dosis- R_2 -respons op een diepte-dosisprofiel.

Het verdringen van zuurstof vereist uitermate extreme acties. De zuur-

stofconcentratie dient immers teruggedrongen te worden tot concentraties minder dan 0.01 mg/l zowel in de oplossingen als in de 'glove box'-atmosfeer. In vergelijking met de normale concentratie in een waterige oplossing onder STP-voorwaarden (i.e. 10 mg/l) komt dit dus neer op het onderhouden van een verschil in concentratie van een factor 1000 met de omgeving. Niet alleen betekent dit dat de oplossingen gedurende lange tijd moeten doorborreld worden maar ook dat de materialen in de opstelling en van de recipiënten zorgvuldig dienen gekozen te worden. Hierbij kunnen de zuurstofpermeabiliteit en de zuurstofabsorptie van de materialen een leidraad zijn [86].

3.1.5 Temperatuur

De temperatuurgeschiedenis tijdens het aanmaken van de gel blijkt een belangrijke invloed te hebben op de uiteindelijke R2 van de gel (figuur 3.11).



Figuur 3.11: Invloed van de temperatuur tijdens het aanmaken op de R2-waarde van onbestraalde gelatine gel.

3.1.6 Toxiciteit

Beide monomeren zijn toxische producten. Wegen van aanraking zijn het ademhalingsstelsel en de huid. Acute effecten op aanraking met de mo-

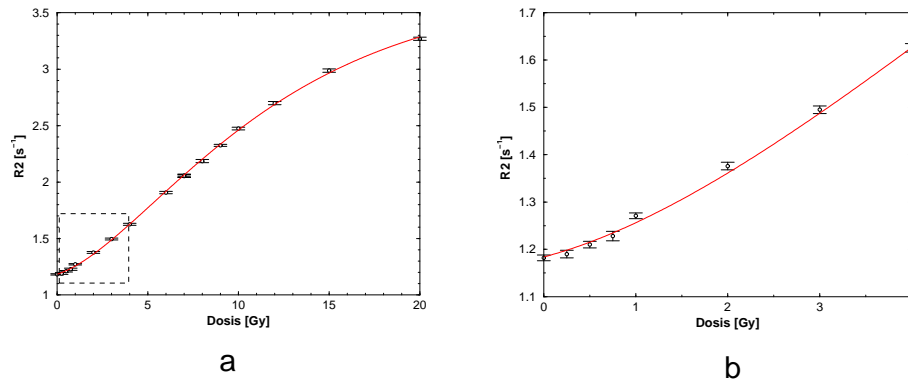
nomeren zijn beschadiging van het zenuwstelsel, met zwakheid in de ledematen en bewustzijnsvermindering tot gevolg. Andere uitingsvormen zijn gestoorde spraak en hevig zweten. Fysisch contact veroorzaakt irritatie van de huid, ogen en slijmvliezen. Veel gegevens over chronische effecten bij de mens zijn niet terug te vinden maar uitgaande van dierproeven en in vitro experimenten worden beide monomeren verdacht van cancerogeniteit [87], neurotoxiciteit [88, 89]. Tevens werd genotoxiciteit en in lichte mate ook mutageniteit teruggevonden in studies op *Drosophila* vliegjes [90]. De complete beschrijving van de toxiciteit en physico-chemische eigenschappen is terug te vinden in de "Material Safety Data Sheets (MSDS)" van de verschillende leveranciers en fabrikanten [91, 92].

Beide producten moeten dus met de nodige omzichtigheid gehanteerd worden. In concreto betekent dit dat steeds een stofjas, rubber handschoenen, stofmasker en bril gedragen worden.

Gebruikte gel wordt gecollecteerd in een afvalvat dat door de bevoegde instanties wordt opgehaald en als toxisch afval verwerkt wordt.

3.2 De dosis-R2-karakteristiek

3.2.1 De karakteristiek



Figuur 3.12: Dosis- R_2 -karakteristiek in het dosisbereik van (a) 0 Gy - 20 Gy en (b) 0 Gy - 4 Gy.

We kunnen drie delen in de dosis- R_2 -karakteristiek terugvinden. In het lage dosisbereik (tussen 0 Gy en 1 Gy) gedraagt de karakteristiek zich niet lineair. Dit is het gevolg van de eerder beschreven inhibitie door zuurstof. In het dosisbereik tussen 1 Gy en 10 Gy is de karakteristiek lineair. Dit is voor onze dosimetrietoepassing het belangrijkste gebied. In het hoge dosisbereik (vanaf 10 Gy) zien we dat de helling van de karakteristiek afneemt en uiteindelijk satureert. Dit is het gevolg van het feit dat de monomeren opgebruikt raken.

3.2.2 Verklaring: Chemische reactiekinetiek

Bij bestraling van de monomeer-polymeergel treden een veelheid van reacties op. De stralingsgeïnduceerde polymerisatiereacties worden voor het grootste deel op gang gebracht door de radiolytische reactieproducten van water. In paragraaf 2.3.1 zagen we reeds dat deze radicalaire en ionaire deeltjes met elkaar reageren, volgens een stelsel gekoppelde reactievergelijkingen (2.51 - 2.75). De reactieproducten blijven echter niet gelocaliseerd maar diffunderen weg van hun plaats van ontstaan (vergelijking 2.76). We zagen reeds dat de reacties met monomeren optreden na $10^{-11} s$ (als reeds lokaal thermisch evenwicht in de 'spurs' bereikt werd). De volgende radicalaire en ionaire

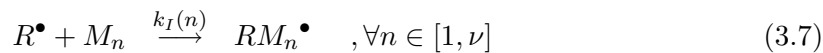
deeltjes zijn op dat ogenblik aanwezig: e_{aq}^- , H^\bullet en OH^\bullet . Het aantal van deze deeltjes wordt weergegeven door de stralingschemische opbrengstfactoren: $G(e_{aq}^-)$, $G(H^\bullet)$ en $G(OH^\bullet)$. De reactie van het gehydrateerd elektron, e_{aq}^- met een monomeer (Acrylamide of N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide) resulteert in de vorming van een radicaal anion met het ongebonden elektron op de carbonyl-functie. Dit radicaal anion kan verder worden geneutraliseerd bij middel van een proton [80]. Het verder verloop van de reacties met het radicaal anion of het corresponderende geneutraliseerd radicaal verloopt analoog aan de andere radicalen zodat binnen deze context ook het gehydrateerd elektron als een (negatief geladen) radicaal kan beschouwd worden. Om de reactiekinetiek verder te beschrijven worden de reactieproducten van water (na lokaal thermisch evenwicht) weergegeven door R^\bullet .

1. *Decompositie van initiërende radicalaire (en ionaire) deeltjes*



2. *Initiatiereacties*

De radicalaire reactieproducten van water reageren met monomeer, M , of met polymeer, M_n ($n > 1$), tot vorming van monomeer of polymeerradicalen, RM_n^\bullet .



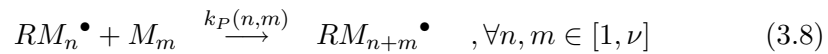
De index n geeft het aantal monomeereenheden weer in de molecule. Het natuurlijk getal, ν , is de maximale polymeerlengte uitgedrukt in monomeereenheden.

De reactieconstante is afhankelijk van de grootte van de polymeren. Radicalen zullen immers moeilijker reageren met grotere polymeren omwille van twee mechanismen: allereerst is er het feit dat de reacties diffusiegecontroleerd zijn [93]. Hoe groter de afmetingen van de molecule zijn, hoe kleiner de diffusiesnelheid. Ten tweede kan de reactieve plaats op de sterk vertakte molecule afgeschermd worden door onreactief polymeer. Hierdoor wordt de kans dat een vreemde molecule met diens reactief deel in de buurt komt van het afgeschermd reactiecentrum kleiner [94, 95]. Dit betekent dat de reactieconstante moet gezien worden als een functie van het aantal monomeereenheden

($k_I(n)$) [96]. Aangezien over het algemeen de reactiviteit daalt met toenemende lengte zal $k_I(n)$ een dalende functie zijn in n . Merk op dat in werkelijkheid niet alleen de lengte van de molecule bepalend is voor de lokale reactiviteit maar tevens ook de vorm van de molecule en meer bepaald de lokatie van het reactief centrum t.o.v. de molecule.

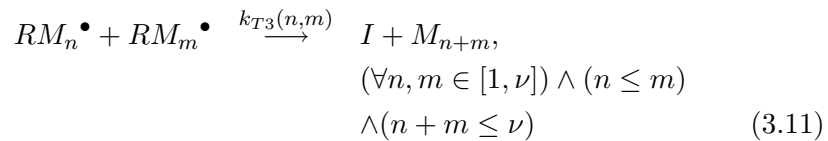
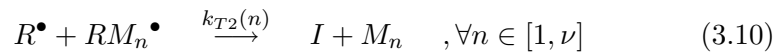
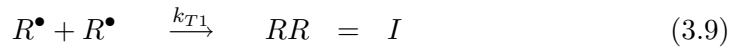
3. Propagatiereacties

De monomeer- of polymeerradicalen reageren met monomeren of polymeren tot vorming van nieuwe polymeerradicalen. Hierbij worden alle combinaties van verschillende polymeerlengten (n, m) beschouwd.



4. Terminatiereacties

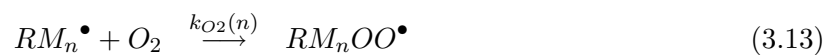
De radicalen reageren met elkaar tot vorming van stabiele moleculen.



Hierbij is I een neutraal derivaat van water zoals H_2O , H_2O_2 en H_2 . In de laatste van deze vergelijking moet worden toegezien dat het aantal reacties niet wordt dubbel geteld, vandaar de restrictie: $n \leq m$.

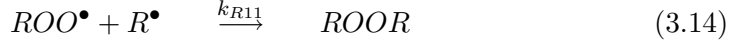
5. Peroxidevorming

Indien zuurstof aanwezig is, worden peroxide-radicalen gemaakt door reactie met monomeer- of polymeerradicalen.



6. *Recombinatie van peroxiden*

Deze radicalen kunnen op hun beurt getermineerd worden bij middel van andere radicalen.



Deze reactievergelijkingen kunnen uitgeschreven worden in hun differentiaalgedaante en opgelost worden aan de hand van numerieke methoden [97].

Laten we de reacties met zuurstof buiten beschouwing dan geeft dit:

$$\begin{aligned} \frac{d[I]}{dt} &= -k_D[I] + \sum_{\forall n \leq m} k_{T_1}(n, m)[RM_n^\bullet][RM_m^\bullet] + \\ &\quad \sum_{\forall n} k_{T_2}(n)[RM_n^\bullet][R^\bullet] + k_{T_3}[R^\bullet][R^\bullet] \end{aligned} \quad (3.18)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[R^\bullet]}{dt} &= k_D[I] - \sum_{\forall n} k_I(n)[R^\bullet][M_n] - \\ &\quad \sum_{\forall n} k_{T_2}(n)[RM_n^\bullet][R^\bullet] - k_{T_3}[R^\bullet][R^\bullet] \end{aligned} \quad (3.19)$$

$$\begin{aligned} \frac{d[M_p]}{dt} &= -k_I(p)[R^\bullet][M_p] - [M_p] \sum_{\forall n} k_P(p, m)[RM_m^\bullet] + \\ &\quad \sum_{\forall n \leq m, n+m=p} k_{T_1}(n, m)[RM_n^\bullet][RM_m^\bullet] + \\ &\quad \sum_{\forall p} k_{T_2}(p)[RM_p^\bullet][R^\bullet] \end{aligned} \quad (3.20)$$

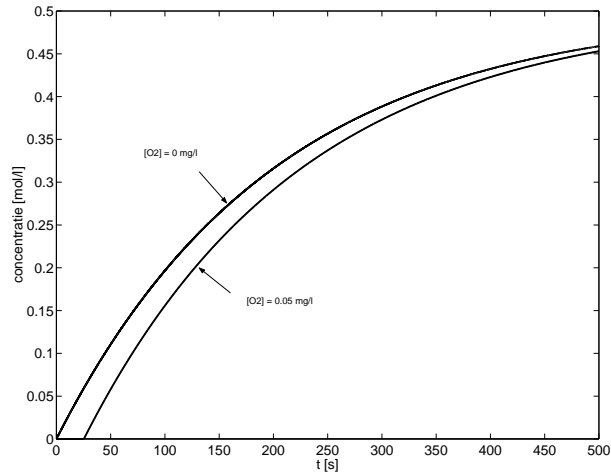
$$\begin{aligned} \frac{d[RM_n^\bullet]}{dt} &= -[RM_n^\bullet] \sum_{\forall m} k_P(n, m)[M_m] - \\ &\quad [RM_n^\bullet] \sum_{\forall m} k_{T_1}(m, n)[RM_m^\bullet] - \\ &\quad k_{T_2}(n)[RM_m^\bullet][R^\bullet] \end{aligned} \quad (3.21)$$

Om deze vergelijkingen op te lossen dienen we de reactieconstanten te kennen. Het functieverband van de reactieconstanten met de lengte van de reagerende moleculen zal bepalend zijn voor de distributie in de lengte van gevormde polymeren. Dergelijk stelsel differentiaalvergelijkingen kan slechts opgelost worden a.h.v. numerieke methoden. Hierover zijn echter zeer weinig numerieke gegevens beschikbaar. Enkel de initiatiereacties van beide comonomeren met de radicalaire waterproducten zijn in de literatuur terug te vinden [79, 98]. Daarenboven is het ook denkbaar dat de gelatine-moleculen een significante invloed uitoefenen op de mobiliteit van de verschillende moleculen en radicalen.

In figuur 3.13 is de output van een numerieke oplossing van de differentiaalvergelijkingen terug te vinden voor een vereenvoudigd reactieschema. In dit schema onderstelden we geen afhankelijkheid van de reactieconstanten met de lengte van de moleculen. Voor de initiatieconstanten van Acrylamide en N,N'-Methylene-Bis-Acrylamide werden volgende waarden in de literatuur teruggevonden (in $[\text{l.mol}^{-1}.\text{s}^{-1}]$).

Radical	e_{aq}^-	H^\bullet	OH^\bullet
Acrylamide	$2.2 \cdot 10^{10}$ [79]	$3.1 \cdot 10^{10}$ [79]	$5.9 \cdot 10^9$ [79]
Bis	$2.8 \cdot 10^{10}$ [80]	*	*

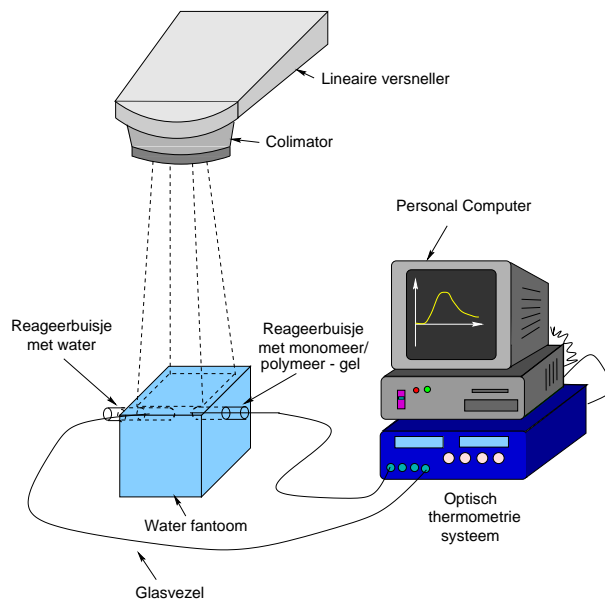
De andere reactieconstanten werden gekozen op basis van een aantal richtwaarden voor vinyl-monomeren [99]. De gekozen reactieconstanten in het geval van figuur 3.13 zijn: $k_D = 5.6 \cdot 10^{-10} \text{ s}^{-1}$, $k_I = 2 \cdot 10^{10} \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $k_P = 10^3 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $k_T = 10^8 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $k_O = 10^8 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$, $k_R = 10^5 \text{ l mol}^{-1} \text{ s}^{-1}$. De dissociatieconstante, k_D komt overeen met een effectieve stralingschemische opbrengstfactor, $G(R^\bullet) = 5$ en een dosistempo van 3.6 Gy/min. Merk op dat een bestralingstijd van 500 s overeenkomt met een gecumuleerde stralingsdosis van 30 Gy. De beginconcentraties waren $[H_2O]_0 = 55.6 \text{ mol/l}$, $[M]_0 = 0.5 \text{ mol/l}$. De simulaties werden doorgevoerd voor een situatie waarin zuurstof volledig afwezig was en voor een situatie waarin de concentratie aan zuurstof 0.05 mg/l (d.i. $1.56 \cdot 10^{-6} \text{ mol/l}$) bedroeg.



Figuur 3.13: Output van de numerieke oplossing van de reactiedifferentiaalvergelijkingen.

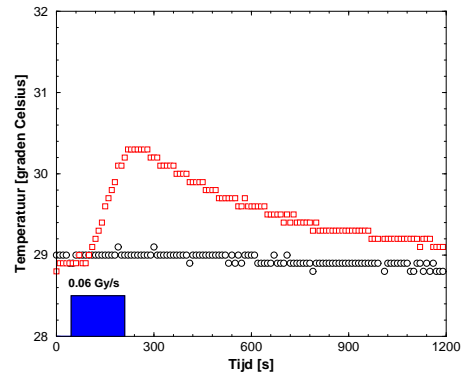
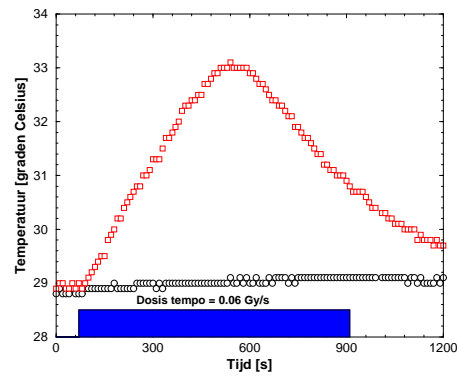
Vanwege de sterke vereenvoudigingen en onderstellingen die in het model werden doorgevoerd kan aan figuur 3.13 geen kwantitatieve relevantie worden toegekend. Weliswaar illustreert dit resultaat dat de typische vorm van de dosis-R2 curve wordt teruggevonden. Tevens blijkt uit de twee grafieken zeer duidelijk de inhiberende invloed van zuurstof.

Bij de stralingsgeïnduceerde polymerisatie van een Acrylamide-monomeroeplossing (6%T,50%C) komt warmte vrij wat erop wijst dat de reactiekinetiek overwegend exotherm is. Dit kon worden aangetoond bij middel van temperatuurmetingen in een proefbuisje monomeeroeplossing dat blootgesteld wordt aan straling. De temperatuur werd gemeten bij middel van een fluoro-optisch thermometriesysteem (figuur 3.14).



Figuur 3.14: Opstelling voor het opmeten van de temperatuurverhoging in een monomeeroeplossing tijdens bestraling

Figuur 3.15a toont het tijdsverloop van de temperatuur waarbij de bestraling aangehouden wordt gedurende 167 s waarbij aan een dosistempo van 3.6 Gy/min een totale dosis van 10 Gy geabsorbeerd wordt. De bestralingstijd in het temperatuurverloop zoals weergegeven in figuur 3.15b daarentegen bedroeg 833 s.

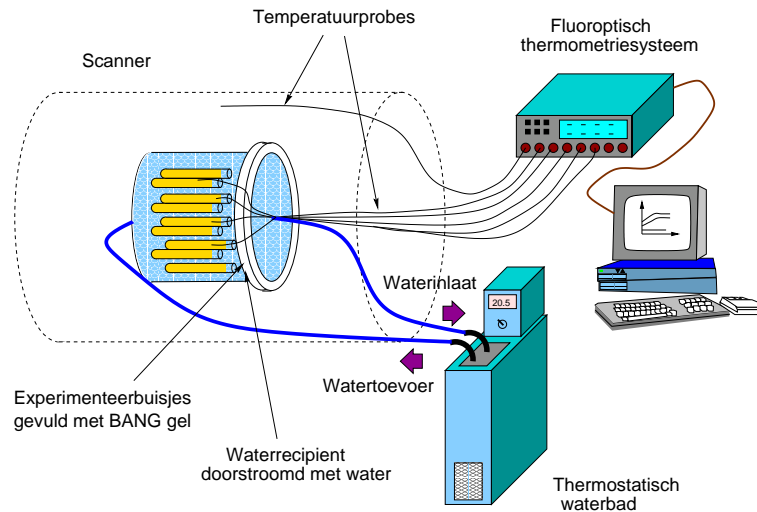
**a****b**

Figuur 3.15: Temperatuurverloop tijdens de bestraling van een buisje gevuld met monomeeroplossing (\square) en een controle buisje gevuld met water (\circ). De totale dosis in **(a)** bedraagt 10 Gy. De gecumuleerde dosis in **(b)** bedraagt 50 Gy.

Opmerkelijk is dat na een dosis van 29 Gy nagenoeg geen reactiewarmte meer wordt vrijgegeven. Dit is in overeenstemming met de saturatie die te zien is in de dosis-R2 curve (Figuur 3.12). We kunnen aannemen dat dit de dosis is waarbij het grootste deel van de monomeren gepolymeriseerd is.

3.2.3 Temperatuurafhankelijkheid van R2 tijdens het scannen

Bij het opmeten van een reeks gelatinemonsters in proefbuisjes bleek al gauw de temperatuurafhankelijkheid van R2. Om de temperatuurafhankelijkheid van de dosis-R2 curve te bepalen, construeerden we een cilindrisch vat waardoor water van een bepaalde temperatuur kon gestuurd worden. Proefbuisjes met bestraalde gel konden in het cilindrisch vat ondergebracht worden. Het circulerend water werd gedopeerd met Gd-DTPA contraststof om bewegingsartefacten van het water te vermijden. In het cilindrisch vat werden kleine gaatjes gemaakt waardoorheen temperatuurprobes van het optisch thermometriesysteem (LUXTRON) konden worden gebracht. Langsheen kleine perforaties in de buisjes werden de probes in de verschillende gelmonsters aangebracht. Het water werd bij middel van een thermostatisch bad afgekoeld of opgewarmd. Op die manier werden verschillende uniforme temperaturen in de buisjes ingesteld. Met behulp van de temperatuurprobes konden we bepalen of reeds een thermische evenwichtstoestand bekomen werd alsook de absolute temperatuur in de individuele buisjes.

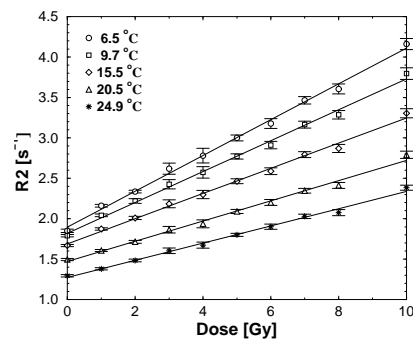


Figuur 3.16: Schema van de opstelling voor het opmeten van de temperatuurafhankelijkheid bij het scannen

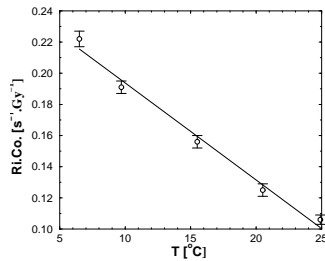
Een lineair verband werd teruggevonden voor de temperatuurafhankelijkheid van de helling en het intercept. De temperatuurafhankelijkheid van

het intercept is deze van niet-bestraalde gel. Deze temperatuurafhankelijkheid in het beschouwde temperatuurinterval kan theoretisch verklaard worden met de Bloembergen-Purcell-Pound theorie van spin-relaxatie in vloeistoffen en het Stokes' verband tussen viscositeit en de rotationele correlatietijd [100]. Deze bevindingen zijn tevens in overeenstemming met ander werk [101].

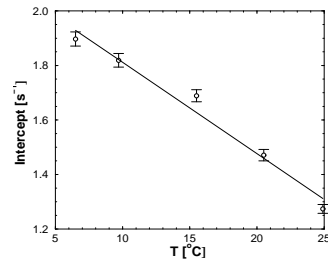
Zie ook [publicatie 1](#)



a



b



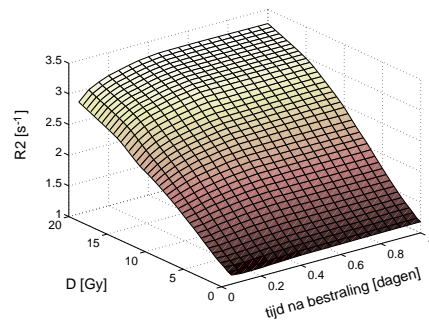
c

Figuur 3.17: (a) R2 versus D opgemeten bij verschillende temperaturen. (b) Richtingscoëfficiënt van de grafieken in (a) als functie van de temperatuur. (c) Intercept van de grafieken in (a) als functie van de temperatuur

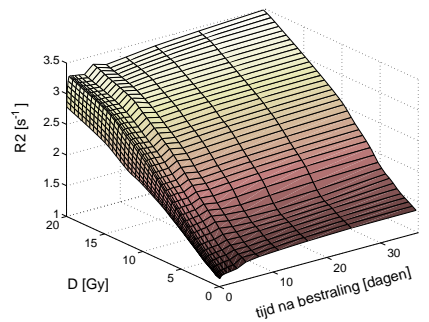
3.2.4 Stabiliteit

Zie ook [publicatie 2](#)

In de stabiliteitsstudie werd nagegaan in welke mate de R2-versus-dosis-karakteristiek van een partij gel behouden blijft bij herhaalde metingen in de tijd gespreid. Een andere onderzoeksgroep rapporteerde immers een sterke mate van instabiliteit in hun monomeer-polymeergel [18].



a

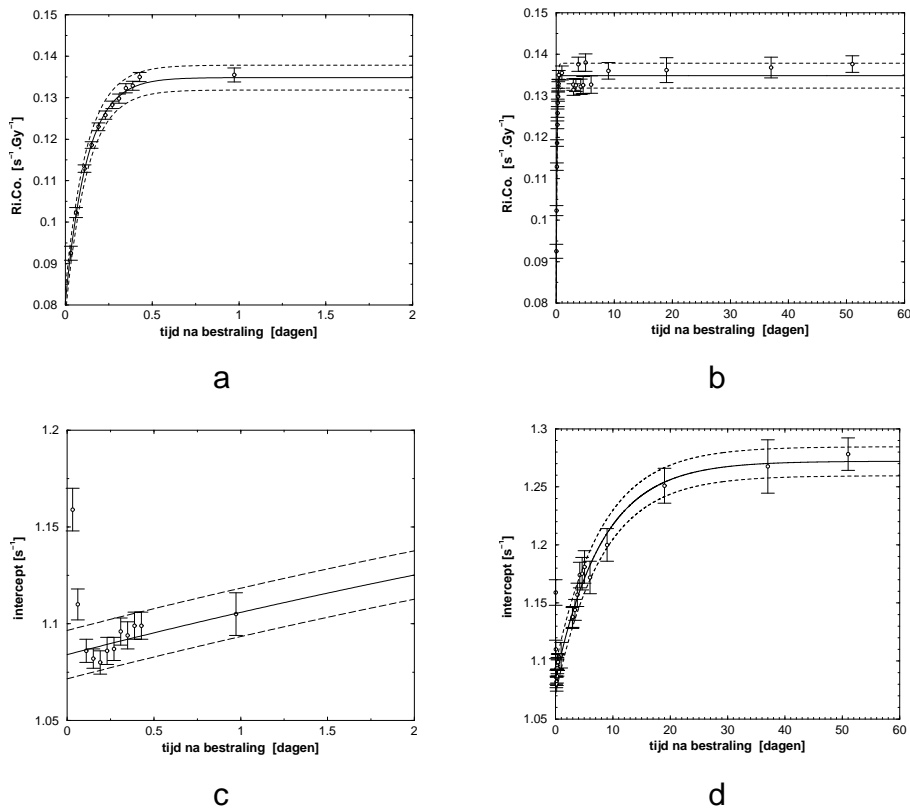


b

Figuur 3.18: 3D-plot van de dosis-R2-curven toont de instabiliteit van de gel. De toegevoegde dimensie in de diepte geeft het tijdstip na bestraling aan.

In figuur 3.18 is het verloop van de dosis-R2-karakteristiek weergegeven als functie van de tijd na bestraling. Hierbij valt op dat de helling van de

curven toeneemt gedurende de eerste uren na bestraling en dat een globale offset van de curven toeneemt over een veel langere tijdspanne. In figuur 3.19 zijn beide grootheden (i.e. de richtingscoëfficiënt en het intercept) uitgezet als functie van de tijd. Hierbij valt duidelijk op dat we te maken hebben met twee vormen van instabiliteit.

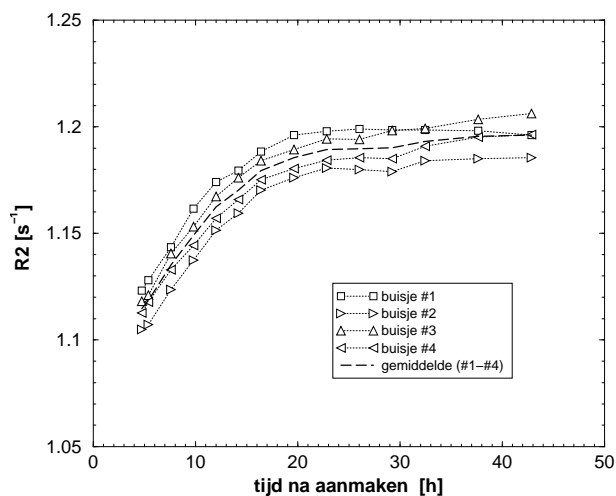


Figuur 3.19: De richtingscoëfficiënt (a-b) en het intercept (c-d) van de karakteristieken uit figuur 3.18. Opmerkelijk is dat de twee vormen van instabiliteit tot uitdrukking komen in twee verschillende tijdschalen.

Terwijl de richtingscoëfficiënt een evenwichtstoestand bereikt heeft na ongeveer 12 uur neemt het intercept van de dosis-R²-curven nog verder toe en satureert slechts na ongeveer 1 maand na aanmaak. Aangezien de richtingscoëfficiënt de eigenlijke respons op straling weergeeft kunnen we

onderstellen dat deze toename te wijten is aan een verdergezette polymerisatiereactie. Dit is niet verwonderlijk aangezien ook visueel is vast te stellen hoe tijdens de eerste minuten na bestraling de opaciteit van de bestraalde gel nog toeneemt. Gelijkaardige vaststellingen aangaande verdergezette polymerisatie na bestraling werden gedaan door Audet [102]. Tegen het geschetste model van chemische kinetiek kunnen we dit fenomeen vertalen als kleinere propagatie- en terminatieconstanten. Het is goed denkbaar dat radicalaire uiteinden van polymeeragregaten zo sterk ingegraven zijn in neutraal polymeer dat de toegankelijkheid tot deze reactieve centra door andere moleculen zo sterk verhinderd wordt dat deze slechts sporadisch optreden [103, 104].

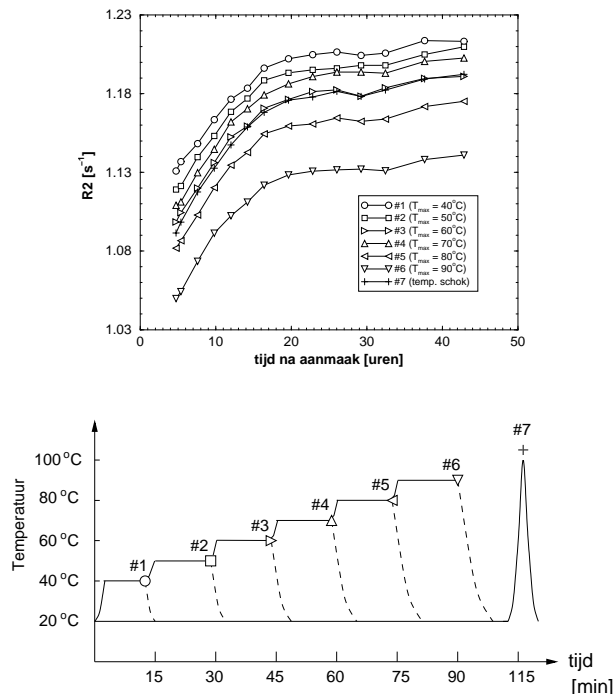
Een verandering in het intercept houdt impliciet in dat tevens de R_2 van onbestraalde monomeer-polymeergel toeneemt. Op dat ogenblik dringt de vraag zich natuurlijk op of dit fenomeen dan ook te wijten is aan een spontane polymerisatie van monomeren. Uit figuur 3.20 en figuur 3.22 blijkt dat ook een gelatine gel waaraan geen monomeren werden toegevoegd, een identieke instabiliteit vertoont.



Figuur 3.20: Het tijdsverloop van R_2 in vier onbestraalde buisjes met gelatine gel (zonder monomeren) wijst op een verderzetting van het geleringsproces.

Het feit dat ongeacht de aanwezigheid van monomeren, de R_2 van de gel

toeneemt als functie van de tijd, betekent dat deze vorm van stabiliteit te wijten is aan een verdergezette gelying. Dit fenomeen werd verder bestudeerd door na te gaan of de temperatuur waarbij de gel wordt aangemaakt hierop een invloed uitoefent. Uit figuur 3.21 blijkt duidelijk dat de warmtebehandeling van de gel een invloed heeft op de eigenlijke R2-waarde maar dat het verloop als functie van de tijd hier geen invloed van ondervindt.

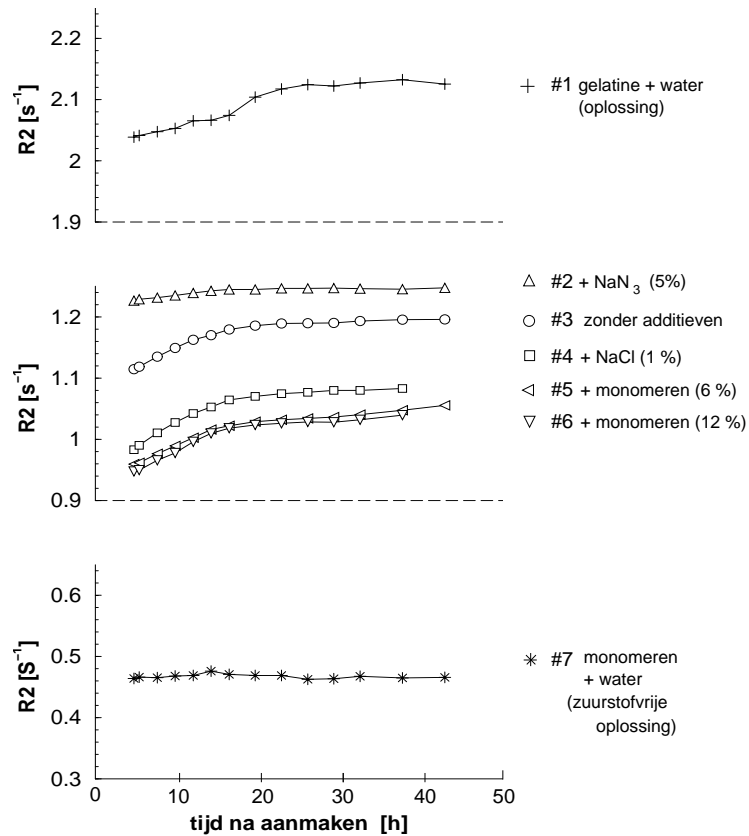


Figuur 3.21: R2 van gelatine gels die elk een verschillende warmtebehandeling kregen. De warmtebehandeling van elke gel is terug te vinden in grafiek (b) aangeduid met corresponderende symbolen.

Er dient opgemerkt dat de instabiliteit beschreven door McJury *et al* [18] grootteorden groter zijn dan de instabiliteiten hier beschreven. Mogelijks zijn de instabiliteiten opgemeten door McJury *et al* te wijten aan onzuiverheden in de chemicaliën of aan een polymerisatie van de gel onder invloed van licht als de gelmonsters hieraan werden blootgesteld tijdens het scannen. In onze opstelling werd erop gelet dat tijdens het scannen de lichten

gedoofd werden en dat de gelmonsters bij constante temperatuur bewaard werden. Tussen elke meting werd de gel in de scannerruimte gestockeerd.

Tevens werd nagegaan of de additie van bepaalde chemicaliën een invloed kunnen uitoefenen op deze vorm van instabiliteit. Uit figuur 3.22 blijkt dat de toevoeging van natriumazide (NaN_3) de toename in R2 sterk onderdrukt.



Figuur 3.22: Tijdsverloop van R2 in verschillende gelconfiguraties

Tevens is vast te stellen dat ook in een oplossing van gelatine (zonder voorafgaande opwarming) eveneens een verloop in R2 is vast te stellen dat min of meer overeenkomt met het verloop in gel. Als bijkomende controle dat de verhoging in R2 niet te wijten is aan een polymerisatie na bestraling

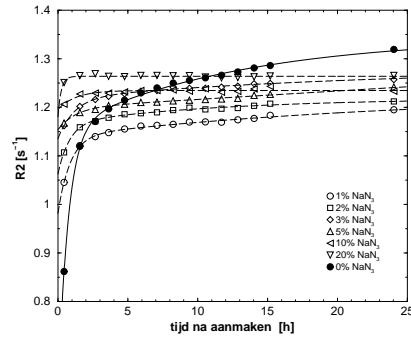
werd tevens de R2 van een proefbuisje met monomeeroplossing gevolgd. Uit figuur 3.22 blijkt dat geen enkele wijziging in R2 is vast te stellen voor deze oplossing.

Het geleringsproces van een waterige oplossing van gelatine valt microscopisch te beschrijven aan de hand van het vormen van een driedimensionaal netwerk van bio-polymeerketens. De ketens zijn onderling verbonden via juncties die het gevolg zijn van de renaturatie van collageen als de temperatuur zakt beneden 35° C. Het geleringsproces werd reeds bestudeerd aan de hand van verschillende fysico-chemische technieken zoals viscosimetrie [82], atomaire-krachtmicroscopie [105], fluorescentie [106], diëlektrische metingen [107] en bij middel van polarimetrie en MR-relaxometrie [108]. Het effect dat natrium-polystyreensulfonaat heeft op de gatering werd bestudeerd aan de hand van polarimetrie en rheologie [109]. De sol-geltransitie van gelatinegels kan beschreven worden aan de hand van een theoretisch model zoals het dynamisch percolatiemodel [110, 111].

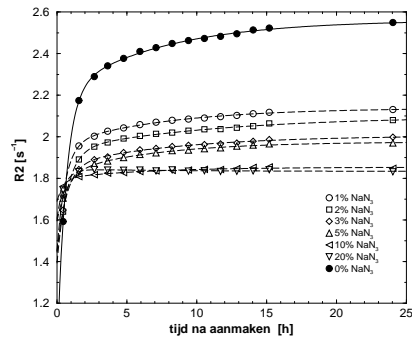
We bestudeerden eveneens het geleringsproces aan de hand van optische methoden. Hieruit bleek dat het verloop van optische transmissie en van optische activiteit in overeenstemming was met het verloop in R2 (zie publicatie 2).

Na toevoeging van natriumazide bleek dat zowel R2 als de optische activiteit veel vlugger een stabiele waarde bereikten. Vermoedelijk is dit te wijten aan de sterke polariteit van deze homopolyatomische molecule.

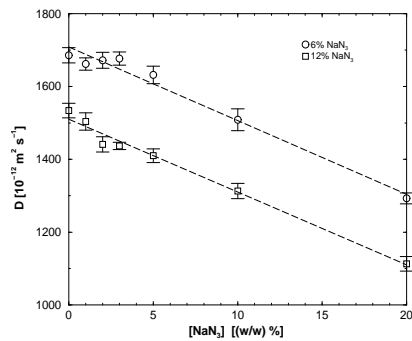
Tevens bleek dat de tijd nodig om deze stabiele toestand te bereiken afhankelijk was van de concentratie aan natriumazide (zie figuur 3.23). Tevens stelden we vast dat voor natriumazide-concentraties groter dan 10% de gel niet langer de gelfase bereikt bij kamertemperatuur, maar in de sol (vloeibare) fase blijft. Merkwaardig was tevens dat het verschil in R2-waarden tussen gel die geen natriumazide en gel die wel natriumazide bevat eveneens afhangt van de gelatine-concentratie (figuur 3.23a t.o.v figuur 3.23b). De moleculaire zelfdiffusiecoëfficiënt van water in de gel neemt af met stijgende concentraties aan natriumazide wat wijst op de toename van macromoleculaire structuren die de watermoleculen in hun translationele beweging hinderen. Merk op dat de viscositeit daarentegen daalt met toenemende concentratie natriumazide wat wijst op toenemende schuifmogelijkheden van deze macromoleculaire structuren.



a



b



c

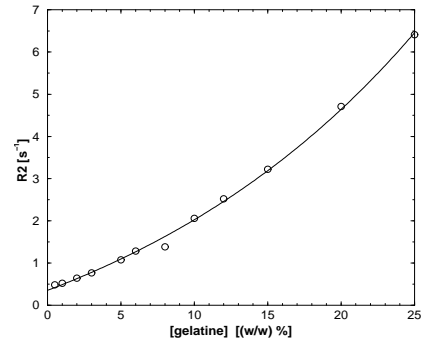
Figuur 3.23: Het verloop van R_2 voor gels met verschillende concentraties natriumazide voor gel bevattende (a) 6% gelatine en (b) 12% gelatine. Grafiek (c) geeft de moleculaire zelfdiffusiecoëfficiënt van water weer in gels als functie van de concentratie natriumazide en voor beide concentraties gelatine.

Ter vergelijking van de MR-parameters (R1, R2 en D) als functie van de concentratie aan natriumazide werden deze parameters tevens bestudeerd als functie van de gelatine-concentratie. Deze resultaten zijn weergegeven in figuur 3.24. Zo is vast te stellen dat voor toenemende gelatine-concentratie een stijging in R2 gepaard gaat met een daling van de diffusiecoëfficiënt. Merk op dat dit in tegenstelling is met de resultaten voor natriumazide.

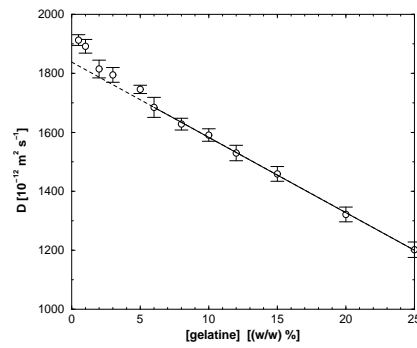
Samengevat kunnen we dus stellen dat de gel onderhevig is aan twee soorten van temporele instabiliteit: De eerste vorm beïnvloedt de helling in het dosis-R2 verloop en is het resultaat van een verdergezette polymerisatiereactie na bestraling. Aangezien het tijdsverloop satureert na ongeveer 12 uren, volstaat het om een dag te wachten na bestraling alvorens tot het scannen van de gel over te gaan. De tweede vorm van instabiliteit is een toename in het intercept van het dosis-R2 verloop en is het resultaat van het geleringsproces van gelatine. Deze toename satureert pas na ongeveer 1 maand na aanmaak van de gel. Deze vorm van instabiliteit kan worden weggewerkt door toevoeging van natriumazide.

Toch dient opgemerkt te worden dat natriumazide een vrij toxische stof is en schadelijk is voor het milieu [112]. Om die reden lijkt het mij wenselijk dat alternatieven gezocht worden om het gelleringsproces te stabilizeren. Hierbij kan o.a. ook gedacht worden aan het modificeren van de aminozuursequentie of het aanwenden van andere gelerings-substantia i.p.v. gelatine.

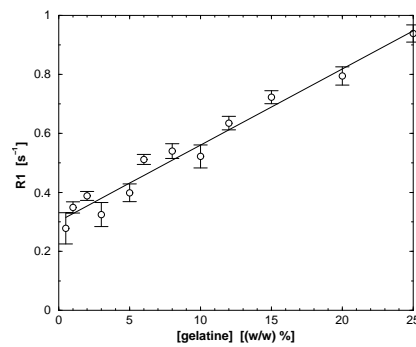
Een andere manier om effecten van chemische instabiliteit tegen te gaan bestaat erin om kalibratie-buisjes samen te scannen met het gel fantoom.



a



b



c

Figuur 3.24: De spin-spinrelaxatiesnelheid, R_2 (a), de moleculaire zelfdiffusiecoëfficiënt van water, D (b) en de spin-roosterrelaxatiesnelheid, R_1 (c) in gel als functie van de gelatine concentratie

3.2.5 Reproduceerbaarheid

Aangezien bij monomeer-polymeergel dosimetrie verschillende stappen optreden kunnen bij herhaling van een dosimetrie-experiment verschillende afwijkingen optreden tijdens elk van deze stappen. Eerst en vooral is er de aanmaak van de gel waarbij niet alleen dient gelet te worden op het precies afwegen van de chemicaliën maar tevens een gestandaardizeerde temperatuurbehandeling, een goede menging,... Vervolgens dient de bestraling op dezelfde wijze te gebeuren. Tenslotte is er natuurlijk ook nog het scannen, waarbij tevens op de temperatuur dient gelet te worden. Daarenboven kunnen beeldvormingsartefacten ook voor afwijkingen zorgen als de scanparameters sterk verschillen. Op dit laatste komen we terug in het volgende hoofdstuk. Uit voorgaande beschouwingen aangaande de temporele stabiliteit van de gel blijkt tevens dat bij een reproduceerbaarheidsstudie ook hiermee dient rekening te worden gehouden.

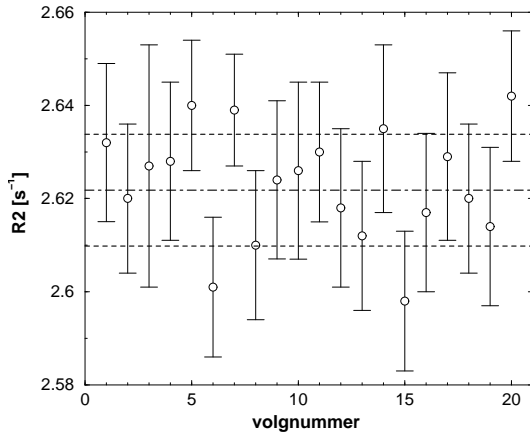
In deze reproduceerbaarheidsstudie scheiden we de afwijkingen die voorkomen bij het chemisch procédé van de afwijkingen die voortkomen uit het bestralen en het scannen van de gel. Op deze wijze bekomen we een intra-batch reproduceerbaarheid en een inter-batch reproduceerbaarheid.

Intra-batch

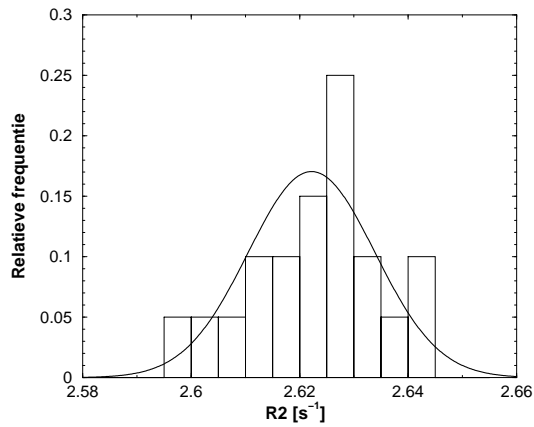
In de studie van intra-batch reproduceerbaarheid werden 20 proefbuisjes gevuld met eenzelfde gel. Vervolgens werden de buisjes bestraald met een dosis van 10 Gy en achtereenvolgens gescand.

De R2-waarde gemeten in een regio ('region-of-interest' (roi)) van 1 cm² in elk buisje staat uitgezet in figuur 3.25a. De foutvlaggen geven de standaardafwijking van alle pixels in die regio weer. Een histogram van de verschillende R2-waarden werd opgemeten en gefit aan een Gaussiaanse verdeling (figuur 3.25b).

De standaardafwijking bekomen uit de fit bedraagt 0.024 s⁻¹ wat overeenkomt met een procentuele afwijking van 0.8 %. Deze afwijking is te wijten aan een spreiding in het bestralen van de buisjes, onzuiverheden (evt. adhesie van zuurstof) in de proefbuisjes, aan een ongelijkmatige temperatuurverdeling over de verschillende buisjes bij het scannen en beeldvormingsartefacten.



a



b

Figuur 3.25: R2-waarden opgemeten in een roi voor 20 proefbuisjes monomeer-polymeergel bestraald met een dosis van 10 Gy **(a)** en de bijhorende frequentieverdeling **(b)**. De stippellijn in grafiek a geeft 1 standaardafwijking

Inter-batch

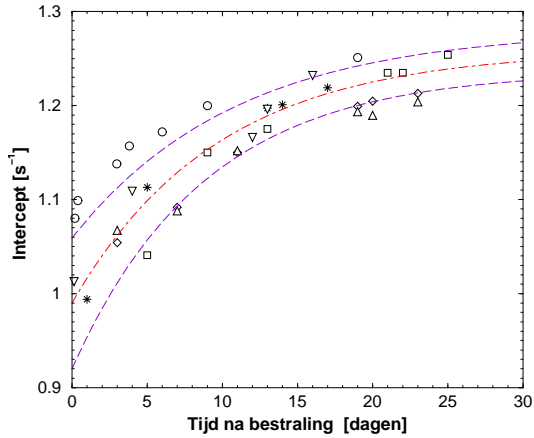
Bij de inter-batch reproduceerbaarheidstest werden verschillende sets van buisjes aangemaakt op verschillende tijdstippen, vervolgens bestraald met verschillende dosissen en apart gescand. Aangezien de R2-waarden van de verschillende sets aan een tijdsverloop tengevolge van de eerder beschreven temporele instabiliteit onderhevig zijn werden de metingen verricht op verschillende tijdstippen.

Ook hier werd de R2-waarde opgemeten in regio's behorende tot de verschillende proefbuisjes. De richtingscoëfficiënt en het intercept werden geëxtraheerd uit de verschillende metingen en weergegeven in figuur 3.26. De stippellijnen in figuur 3.26 staan voor 1 standaardafwijking op elk tijdstip.

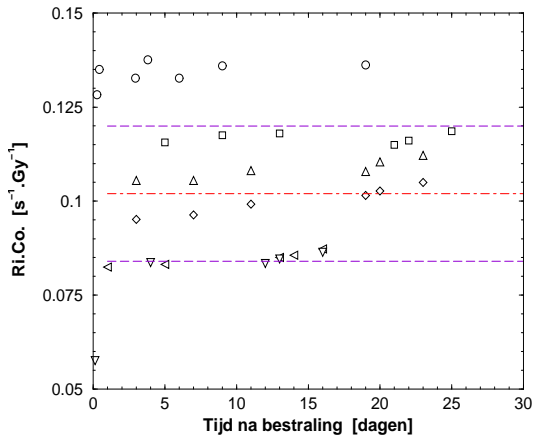
De standaardafwijking op het intercept verloopt van 0.056 s^{-1} de eerste dag na bestraling tot 0.026 s^{-1} na een periode van één maand na bestraling. Deze laatste waarde komt aardig in de buurt van deze opgemeten binnen eenzelfde set buisjes. De standaardafwijking op de richtingscoëfficiënt van de dosis-R2 curve bedraagt $0.018 \text{ s}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$ wat overeenkomt met een procentuele afwijking van 18%.

Hieruit kunnen we afleiden dat de afwijkingen die optreden bij het aanmaken van de monomeer-polymeergel vooral te wijten zijn aan de monomeren. Vermoedelijk is ook hier een verschil in de warmtebehandeling van de monomeeroplossing verantwoordelijk voor de afwijkingen in de richtingscoëfficiënt.

Deze afwijkingen doen ons ertoe besluiten dat in een dosimetrie-experiment voor elke partij gel steeds een afzonderlijke kalibratie dient te gebeuren.



a



b

Figuur 3.26: Intercept (a) en richtingscoëfficiënt (b) opgemeten op verschillende tijdstippen na bestraling in verschillende proefbuisjes gevuld met gel. De verschillende symbolen staan voor verschillende gel-partijen. De punt-gestreepte lijn en de streeplijnen staan voor respectievelijk de gemiddelde waarde en één standaardafwijking over de verschillende partijen.

Hoofdstuk 4

Scannen van de gel

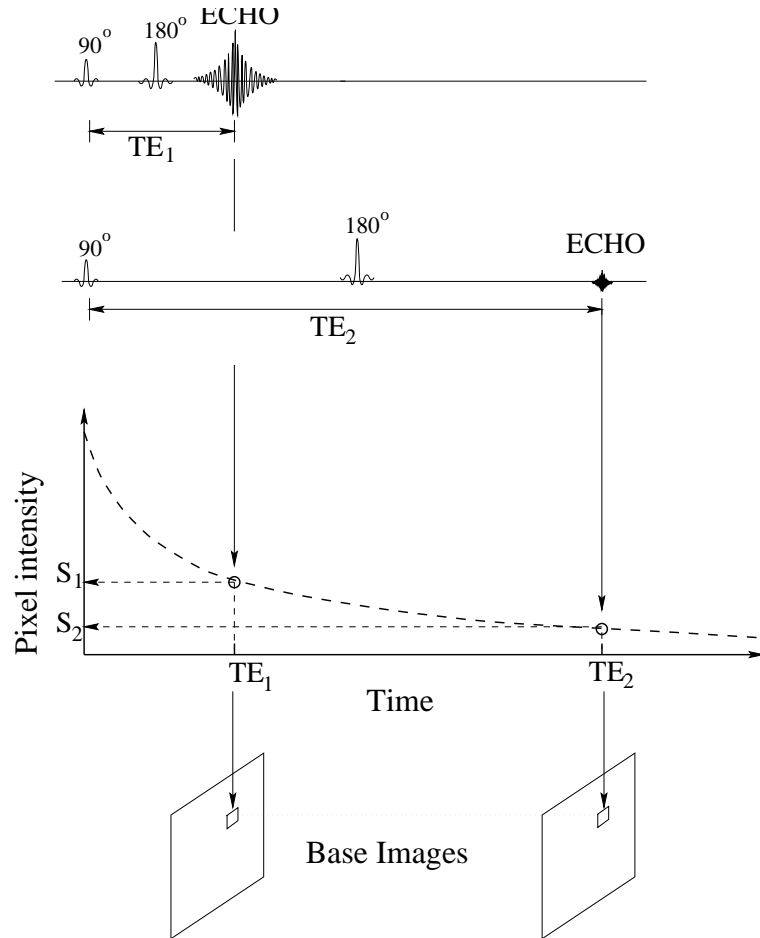
Voor een overzicht zie ook [publicatie 3](#)

4.1 De sequentie

4.1.1 De enkelvoudige-echosequentie

In paragraaf 2.2.8 werd reeds gesproken over een demping van signaal ten gevolge van interacties tussen naburige kernen. In de spin-echosequentie, zoals werd weergegeven in figuur 2.22, was de echo afkomstig van een magnetisatie die een factor e^{-TE/T_2} kleiner is dan de magnetisatie aan het begin van de sequentie, onmiddellijk na de 90-graden RF-puls. De amplitude van het signaal bepaalt de pixelintensiteit in het resulterende beeld dat uiteindelijk gevormd zal worden (na tweedimensionale Fourier transformatie van de echos). In figuur 4.1 is het RF-gedeelte van de spin-echosequentie weergegeven voor twee verschillende echo tijden, TE_1 en TE_2 . Om redenen van overzichtelijkheid zijn de beeldvormingsgradiënten voor beide gevallen niet weergegeven.

Als we nu twee beelden zouden maken, a.h.v twee spin-echosequenties elk met een verschillende echotijd, TE , kunnen we pixel per pixel de T_2 -waarde berekenen. De pixels in beide beelden bezitten immers elk een verschillende T_2 -weging (zie Figuur 4.1).



Figuur 4.1: Met behulp van twee verschillende spin-echosequenties kan een T2-beeld berekend worden.

Door voor elke pixel het logaritmisch quotiënt te nemen van de pixel-intensiteiten van de twee T2-gewogen beelden bekomt men uiteindelijk de T2-waarde.

$$\begin{aligned} \text{Vermits } S_1(x, y) &= M_0(x, y) e^{-\frac{TE_1}{T2(x, y)}} \\ S_2(x, y) &= M_0(x, y) e^{-\frac{TE_2}{T2(x, y)}} \end{aligned}$$

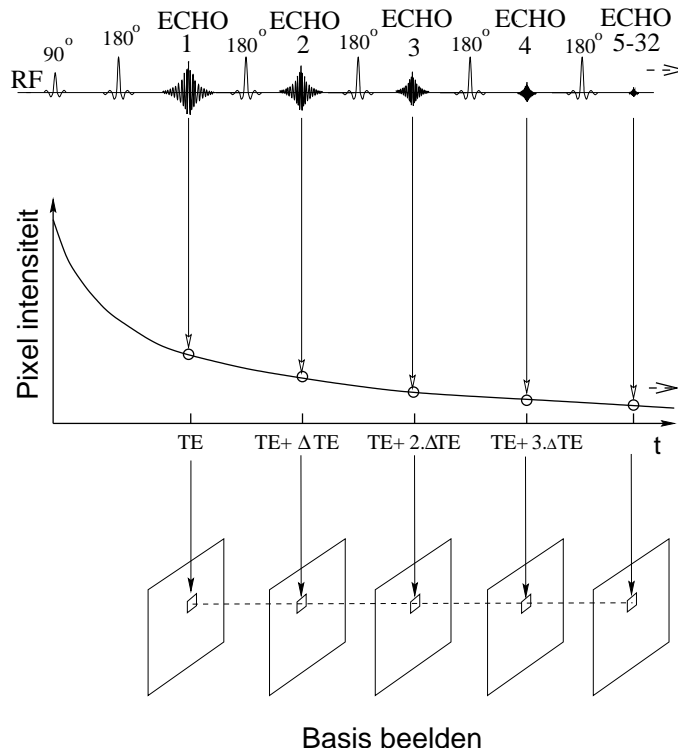
$$\text{geldt } T2(x, y) = \frac{TE_1 - TE_2}{\ln(S_2(x, y)/S_1(x, y))} .$$

Door deze berekening te herhalen voor alle pixels met coördinaten (x,y) bekomt men uiteindelijk het T2-beeld of het R2-beeld via diens inverse.

4.1.2 De multispin-echosequentie

Het nadeel van vorige methode heeft betrekking op de meettijd. Om één R2-beeld te bekomen moet men immers de sequentie tweemaal herhalen. Met een repetitietijd, TR, van 3 s betekent dit dat de totale meettijd 25'36" bedraagt voor een beeld opgebouwd uit 256 faselijnen. Daarenboven is deze methode niet optimaal wat betreft de signaal-ruisverhouding. Men kan zien dat de magnetisatie in de sequentie voor het grootste deel van de tijd ongemoeid blijft (d.i. onbenut voor excitatie of uitlezing). We komen hier uitvoerig op terug in de volgende paragraaf.

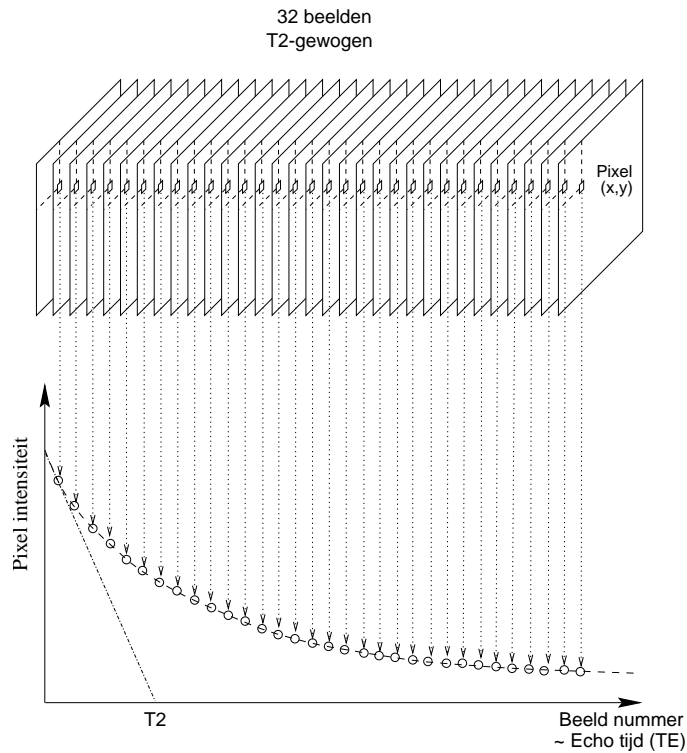
Een betere benutting van de relaxatietijd wordt verwezenlijkt in een multispin-echosequentie. De sequentie 'SE32P' is een sequentie waarbij per repetitietijd 32 echo's gevormd worden. De opbouw is weergegeven in figuur 4.2.



Figuur 4.2: Met de sequentie 'SE32P' worden 32 verschillende echo's (beelden) gegenereerd. Na fitting van alle pixels uit de 32 beelden wordt een T2-beeld bekomen.

Door de eerste RF-puls (van 90°) wordt de magnetisatie in het transversale vlak gebracht. De magnetisatie defaseert gedurende een tijd $TE/2$, waarna ze gespiegeld wordt door een tweede RF-puls (van 180°). Hierdoor gaan de magnetische dipolen refaseren. Na een echotijd TE , treedt terug defasering op. Na terug een tijdspanne, $TE/2$, wordt terug een RF-puls aangebracht, waardoor de magnetische dipolen terug gespiegeld worden. Nadien gaan ze terug refaseren om na een tijd $2TE$ opnieuw aanleiding te geven tot een echo. Deze cyclus kan herhaald worden en terug aanleiding geven tot vorming van een derde echo, een vierde echo, ... Tijdens de opeenvolging van de 180° -RF-pulsen treedt T2-relaxatie op. Zo kreeg elke echo een andere T2-weging. Elke echo wordt in een apart beeld weggeschreven, zodat na afloop van de sequentie, een set van 32 T2-gewogen beelden verkregen wordt. De pixelintensiteit van een pixel vertoont een exponentieel verloop

doorheen de ganse set. Na fitting van elke pixel over de 32 beelden aan een exponentiële bekomt men aldus de initiële magnetisatie $M_0(x, y)$ en de relaxatiesnelheid $R_2(x, y)$, voor elke pixel (zie Figuur 4.3).



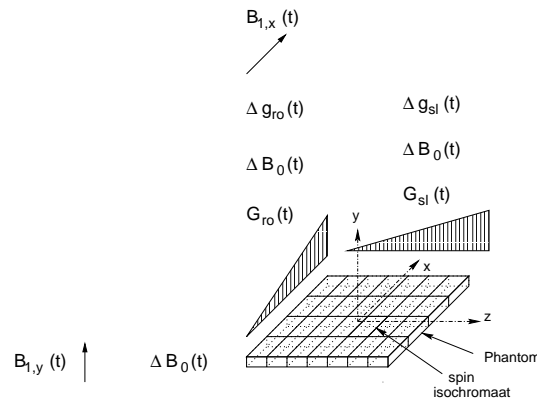
Figuur 4.3: Na fitting van alle pixels in de 32 beelden, gegenereerd met de sequentie 'SE32P', wordt een T2-beeld bekomen.

Alhoewel dergelijke methode om kwantitatieve T2-metingen te verrichten misschien wel eenvoudig mag lijken, treden er toch een aantal problemen op bij de implementatie op een MR-scanner.

4.2 Computersimulaties van de beeldvormingssequenties

Om de beeldvormingssequenties beter te kunnen bestuderen werd een simulatieprogramma ontwikkeld. Het gebruikte algoritme is gebaseerd op de numerieke oplossing van de Bloch-vergelijkingen (zie paragraaf 2.2.4-2.2.5). Een gelijkaardige methode werd aangewend door Fransson *et al* bij de bestudering van het effect van gestimuleerde echo's op de bekomen T2-waarde in multispin-echosequenties [113, 114, 115]. Aanverwante simulatie-algoritmen zijn in de literatuur terug te vinden [116, 117, 118, 119]

Vooreerst onderstellen we een tweedimensionaal object met een homogene spindensiteit. De twee spatiale dimensies van het object komen overeen met de snedeselecterende richting en de frequentie encoderende richting. Het object wordt nu ingedeeld in kleinere deelgebiedjes. In navolging van Fransson *et al* noemen we dergelijke deelgebiedjes ook nog spinisochromaten.



Figuur 4.4: Het tweedimensionaal softwarephantoom bestaande uit verschillende spinisochromaten waarop verschillende tijdsafhankelijke en plaatsafhankelijke magnetische veldcomponenten inwerken

Vervolgens wordt de beeldvormingssequentie in het tijdsdomein opgedeeld in kleine tijdsintervallen van $25 \mu s$ en de magnetische-inductiecomponenten worden op elk moment opgetekend. De lengte van het tijdsinterval dient zo gekozen te worden dat zowel de magnetische-inductiecomponenten van de radiofrequente pulsen alsook van de magnetische gradiënten voldoende fijn bemonsterd worden zodat discretisatie fouten minimaal gehouden worden.

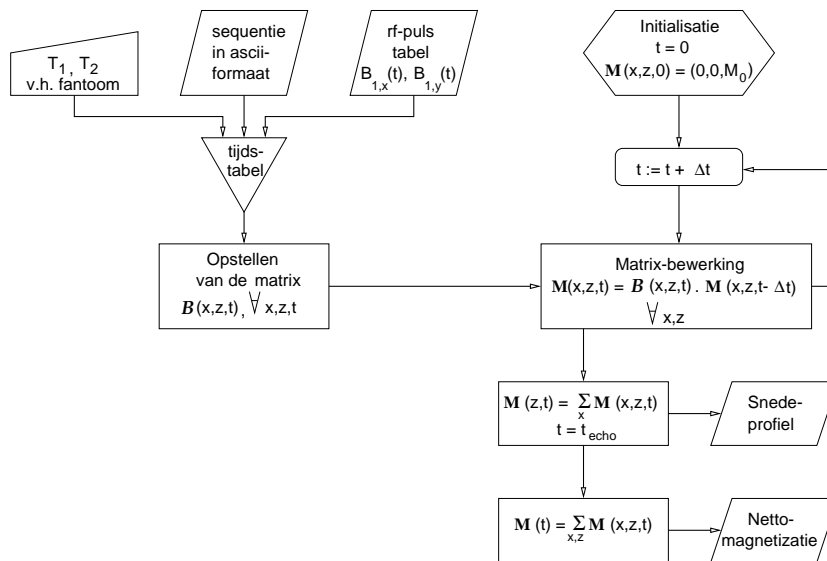
Voor elke spinisochroomaat wordt nu de Bloch-vergelijking opgelost uitgaande van de magnetisatie op het einde van het vorige interval.

$$\frac{d\bar{M}}{dt} = \gamma(\bar{M} \times \bar{B}) - \begin{pmatrix} M_x/T2 \\ M_y/T2 \\ (M_z - M_0)/T1 \end{pmatrix} \quad (4.1)$$

met de totale magnetische-inductievector op het moment t gegeven door:

$$\bar{B} = \overline{\Delta B_0(t)} + ((\overline{G(t)} + \overline{\Delta g(t)})\bar{r})\bar{e}_z + \overline{B1(t)} \quad (4.2)$$

met $\overline{\Delta B_0(t)}$ de wervelstroomgeïnduceerde magnetische-veldoffset (zie verder in paragraaf), $\overline{G(t)}$ de beeldvormingsgradiënt en $\overline{\Delta g(t)}$ de wervelstroomgeïnduceerde gradiënt.



Figuur 4.5: Flow-chart van het simulatieprogramma

In figuur 4.5 is een flow-chart van het simulatieprogramma weergegeven. Het programma werd zo geschreven dat de ascii-versie van de sequentie en de van daaruit opgeroepen RF-pulstabel ingelezen worden en een tijdstabel van de magnetische inductie gegenereerd wordt. Vervolgens wordt het simulatieprogramma opgestart die de tijdstabel afloopt en voor elk tijdsincrement de Bloch-vergelijking oplost. Dit vindt plaats onder de vorm van

matrixvermenigvuldigingen. De magnetisatievector $\overline{M}(\overline{r}, t)$ wordt bekomen uit de magnetisatievector $\overline{M}(\overline{r}, t - \Delta t)$ volgens:

$$\overline{M}(\overline{r}, t) = R_{grad} R_{inh} R_{relax} R_{RF} \overline{M}(\overline{r}, t - \Delta t) + M_0(\overline{r}) (1 - e^{-\frac{t}{T_1(\overline{r})}}) \overline{e}_z \quad (4.3)$$

met

$$R_{grad} = \begin{pmatrix} \cos\varphi_{grad} & \sin\varphi_{grad} & 0 \\ -\sin\varphi_{grad} & \cos\varphi_{grad} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (4.4)$$

met φ_{grad} gevormd uit de gradiënten volgens:

$$\varphi_{grad} = \gamma \overline{r} \int_{t-\Delta t}^t \overline{G}(\tau) d\tau. \quad (4.5)$$

De inhomogeniteitsmatrix R_{inh} brengt de inhomogeniteit van het magnetisch veld in rekening. Zoals we verderop zullen zien is deze inhomogeniteit samengesteld uit een tijdsinvariante component die afkomstig is van de inhomogeniteit van het magnetisch veld en uit een tijdsvariante component afkomstig van wervelstromen.

$$R_{inh} = \begin{pmatrix} \cos\phi_{inh} & \sin\phi_{inh} & 0 \\ -\sin\phi_{inh} & \cos\phi_{inh} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (4.6)$$

met ϕ_{inh} beschreven volgens:

$$\phi_{inh} = \gamma \cdot \int_{t-\Delta t}^t \overline{\Delta B}_0(\overline{r}, \tau) d\tau \quad (4.7)$$

Terwijl de gradiënt en inhomogeniteitsmatrix de magnetisatie een bijkomende verdraaiing geven, zorgt de relaxatie matrix R_{relax} voor een schaling van de magnetisatie.

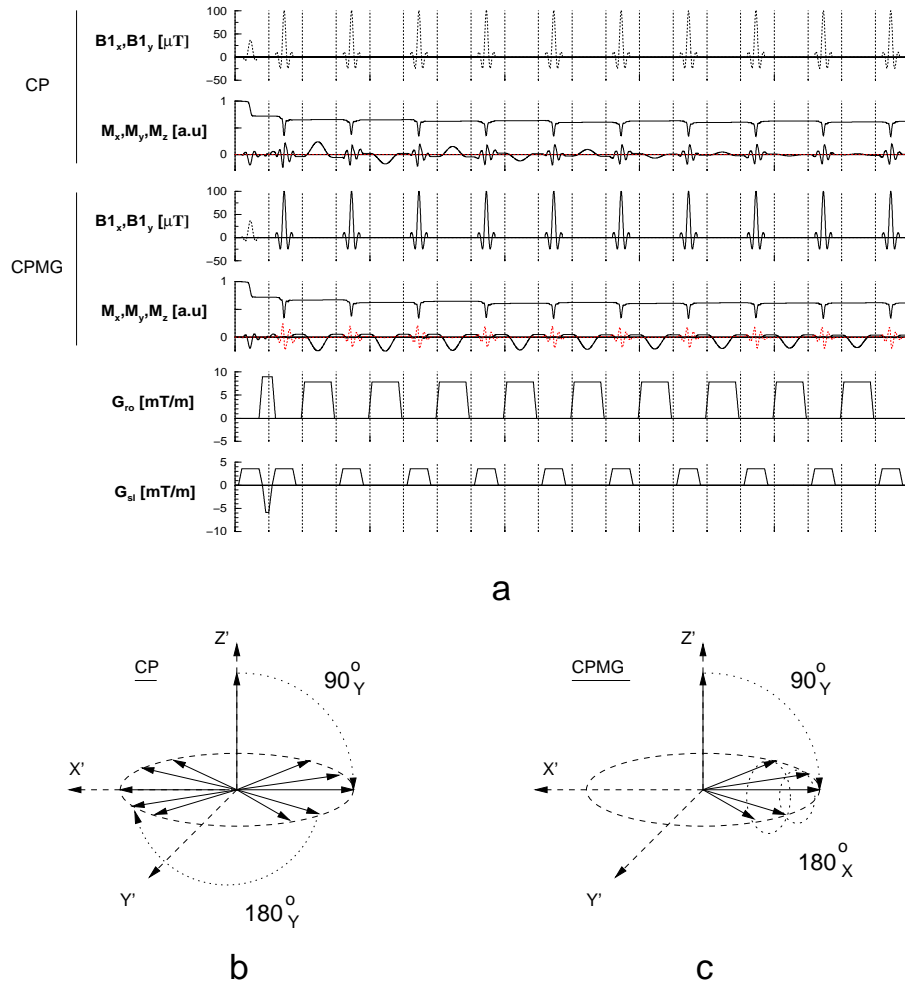
$$R_{relax} = \begin{pmatrix} e^{-\frac{\Delta t}{T_2(\overline{r})}} & 0 & 0 \\ 0 & e^{-\frac{\Delta t}{T_2(\overline{r})}} & 0 \\ 0 & 0 & e^{-\frac{\Delta t}{T_1(\overline{r})}} \end{pmatrix} \quad (4.8)$$

De RF-matrix is een rotatiematrix die tevens afhangt van de fasehoek ϕ van de magnetische-inductievector in het roterend referentiestelsel.

$$R_{RF} = \begin{pmatrix} \cos^2\phi + \sin^2\phi \cos\alpha & \sin\phi \cos\phi (1 - \cos\alpha) & -\sin\alpha \sin\alpha \\ \sin\phi \cos\phi (1 - \cos\alpha) & \sin^2\phi + \cos^2\phi \cos\alpha & \cos\phi \sin\alpha \\ \sin\phi \sin\alpha & -\cos\alpha \sin\alpha & \cos\alpha \end{pmatrix} \quad (4.9)$$

met de fasehoek $\phi = \text{atan}\left(\frac{B_{1y}}{B_{1x}}\right)$ en de fliphoek $\alpha = \sqrt{B_{1x}^2 + B_{1y}^2} \Delta t$.

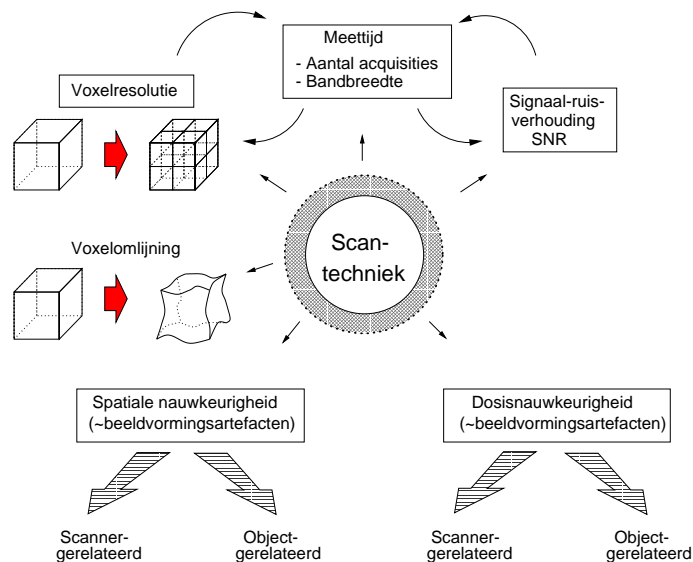
Figuur 4.6 toont het tijdsverloop van de netto magnetisatie in een voxel zoals berekend met behulp van het simulatieprogramma. Het simulatieprogramma werd voornamelijk gebruikt bij het bestuderen van effecten van wervelstromen en B1-veldinhomogeniteiten.



Figuur 4.6: Tijdsverloop van de twee delen in een PHAPS-sequentie bekomen via computersimulatie. In een Carr-Purcell (CP) schema worden excitatie- en refocuseringspulsen allebei volgens de Y' -as aangelegd. In een Carr-Purcell Meiboom-Gill schema worden de refocuseringspulsen aangelegd volgens de X' -as terwijl de excitatie-puls volgens de Y' -as plaatsgrijpt. Het resultaat is een totaal verschillende magnetisatiegeschiedenis.

4.3 Belangrijke aspecten van de beeldvorming: SNR, resolutie en meettijd

In alle MR-beelden is een bepaalde mate van thermische ruis aanwezig. Deze stochastische onzekerheid in elke pixelwaarde kan overeenkomstig de centrale limietstelling in de statistiek enkel gereduceerd worden door het herhalen van dezelfde meting en nadien alle resultaten uit te middelen. Vertaald in MR-jargon betekent dit het nemen van meerdere acquisities. Dit resulteert echter in een toename van de totale meettijd. Een andere manier is het reduceren van de uitleesbandbreedte maar dit heeft tot gevolg dat de uitleestijd evenredig toeneemt en dat anderzijds susceptibiliteitsartefacten groter worden.



Figuur 4.7: Belangrijke aspecten van de beeldvorming inzake nauwkeurigheid.

In figuur 4.7 is schematisch weergegeven met welke aspecten bij kwantitatieve beeldvorming zoals in het geval van geldosimetrie dient rekening te worden gehouden. Er bestaat een belangrijke driehoeksverhouding tussen de signaal-ruisverhouding (SNR), de totale meettijd en de voxelresolutie

gegeven door de betrekking:

$$SNR \propto \frac{\sqrt{\text{meettijd}}}{\text{voxelresolutie}} \cdot f(\text{scanner}, \text{sequentie}, \text{scan parameters}) \quad (4.10)$$

waarbij de voxelresolutie omgekeerd evenredig is met het voxelvolume. De laatste factor in deze uitdrukking toont aan dat ook elementen zoals de veldsterkte de uitleesbandbreedte en sequentieparameters een invloed hebben op deze grootte. Hierbij dient tevens gelet te worden op vervormingen in het beeld en systematische fouten in de dosis. Op deze beeldvormingsartefacten komen we later uitgebreid terug.

Onder ruis wordt hier verstaan de stochastische variaties die bovenop het opgevangen signaal voor elke voxel gesuperponeerd zijn. In de literatuur wordt ruis soms ook gedefinieerd als elke afwijking tussen het opgenomen beeld en wat verwacht wordt op basis van het gescande object. Gebruikmakend van deze definitie wordt de ruis dan opgedeeld volgens twee verschillende criteria [120]. In een temporele classificatie worden twee verschillende types van ruis onderscheiden; het eerste type is repetitieve ruis wat betekent dat dezelfde afwijking teruggevonden wordt als het object verschillende malen na mekaar gescand wordt. Niet-repetitieve ruis manifesteert zich als een afwijking die zich niet herhaalt wanneer het object herhaaldelijk gescand wordt. In een spatiale classificatie spreken we van structurele ruis en statistische ruis. Structurele ruis kan beschouwd worden als elk topologisch samenhangend patroon dat voorkomt in de beelden terwijl het afwezig is in het gescande object. Statistische ruis manifesteert zich als topologisch on-samenhangend en voldoet aan een statistische wetmatigheid. In de verdere bepaling van de signaal-ruisverhouding is het deze laatste ruiscomponent die beschouwd wordt. De andere hierboven genoemde afwijkingen worden in dit werk beschouwd als beeldvormingsartefacten en worden uitvoerig behandeld in paragraaf 4.3. Deze ruis is afkomstig van de thermische bewegingen van elektronen in de spoel en ontvangstelektronica alsook van de Brownse beweging van de moleculen in het te scannen object.

Het MR-signaal wordt beschreven via de betrekking:

$$S = MB_i\omega\Delta V \quad (4.11)$$

hierin is M de magnetisatie per volume-eenheid. B_i is het veld per eenheid van stroom. Dit is een factor bepaald door de geometrie van de spoel. ω is de precessiehoeksnelheid. ΔV is het beschouwd volume.

De ruis op een MR-sigitaal wordt beschreven door de betrekking van Nyquist:

$$N = \sqrt{(2/\pi)kT_N R \Delta\omega} \quad (4.12)$$

met T_N de ruistemperatuur, R de RF-weerstand van de detectiespoel en $\Delta\omega$ de uitleesbandbreedte.

Voor een uitgebreide theoretische afleiding van de signaal-ruisverhouding in MR-beelden verwijzen we naar andere werken [121, 122, 123, 124]. De signaal-ruisverhouding wordt bekomen door het berekenen van het opgevangen signaal en de thermische ruis respectievelijk.

Uitgaande van de algemene betrekkingen 4.11 en 4.12 vindt men na enig rekenwerk:

$$S/N = \sqrt{\frac{\pi}{18k^3}} I(I+1) \hbar^2 \gamma \frac{N_v \omega}{T_{object} \sqrt{\frac{V_{object} T_{spoel}}{2\mu_0 \eta Q_0 \omega} + \frac{1}{4} \sigma \Theta T_{spoel}}} \frac{\Delta V}{\sqrt{\Delta\omega}}. \quad (4.13)$$

Hierin is N_v de (volume-) spindensiteit, T_{object} en V_{object} respectievelijk de temperatuur in K en het totale volume van het object, η de vulfactor van het object, σ de elektrische conductiviteit, Θ het zwaartekrachtsmoment van het object en $\Delta\omega$ de ontvangstbandbreedte.

Hieruit volgt dat de signaal-ruisverhouding van een MR-sigitaal evenredig is met de veldsterkte van het hoofd-magnetisch-veld en met het voxelvolume en omgekeerd evenredig met de wortel uit de ontvangstbandbreedte. Wil men de signaal-ruisverhouding kennen voor een ruwe-databeeld dan moet vergelijking 4.13 nog worden vermenigvuldigd met de wortel uit het aantal acquisities NEX en het aantal echo's. Het aantal echo's is in het geval van 2D-FFT lineaire sampling gelijk aan het aantal faselijnen, N_{ph} . Aldus vindt men dat volgende betrekking geldt voor de signaal-ruisverhouding in een ruwe-databeeld:

$$SNR \propto \Delta V B_0 \sqrt{NEX \cdot N_{ph}} \quad (4.14)$$

met B_0 gelijk aan het hoofdmagnetisch veld.

Het radiofrequent MR-sigitaal wordt opgevangen bij middel van een kwadratuurdetector. Uit het ruwe-databeeld wordt een reëel beeld en een imaginair beeld bekomen bij middel van een 2D-FFT. Een gaussiaans verdeelde ruiscomponent in de ruwe data geeft eveneens aanleiding tot een gaussiaans

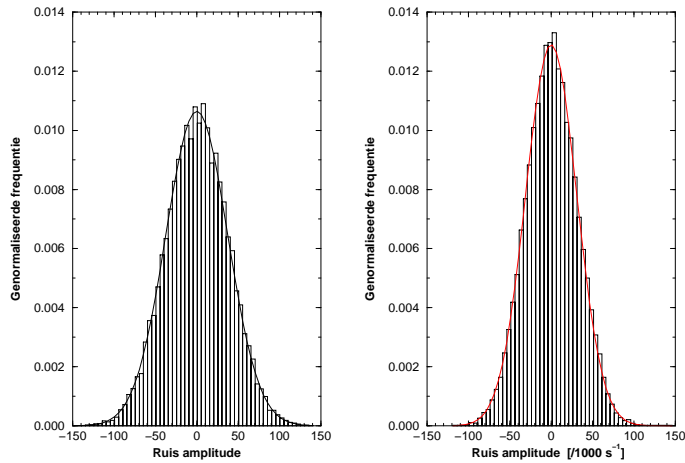
verdeelde ruiscomponent in het reëel en imaginair beeld. Om echter een amplitudebeeld (en fasebeeld) te bekomen wordt een niet-lineaire operatie uitgevoerd, namelijk:

$$A = \sqrt{\Re^2 + \Im^2} \quad (4.15)$$

$$\phi = \arctan \frac{\Im}{\Re} \quad (4.16)$$

Hierdoor blijft de verdeling van de ruis niet langer gaussiaans maar volgt de distributie van Rice [125]. Toch kan worden aangetoond dat voor SNR groter dan 3 deze ricciaanse verdeling overgaat in een gaussiaanse [126]. Een methode om ook uit lage-SNR-basisbeelden kwantitatieve beelden te bekomen wordt beschreven door Miller *et al* [127].

Methoden voor het opmeten van SNR in MR-beelden werden reeds beschreven door andere auteurs [128, 129, 120, 130, 131]. In deze studie maakten we gebruik van de methode beschreven als de ‘National Electrical Manufacturers’ (NEMA)-standaardprocedure [132]. Hierbij wordt een beeld tweemaal opgemeten op identieke wijze met dezelfde scanparameters. Vervolgens wordt het verschilbeeld van beide beelden geconstrueerd en de standaardafwijking berekend in een regio gelegen binnen een gebied van het gescande voorwerp. De SNR wordt dan gedefinieerd als het quotiënt van de gemiddelde pixelwaarde in dat gebied gedeeld door de gemiddelde standaardafwijking en vermenigvuldigd met de vierkantswortel uit 2. In alle basisbeelden die in dit werk voorkomen bedroeg de SNR meer dan 15 wat ruim uitsteekt boven de limiet van niet-gaussiaans gedrag. Het gaussiaans gedrag blijft tevens behouden in het R2-beeld na fitting aan de basisbeelden (zie figuur 4.8)



Figuur 4.8: Histogram van de pixelintensiteiten **(a)** in het eerste basisbeeld en **(b)** in het R2-beeld na fitting aan de 32 basisbeelden gebruikmakend van het ‘maximum-likelihood’ algoritme

De totale meettijd voor een basisbeeld opgemeten volgens één van bovengenoemde beeldvormingssequenties is proportioneel met het aantal fase-lijnen, N_{ph} en met het aantal acquisities, NEX :

$$t = TR \cdot NEX \cdot N_{ph} \quad (4.17)$$

Hierdoor verkrijgt men voor de signaal-ruisverhouding in een basisbeeld:

$$SNR \propto \Delta V B_0 \sqrt{t/TR} \quad (4.18)$$

De spatiale resolutie wordt gedefinieerd als het inverse van het voxelvolume, ΔV . Veelal wordt een opsplitsing gemaakt in ‘in-plane’ resolutie en snededikte.

Aangezien het R2-beeld bekomen wordt door mathematische bewerkingen op elke pixel van de basisbeelden zal ook op dit beeld een bepaalde hoeveelheid ruis gesuperponeerd zijn. Deze hoeveelheid is proportioneel met de ruis in de basisbeelden maar is eveneens afhankelijk van de mathematische operaties op de basisbeelden. Aangezien de ruis in het R2-beeld proportioneel is met de ruis in de basisbeelden blijft betrekking 4.18 geldig voor de signaal-ruisverhouding in het R2-beeld. In [publicatie 4](#) werden uitdrukkingen opgesteld voor de verhouding van de relatieve ruisbijdrage in het

R2-beeld en de relatieve ruisbijdrage in de basisbeelden voor beide beeldvormingssequenties en voor verschillende fittingsmethoden.

De twee-puntsmethode

Na het opmeten van twee spin-echobeelden, elk met een verschillende echotijd, wordt de R2-waarde in een pixel bekomen volgens:

$$R2 = \frac{\ln S_1 - \ln S_2}{TE_2 - TE_1} \quad (4.19)$$

De verhouding van de relatieve ruisbijdragen wordt dan:

$$\frac{\sigma_{R2}/R2}{\sigma_S/S_1} \approx \frac{1}{R2|\Delta TE|} \sqrt{\left(\frac{\lambda}{(1-\psi_N)} + \frac{1}{\psi_N}\right) \frac{1}{N}}, \quad (4.20)$$

met $\psi_N = N_1/N$, de acquisitiefraction en $N = N_1 + N_2$ het totaal aantal acquisities.

De meer-puntsmethode: lineaire fit aan de semi-logplot

Na het opmeten van verschillende spin-echobeelden elk met een verschillende echotijd wordt de R2-waarde in een pixel bekomen bij middel van lineaire regressie volgens:

$$R2 = \frac{\sum_{i=1}^N (TE_i \ln S_i - \overline{TE} \overline{\ln S})}{\sum_{i=1}^N (TE_i - \overline{TE})^2}. \quad (4.21)$$

En de verhouding van de relatieve ruisbijdragen wordt dan:

$$\frac{\sigma_{R2}/R2}{\sigma_S/S_1} \approx \frac{6}{N(N^2 - 1)R2\Delta TE} \Upsilon_{lsq} \quad (4.22)$$

met

$$\Upsilon_{lsq} = \sqrt{\frac{(N-1)^2(1-\lambda^{N+2}) + 2(N^2-3)(\lambda^N-1)\lambda - (N+1)^2(\lambda^{N-2}-1)\lambda^2}{(1-\lambda)^3}}$$

De meer-puntsmethode: 'maximum-likelihood'

De 'maximum-likelihood'-bepaling is gebaseerd op het maximaliseren van de waarschijnlijkheid dat een bepaalde meting gelegen is bij de waarde vooropgesteld door een theoretisch model [133, 134].

De waarschijnlijkheid dat een gescande pixelwaarde, S_i , van een basisbeeld gelegen is op de theoretisch voorspelde waarde, $S(TE_i)$, wordt gegeven door de normaal verdeelde waarschijnlijkheidsdistributie:

$$P_i = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_S} \exp\left(-\frac{(S_i - S(TE_i))^2}{2\sigma_S^2}\right) \quad (4.23)$$

met $S(TE_i) = S_0 \cdot \exp(-R2TE_i)$.

Voor N basisbeelden wordt de totale waarschijnlijkheid dan:

$$P = \prod_{i=1}^N \left\{ \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_S} \cdot \exp\left(-\frac{(S_i - S(TE_i))^2}{2\sigma_S^2}\right) \right\} \quad (4.24)$$

Er kan worden aangetoond dat het maximaliseren van deze waarschijnlijkheid overeenkomt met het minimaliseren van de grootheid χ^2 ,

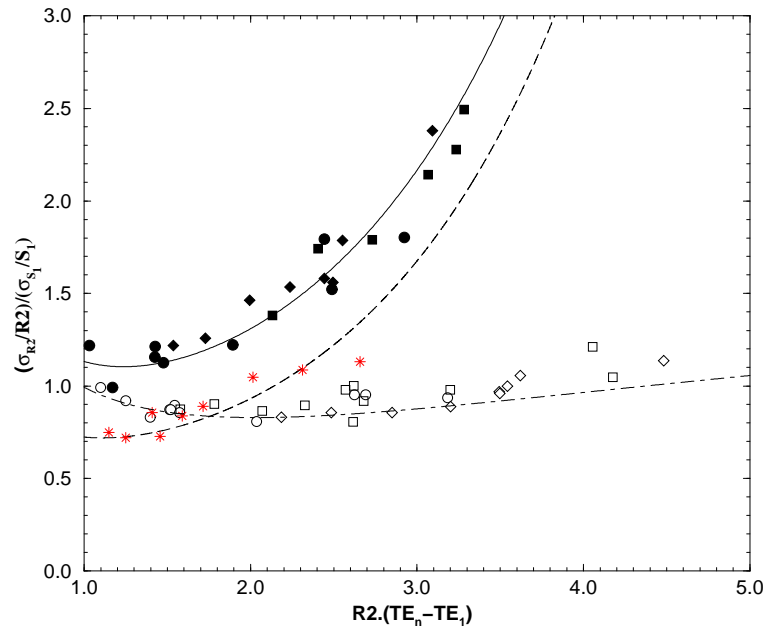
$$\chi^2 = \sum_{i=1}^N \left\{ \frac{(\ln(S_i) - \ln(S(TE_i)))^2}{\sigma_{\ln S_i}^2} \right\}. \quad (4.25)$$

Na enig rekenwerk vindt men voor de relatieve ruisbijdragen:

$$\frac{\sigma_{R2/R2}}{\sigma_S/S_1} \approx \frac{e^{-R2\Delta TE}}{R2\Delta TE} \Upsilon_{\chi^2} \quad (4.26)$$

met

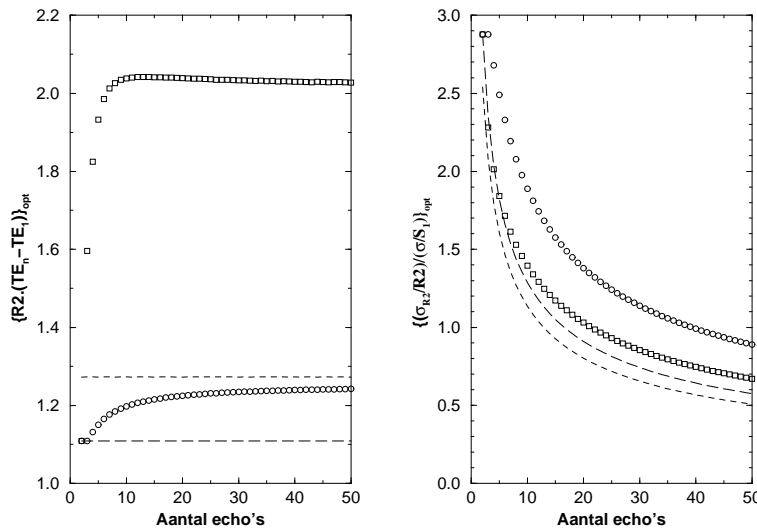
$$\Upsilon_{\chi^2} = \sqrt{\frac{(1 - \lambda^{-N})(\lambda - 1)^3}{\lambda(1 - N^2\lambda^{1-N} + 2(N^2 - 1)\lambda^{-N} - N^2\lambda^{-(N+1)} + \lambda^{-2N})}}$$



Figuur 4.9: Verhouding van de relatieve ruisbijdragen versus $R2.(TE_n - TE_1)$ van het gescande object. Experimentele resultaten zijn weergegeven bij middel van symbolen. *Stippelijne*: gebruikmakend van een tweepuntsmeting en opgemeten met een enkelvoudige-spin-echosequentie met 16 acquisities. *Volle lijn*: gebruikmakend van lineaire regressie in een semi-logaritmische plot van signaalintensiteit versus echotijd en opgemeten bij middel van een 32-echosequentie. *Punt-streeplijn* gebruikmakend van ‘maximum-likelihood’-schatting bij middel van een 32-echosequentie (Experimentele data zijn weergegeven als open symbolen. *Cirkels*: SE32-sequentie ($TE = [20\text{ms}, 640\text{ms}]$), *Vierkanten*: SE32-sequentie ($TE = [35\text{ms}, 1120\text{ms}]$), *Ruitjes*: SE32-sequentie ($TE = [50\text{ms}, 1600\text{ms}]$), *Sterretjes*: SE-sequentie ($TE = [20\text{ms}, 640\text{ms}]$, $NEX = 16$)

Figuur 4.9 toont de superioriteit aan van de multispin-echosequentie waarbij de fitting wordt doorgevoerd bij middel van een ‘maximum-likelihood’ minimalisatie. In dit geval blijkt dat de ruis niet sterk varieert met toenemende waarden van $R2(TE_n - TE_1)$. Dit impliceert dat voor een bepaalde R2 de totale periode waarbinnen echo’s worden opgemeten vrij lang kan genomen worden. Dit betekent dat meerdere echo’s kunnen opgenomen worden wat een verdere reductie van de ruisverhouding tot gevolg heeft. Voor de drie technieken kan een optimale echo periode bepaald worden voor een bepaald bereik van R2-waarden.

In figuur 4.10 is de optimale waarde voor $R2(TE_n - TE_1)$ weergegeven als functie van het aantal echo’s. De corresponderende (minimale) ruisverhouding is eveneens weergegeven.



Figuur 4.10: *Links* Optimale waarden voor $R2(TE_n - TE_1)$ als functie van het aantal echo’s. *Rechts*: Overeenkomstige optimale ruisverhouding als functie van het aantal echo’s. *Cirkels* lineaire regressie in semi-log plot. *Vierkantjes*: ‘maximum-likelihood’-schatting. *Korte stippellijn*: twee-punts-enkelvoudige-echometing met optimalisatie van zowel de acquisitiefraction als het echo-tijdinterval. *Lange streeplijn*: twee-punts-enkelvoudige-echometing met optimalisatie van het echo-tijdinterval.

Kalibratiefouten

Voor de constructie van een dosisbeeld uit een R2-beeld worden proefbuisjes gel bestraald met gekende dosissen, D_i . Voor dosissen kleiner dan 10 Gy is het verband tussen R2 en D lineair. Dit laat ons toe om een kalibratierechte op te stellen bij middel van een lineaire regressie, $R2_i = R2_{,0} + \alpha D_i$. Om de kalibratieplot op te stellen wordt de $R2_i$ -waarde in een regio (ROI) van elk proefbuisje bepaald en uitgezet tegen de corresponderende dosis D_i . De standaardafwijking van de R2-waarden in de regio wordt eveneens bepaald. We noemen deze waarde σ_{cal} . Als het aantal punten in die regio (waarover σ_{cal} berekend werd) N_{ROI} bedraagt, dan is de standaard afwijking op de gemiddelde waarde van R2 gegeven door $\sigma_{cal}/\sqrt{N_{ROI}}$. Onderstellen we nu dat alle standaardafwijkingen op de kalibratiepunten ($D_i, R2_i$) dezelfde waarde hebben, dan kan men stellen dat de verwachtingswaarde van de richtingscoëfficiënt en van het intercept van de kalibratierechte voldoen aan een gaussiaanse verdeling met respectievelijke standaardafwijkingen σ_α en $\sigma_{R2,0}$.

$$\sigma_\alpha = \frac{\sigma_{cal}/\sqrt{N_{ROI}}}{\sqrt{\sum_{i=1}^{N_{cal}} (D_i - \bar{D})^2}}, \quad (4.27)$$

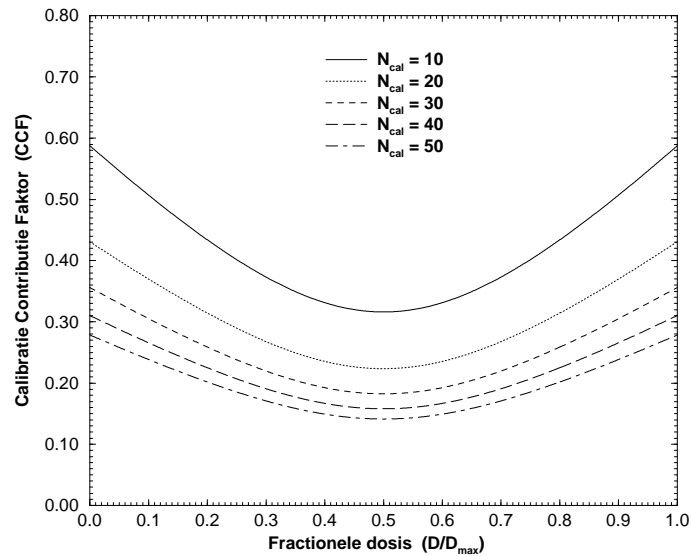
$$\sigma_{R2,0} = \frac{\sigma_{cal}}{\sqrt{N_{ROI}}} \cdot \sqrt{\frac{1}{N_{cal}} + \frac{\bar{D}^2}{\sum_{i=1}^{N_{cal}} (D_i - \bar{D})^2}} \quad (4.28)$$

Na enig statistisch rekenwerk bekomt men voor de onzekerheid op de voorspelde dosis, σ_{D^*} :

$$\begin{aligned} \sigma_{D^*} &= \frac{\sigma_{cal}}{\alpha\sqrt{N_{ROI}}} \cdot \sqrt{\frac{(D^* - \bar{D})^2}{\sum_{i=1}^{N_{cal}} (D_i - \bar{D})^2} + \frac{1}{N_{cal}}} \\ &= \frac{\sigma_{cal}}{\alpha\sqrt{N_{ROI}}} \cdot CCF \end{aligned} \quad (4.29)$$

waarbij de tweede factor (vierkantswortel) in de uitdrukking staat voor de kalibratie-contributie-factor (Calibration Contribution Factor of CCF).

In figuur 4.11 staat CCF uitgezet als functie van de fractionele dosis, D/D_{max} , voor het geval van een kalibratieplot met equidistante kalibratiepunten.



Figuur 4.11: De kalibratie-contributie-factor als functie van de fractionele dosis voor een kalibratieplot met equidistante dosispunten

Een kalibratie kan tevens uitgevoerd worden door een gel te bestralen met een welomschreven canonieke bundel en hieraan het gekende profiel te fitten [135]. Alhoewel deze methode meer dosispunten oplevert in de kalibratiekarakteristiek (i.e. $N_{cal} \nearrow \nearrow$) impliceert dit eveneens een reductie van het aantal punten in een regio ($N_{ROI} \searrow \searrow$). Uiteindelijk blijkt dit geen voordeel te bieden, alhoewel dit op het eerste zicht zo lijkt en dit door anderen als een verbetering in kalibratienauwkeurigheid voorgesteld werd.

De totale afwijking

De dosis in elke pixel van de dosismap heeft een variantie die de som is van twee bijdragen: de eerste bijdrage is afkomstig van de ruis in de R2-beelden die voortkomt uit de ruis in de basisbeelden. De tweede bijdrage is afkomstig van de statistische onzekerheid in de kalibratieplot. De twee

bijdragen stellen samen volgens:

$$\sigma_D = \sqrt{\frac{\sigma_{R2}^2}{\alpha^2} + \frac{\sigma_{cal}^2}{\alpha^2 N_{ROI}} CCF^2} \quad (4.30)$$

Belangrijk om op te merken is dat de eerste component tot uiting komt als stochastische ruis in het dosisbeeld, terwijl de tweede bijdrage aanwezig is in het dosisbeeld als een systematische afwijking die voldoet aan een gaussiaanse waarschijnlijkheidsdistributie.

In de praktijk is de kalibratiefout meestal te verwaarlozen. Neemt men bijvoorbeeld 10 proefbuisjes en een ROI van 100 pixels dan bedraagt de maximale kalibratiefout slechts 0.2% van de ruis in het R2-beeld.

Met betrekking tot de praktische implementatie kunnen we aldus stellen dat voxelafmetingen en het aantal acquisities (NEX) bij het scannen van de basisbeelden zullen gekozen worden op basis van de applicatie. Zo kan men bijvoorbeeld een ‘in-plane’ resolutie van 0.5 mm en een snededikte van 3 mm beogen met een SNR van 30. Evenzeer is het mogelijk dat een ‘in-plane’ resolutie van 2 mm en een snededikte van 5 mm volstaan maar dat de SNR groter moet zijn dan 100. In beide gevallen zal men het aantal acquisities zo kiezen dat aan deze beeldparameters voldaan is waarbij een bepaalde meettijd resulteert. In alle gevallen zal men de sequentie optimaliseren met betrekking tot de echo-tijd-spatiëring. Als meerdere sneden moeten opgemeten worden dient men tevens te verifiëren of een enkelvoudige-spin-echosequentie niet te verkiezen is boven een multispin-echosequentie. In het geval van de multispin-echosequentie is een χ^2 -fit-minimalisatie te verkiezen boven een lineaire regressie in de semi-logplot van pixelintensiteit versus echotijd.

4.4 Beeldvormingsartefacten

Wanneer men een conventioneel MR-beeld (T1-gewogen, T2-gewogen) opgenomen met behulp van de head coil bekijkt, kan men vaststellen dat de intensiteit in het beeld opgenomen aan de rand van de spoel slechts 20 % bedraagt van deze in het midden van de spoel. Het intensiteitsverloop in MR-beelden is van inferieur belang voor diagnostische doeleinden vermits de radioloog bij de beoordeling van anatomische structuren de differentiatie maakt op basis van contrasten en patronen van omliggend weefsel en niet op basis van de absolute pixelwaarden. Mochten we echter dergelijke beelden aanwenden voor dosimetriedoeleinden dan zou dit resulteren in immense fouten in de dosisverdeling.

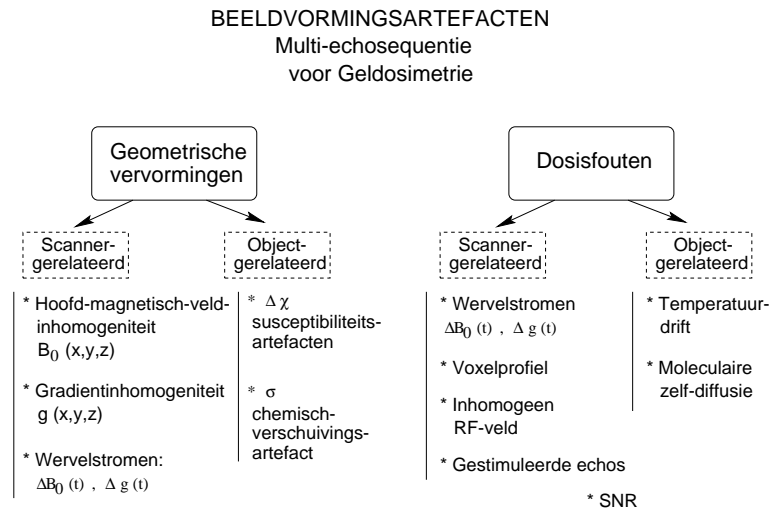
Als een snede geselecteerd wordt met behulp van een snedeselecterende gradiënt wordt ervan uitgegaan dat de positie van deze snede overeenkomt met de positie zoals aangeduid op het scherm b.m.v. een referentiebeeld. Echter, wervelstromen die veroorzaakt worden door het schakelen van beeldvormingsgradiënten kunnen een snedeverhuiving veroorzaken. Tevens is het feit dat niet alle magnetische spinmomenten in de geselecteerde snede in dezelfde mate geëxciteerd worden van weinig belang in de medische diagnostiek. Bij geldosimetrie daarentegen is het belangrijk om zich hiervan terdege bewust te zijn.

Het is welgekend dat het beeld vervormd wordt rond structuren met een verschillende paramagnetische susceptibiliteit. Dit fenomeen is het resultaat van lokale magnetische veldverstoringen. De vervormingen worden ook nog susceptibiliteitsartefacten genoemd. Daar waar het reeds enigszins hinderlijk is voor de medische diagnostiek, veroorzaken dergelijke vervormingen significante fouten in de opgemeten dosisverdeling.

In de vorige paragraaf zagen we reeds dat om de signaal-ruisverhouding in het uiteindelijk R2-beeld laag te houden voor een bepaald ruisniveau in de basisbeelden en binnen een respectabele meettijd de meest aangewezen methode een multispin-echosequentie is. Deze multispin-echosequentie is echter onderhevig aan een specifiek soort verstoringen, nl. gestimuleerde echo's.

De verschillende beeldvormingsartefacten kunnen ingedeeld worden op basis van twee criteria. Een eerste criterium werd reeds aangehaald en betreft het feit of de artefacten resulteren in een vervorming van het beeld of in een afwijking van de alsdusdanig bepaalde dosis. Een tweede indeling kan

gebeuren op basis van de oorsprong van de verstoring, met name of deze afkomstig is van systeemparemeters van de scanner of dat deze verstoringen afhankelijk zijn van het gescande object (zie figuur 4.12)



Figuur 4.12: Indeling van mogelijke beeldvormingsartefacten bij geldosimetrie.

In de volgende paragrafen behandelen we één voor één deze beeldvormingsartefacten.

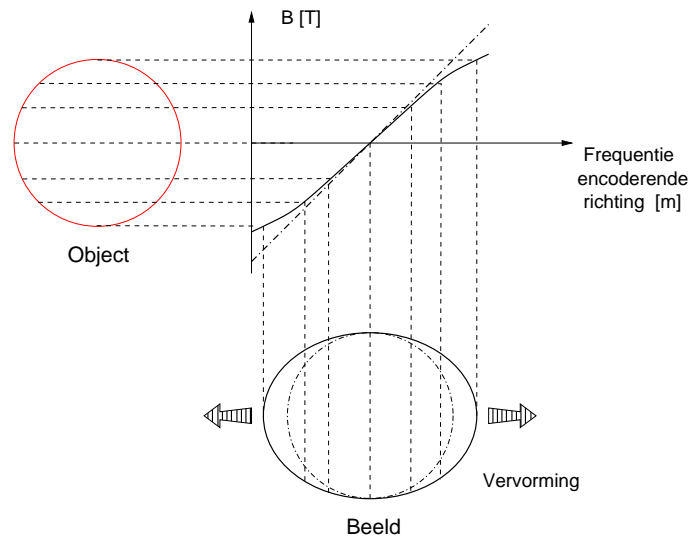
4.4.1 Geometrische vervormingen

Magnetisch-veld- en gradiëntinhomogeniteiten

Zoals geschetst in paragraaf 2.2.8 is de codering bij MR-beeldvorming gebaseerd op een één-op-één relatie van ruimte en precessiefrequentie. Bij een MR-scanner wordt een variatie in de precessiefrequentie opgebouwd bij middel van beeldvormingsgradiënten. Een afwijking van de lineariteit in de beeldvormingsgradiënten resulteert in een andere correlatie tussen ruimte en precessiefrequentie dan deze die door de MR-scanner ondersteld wordt. Dit geeft aanleiding tot een deformatie van het MR-beeld (zie figuur 4.13).

Niet alleen een afwijking in de beeldvormingsgradiënten geeft aanleiding

tot een vervorming van het MR-beeld. In principe geven alle inhomogeniteiten van het magnetisch veld tijdens de codering (snede, frequentie en fase) aanleiding tot een vervorming van het beeld. Aangezien het hoofdmagnetisch veld opgewekt wordt door een supergeleidende spoel met eindige afmetingen zijn ook in het hoofdmagnetisch veld afwijkingen te verwachten. Aangezien deze veldinhomogeniteiten persistent zijn gedurende de ganse beeldvorming geven zij aanleiding tot gelijkaardige vervormingen als deze van niet-lineariteiten in de gradiënten.



Figuur 4.13: Vervorming van een cirkelvormig object door niet-lineaire gradiënt

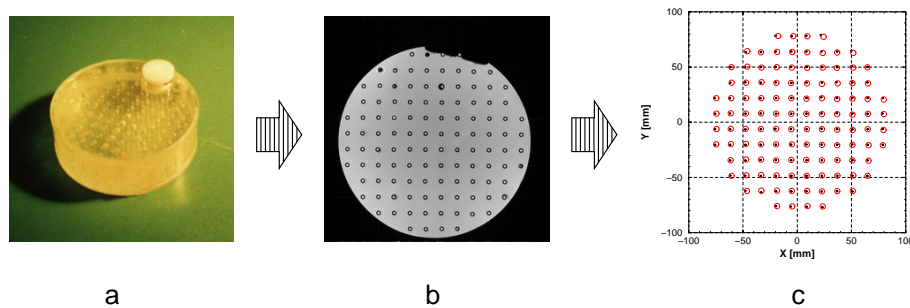
Maximale toleranties voor hoofd-magnetisch-veldinhomogeniteiten en gradiënt-niet-lineariteiten worden gespecificeerd door de fabrikant. Zo zijn voor de 1.5 T Siemens Magnetom scanner, de specificaties voor de hoofd-magnetisch-veldinhomogeniteit:

Diameter scanregio:	40 cm	50 cm
Minimum waarde:	-1.12 ppm	-3.8 ppm
Maximum waarde:	1.33 ppm	3.3 ppm
Peak-to-peak waarde:	2.45 ppm	7.2 ppm
RMS waarde:	0.6 ppm	1.1 ppm

In de sequenties hier aangewend komt een waarde van 1 ppm overeen met een verschuiving van 0.49 pixels. Dit betekent een maximale vervorming van 3.5 pixels (6.8 mm) in een 50-cm fantoom. In het geval van een 40-cm fantoom gepositioneerd in het magnetisch centrum van de magneet bedraagt de maximale vervorming slechts 1.2 pixels (1.9 mm).

Om deze vervormingen tegen te gaan kan gebruik gemaakt worden van hun reproduceerbaar karakter. De vervormingen zijn op te meten bij middel van een testfantoom bestaande uit een gel waar een raster van fijne buisjes in ondergebracht is [130, 136, 137]. Dit zogenaamd ‘pin-cushion’-fantoom stelt ons in staat om de veldvervorming (som van gradiënt niet-lineariteit en hoofd-magnetisch-veldinhomogeniteit) in kaart te brengen. Met behulp van dit distortiebeeld kan het gescande beeld software-matig gecorrigeerd worden. Andere onderzoeksgroepen pasten dit reeds toe voor stereotactische neurochirurgie [138, 139] en voor MR-beelden gebruikt in radiotherapieplanning [140].

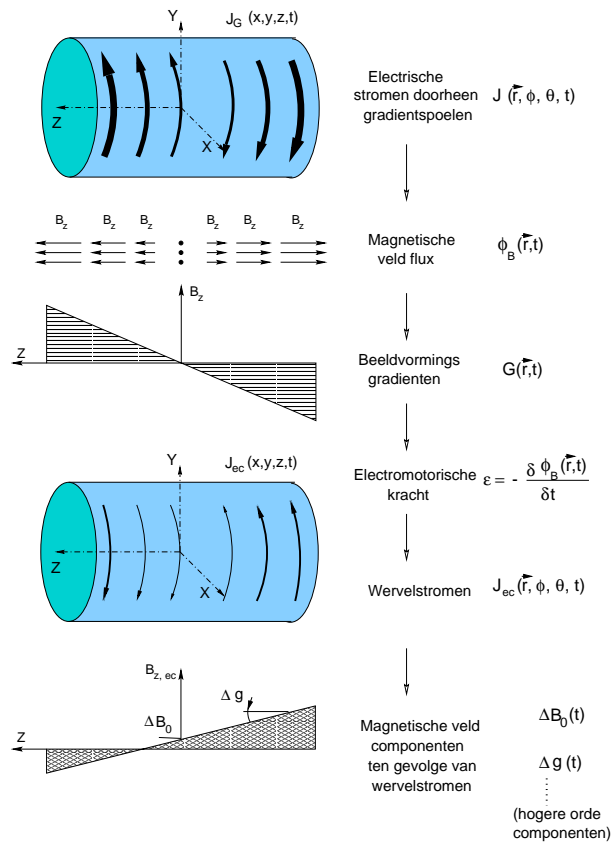
Figuur 4.14 toont een zelfgemaakt ‘pin-cushion’-fantoom met bijhorend MR-distortiebeeld. Om zekerheid te verkrijgen over de nauwkeurigheid in het aanmaken van een dergelijk raster kan het fantoom alvorens aan te wenden in de MR-scanner eerst gescand worden bij middel van CT.



Figuur 4.14: ‘Pin-cushion’-fantoom voor het meten van geometrische vervormingen. **(a)** Foto van het fantoom. **(b)** MR-beeld van het fantoom. **(c)** 2D plot van de posities van de buisjes opgemeten met MR en CT.

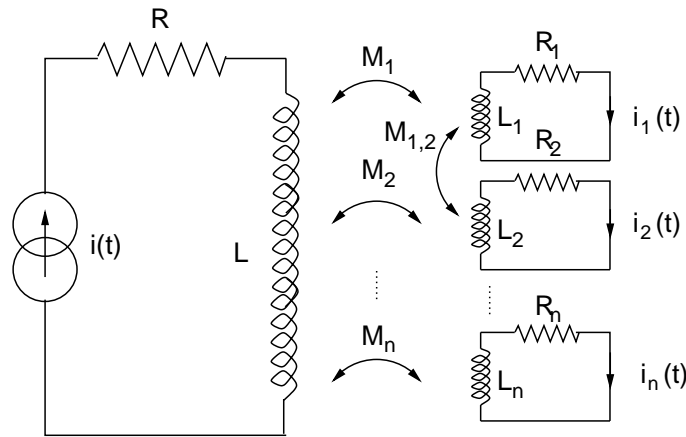
Wervelstromen ('Eddy currents')

Het aan- en af-schakelen van de magnetische gradiënten gebeurt in een tijdspanne in de orde van milliseconden. In hoofdstuk 2 werd aangetoond dat dit gebeurt bij middel van een elektrische stroom doorheen de gradiënt spoelen. Dit op- en af-bouwen van een plaatsafhankelijk magnetisch veld wekt echter elektrische stromen op in de cryogene magneet en in de andere geleidende structuren die zich in de nabijheid van dit magnetisch veld bevinden. Deze stromen zijn in die zin gericht dat ze de op- en af-bouwende gradiënten proberen tegen te werken overeenkomstig de wetten van Maxwell (zie figuur 4.15).



Figuur 4.15: Het ontstaan van wervelstromen in de omgevende geleiders van de scanner tijdens het aanschakelen van de beeldvormingsgradiënt $G(\vec{r}, t)$.

Het resultaat is dus dat bij het aanschakelen van een gradiënt, het veld zich minder vlug op de gerichte waarde zal instellen. Andersom zal bij het uitschakelen van de gradiënt het veld minder vlug uitsterven dan gewenst [141]. Door het feit dat de scanner niet compleet symmetrisch is, zal het wervelstroom-geïnduceerd magnetisch veld niet alleen bestaan uit een tegengestelde gradiënt maar zullen meerdere spatiale componenten voorkomen. Meestal wordt het geïnduceerd magnetisch veld in een eerste-ordebenadering beschreven bij middel van een magnetisch-veldoffset, $\Delta B_0(t)$, en een magnetische gradiënt, $\Delta g(t)$. De eerste component die tevens zorgt voor een verschuiving van het magnetisch centrum, is volledig te wijten aan asymmetrie in de omgevende geleiders van de scanner.



Figuur 4.16: Vervangingsschema van de gradiëntspoel met betrekking tot de inductie van wervelstromen beschreven bij middel van een mutuele koppeling tussen de gradiëntspoel en de omliggende geleidende structuren. Daarnaast bestaat er ook een mutuele koppeling tussen alle geleidende structuren onderling. Een netwerkequivalent voor de omliggende geleiders bestaat uit een spoel en een elektrische weerstand. De feitelijke gradiëntspoel kan beschouwd worden als een ideale spoel met een weerstand en een stroombron.

Verschillende methoden voor het opmeten en analyseren van de wervelstromen werden ontwikkeld [142, 143, 144, 145, 146, 147, 148]. Tevens werden analytische benaderingen voorgesteld voor het berekenen van de geïnduceerde gradiënt waarbij gebruik werd gemaakt van netwerktheorie

[149]. In figuur 4.16 is het elektrisch vervangingsschema van de gradiëntspoel met omliggende geleiders getekend.

De totale gradiënt die ontstaat bij het sturen van een stroom, $i(t)$, doorheen de gradiëntspoel wordt gegeven door de betrekking:

$$g(t) = ai(t) + \sum_{k=1}^n a_k i_k(t) \quad (4.31)$$

Uitgaande van het hierboven geschetst elektrisch model kunnen we de verschillende stroombijdragen berekenen. Zo wordt de elektrische stroom in het geleidend onderdeel, k , beschreven door de differentiaalvergelijking:

$$L_k \frac{di_k}{dt} + R_k i_k + M_k \frac{di_k}{dt} + \sum_{l=1, l \neq k}^n M_{k,l} \frac{di_l}{dt} = 0 \quad (4.32)$$

In het Laplace-domein wordt deze differentiaalvergelijking herleid tot de algebraïsche uitdrukking in de Laplacevariabele, s :

$$sL_k I_k(s) + R_k I_k(s) + sM_k I(s) + \sum_{l=1, l \neq k}^n sM_{k,l} I_l(s) = 0 \quad (4.33)$$

Alle stromen, $I_k(s)$, kunnen berekend worden door het oplossen van het stelsel van n vergelijkingen van de gedaante 4.33.

$$\begin{pmatrix} R_1 + sL_1 & & sM_{1,k} & \cdots & sM_{1,n} \\ & \ddots & & & \vdots \\ sM_{1,k} & & R_k + sL_k & & sM_{k,n} \\ \vdots & & & \ddots & \vdots \\ sM_{1,n} & \cdots & sM_{k,n} & \cdots & R_n + sL_n \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} I_1(s) \\ \vdots \\ I_k(s) \\ \vdots \\ I_n(s) \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -sM_1 I(s) \\ \vdots \\ -sM_k I(s) \\ \vdots \\ -sM_n I(s) \end{pmatrix} \quad (4.34)$$

In een eerste-ordebenadering [142] worden de mutuele koppelingen tussen de verschillende geleidende onderdelen verwaarloosd. In de matrixgedaante 4.34 komt dit neer op het nul-stellen van de niet-diagonaalelementen. De gradiënt uitgeschreven in de Laplace-gedaante wordt dan:

$$G(s) = a \left(1 - \sum_{k=1}^n c_k \frac{s}{s + w_k} \right) I(s) \quad (4.35)$$

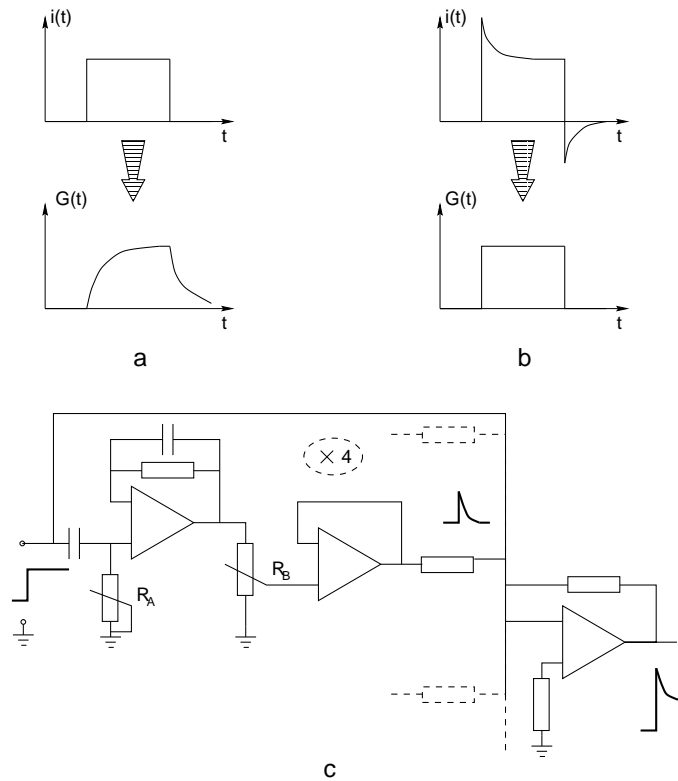
waarbij $c_k = (a_k/a)(M_k/L_k)$ en $w_k = R_k/L_k$.

Als respons op een stroom $i(t) = u(t)$ ($I(s) = 1/s$) (i.e. beschreven door de Heaviside-stapfunctie) wordt een gradiënt gegenereerd die in het tijdsdomein voldoet aan de betrekking:

$$g(t) = a(1 - \sum_{k=1}^n c_k \exp(-w_k t)) \quad (4.36)$$

De tijdsafhankelijke wervelstroom-gegenereerde term is aldus een som van exponentieel afnemende gradiënten.

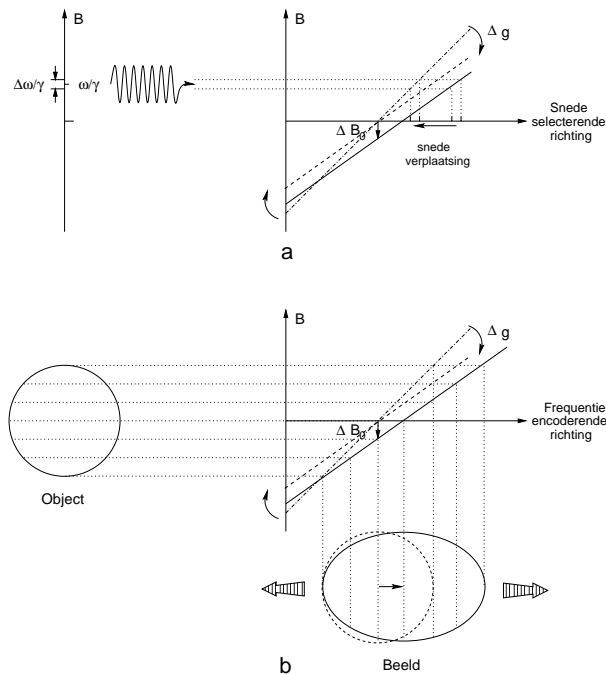
Hardware-matig wordt het effect van de wervelstromen gecompenseerd door het oversturen van de stroom in de gradiëntspoelen (zie figuur 4.17a-b). De tijdsafhankelijke compensatiestroom wordt bekomen bij middel van compensatiefilters (zie figuur 4.17c).



Figuur 4.17: Stroom en resulterende gradiënt voor niet-gecompenseerde (a) en gecompenseerde (b) gradiëntspoelen. (c) Compensatiefilter voor het tegenwerken van wervelstroom-geïnduceerde gradiënten.

Voor een verdere reductie van de wervelstromen kan het netwerk uitgebreid worden met meer compensatiefilters [150]. Alhoewel de wervelstroom-geïnduceerde gradiënten zeer sterk gereduceerd worden bij middel van deze methode worden ze niet volledig weggenomen. Daarenboven wordt de geïnduceerde magnetisch-veldoffset nagenoeg niet beïnvloed door het oversturen van de gradiëntstroom. De geïnduceerde magnetisch-veldoffset, $\Delta B_0(t)$, heeft een verschuiving van het beeld tot gevolg terwijl de geïnduceerde gradiënten, $\Delta g(t)$, een beeldvervorming of een snederotatie veroorzaken.

In figuur 4.18 is het effect van de magnetisch-veldoffset en de geïnduceerde gradiënt weergegeven tijdens de snedeselectie en de frequentie-encoding.



Figuur 4.18: Het effect van wervelstromen tijdens de snedeselectie (a) en tijdens de frequentie-encoding (b)

Op het ogenblik van de snedeselectie zorgt de wervelstroom-geïnduceerde magnetisch-veldoffset voor een snedeverplaatsing terwijl de wervelstroom-geïnduceerde gradiënt voor een snededikteverandering zorgt. Op het ogenblik van de frequentie-encoding zal de wervelstroom-geïnduceerde magnetisch-

veldoffset een verschuiving van het object in het beeldvlak tot gevolg hebben terwijl de wervelstroom-geïnduceerde gradiënt een vervorming van het object veroorzaakt.

Om deze vervormingen en snedeverplaatsing in beeld te brengen werd een piramidaal fantoom geconstrueerd. Hierbij wordt gescand in een vlak evenwijdig aan het grondvlak van de piramide. Een beeld gescand volgens het grondvlak van de piramide is theoretisch een vierkant. Door de hierboven vernoemde effecten van de wervelstromen wordt dit vierkant echter vervormd tot een willekeurige vierhoek.

In figuur 4.19 is aangetoond hoe alle componenten van de eddy currents kunnen geëxtraheerd worden uit de afmetingen van de vierhoek. De wervelstroom-geïnduceerde magnetisch-veldoffset op het ogenblik van de snedeselectie, $\Delta B_0(t_{sl})$, wordt bekomen door het vergelijken van de afmeting van de zijden van het vierkant.

$$\Delta B_0(t_{sl}) = G_{sl} L \cot \theta \quad (4.37)$$

Hierbij is L de vervorming van het vierkant gemeten loodrecht op de zijde van het vierkant die op haar beurt loodrecht staat op de frequentie-encoderende richting. θ is de openingshoek van de piramide. G_{sl} is de grootte van de snedeselecterende gradiënt.

De wervelstroom-geïnduceerde magnetisch-veldoffset op het ogenblik van de frequentie-encoding wordt bekomen uit de verschuiving van het beeld in de frequentie-encoderende richting.

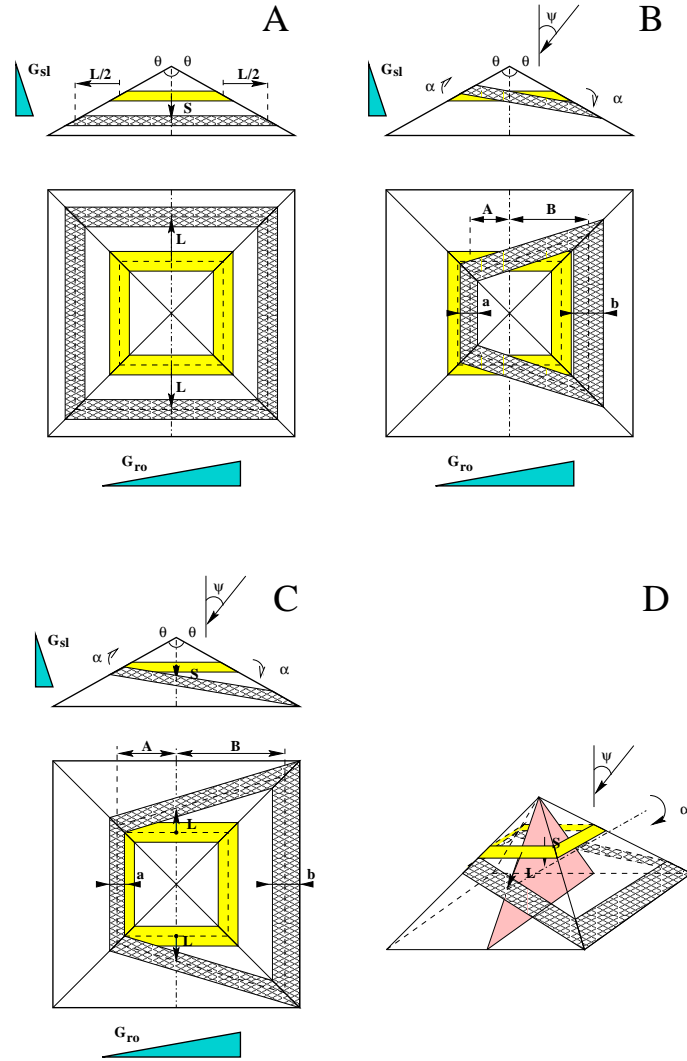
$$\Delta B_0(t_{ro}) = G_{ro} K \quad (4.38)$$

met K de verplaatsing in de frequentie-encoderende richting en G_{ro} de grootte van de frequentie-encoderende gradiënt.

De wervelstroom-geïnduceerde gradiënt in de frequentie-encoderende richting op het ogenblik van de snede selectie wordt bekomen uit de snede rotatie hoek, α volgens:

$$\Delta g_{ro}(t_{sl}) = G_{sl} \frac{(B - A)}{(B + A)} \cot \theta = G_{sl} \tan \alpha \quad (4.39)$$

De lengtes A en B zijn weergegeven in figuur 4.19B-C.



Figuur 4.19: Piramidiaal fantoom voor het meten van snedeverplaatsing. (A) Snedeverplaatsing in de snedeselecterende richting t.g.v. ΔB_0 aangetoond in een bovenaanzicht en een laterale doorsnede door het fantoom. (B) Snederotatie t.g.v. Δg_{ro} op het ogenblik van de snedeselectie. (C) Snedeverplaatsing en snederotatie. (D) 3D-voorstelling van het fantoom van de situatie weergegeven in C. De projectierichting ψ is eveneens weergegeven.

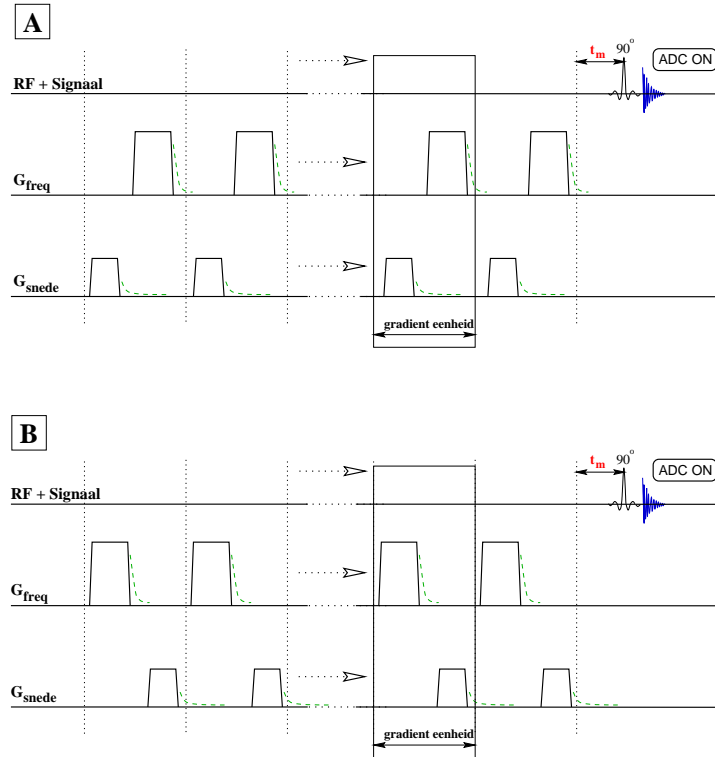
De wervelstroom-geïnduceerde gradiënt in de snedeselecterende richting op het ogenblik van de frequentie-encoding veroorzaakt een verdraaiing in de kijkrichting met hoek ψ die kan bekomen worden uit de breedtes a en b .

$$\Delta g_{sl}(t_{ro}) = G_{ro} \frac{(A/B - a/b)}{(A/B + a/b)} \text{tg}\theta = G_{ro} \text{tg}\psi \quad (4.40)$$

De wervelstroom-geïnduceerde offset en gradiënt kunnen opgemeten worden bij middel van een probe [144]. Deze probe bestaat uit een klein cilindertje gevuld met water en omgeven door een ontvangstspoel. Na het aanleggen van een gradiënt worden de spins in het cilindertje geëxciteerd bij middel van een breedbandige RF-puls. In afwezigheid van wervelstromen zal de frequentie van het door het fantoompje uitgezonden signaal gelijk zijn aan de Larmor-frequentie. Als daarentegen wervelstromen optreden zal de frequentie van het uitgestuurd signaal wijzigen. De frequentieverschuiving is een directe maat voor de verandering in het magnetisch veld op de plaats van de probe. Door op twee verschillende lokaties te meten wordt de wervelstroom-geïnduceerde gradiënt bekomen.

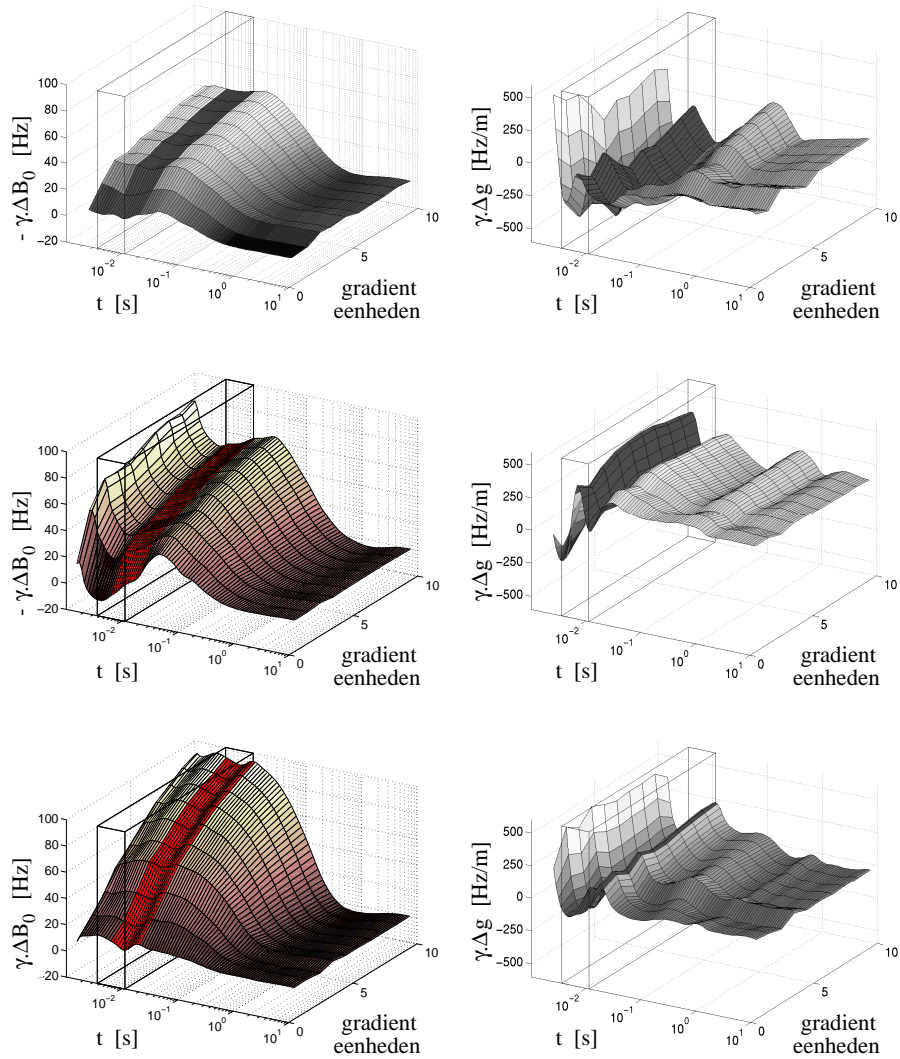
Tijdens het uitvoeren van de multispin-echosequentie zullen de wervelstromen veranderen gedurende de tijd. De eerste echo is onderhevig aan wervelstromen afkomstig van één snedeselecterende en één frequentie-encoderende gradiënt. Bij de tweede echo zijn twee snedeselecterende en twee frequentie-encoderende gradiënten voorafgegaan. De n -de echo is onderhevig aan de wervelstromen van n snedeselecterende en n frequentie-encoderende gradiënten. Dit betekent dat de wervelstromen continu veranderen gedurende het scannen.

Om $\Delta B_0(t)$ en $\Delta g(t)$ te bepalen op elk ogenblik in de sequentie, wordt de sequentie opgesplitst in deelstukken die bestaan uit een aantal beeldvormingsgradiënten. Na het schakelen van deze deelstukken wordt de frequentie bemonsterd met behulp van een breedbandige RF-puls (zie figuur 4.20). Het repetitief deel van beeldvormingsgradiënten tussen twee opeenvolgende echo's noemen we hier een gradiënteenheden.



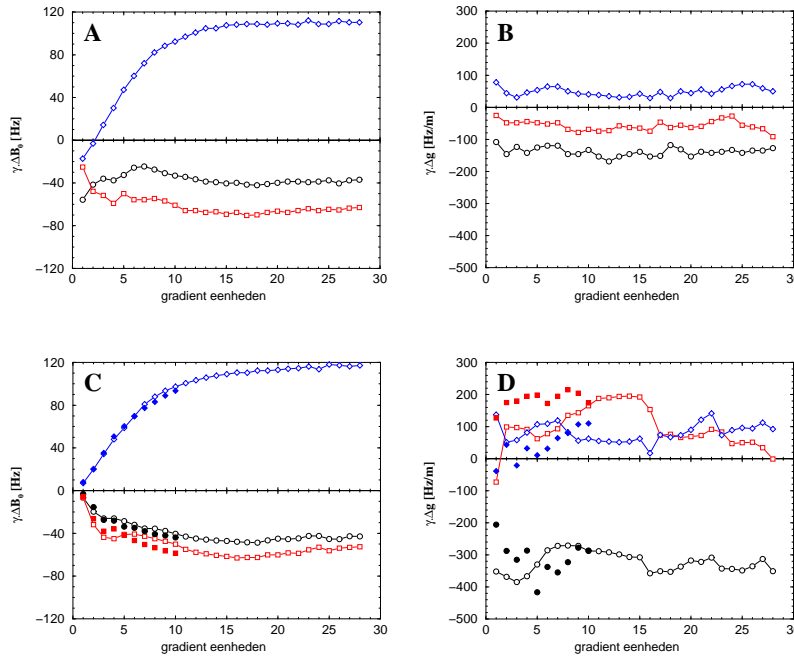
Figuur 4.20: Sequentie voor het opmeten van wervelstroomeffecten tijdens een multispin-echosequentie. Na een tijd t_m volgend op het schakelen van een reeks gradiënteenheden worden de spins in een klein fantoom geëxciteerd waarna het door-het-fantoom-uitgezonden signaal bemonsterd en de frequentie bepaald wordt.

In figuur 4.21 is het tijdsverloop van $\Delta B_0(t)$ en van $\Delta g(t)$ weergegeven na het schakelen van verschillende aantallen gradiënteenheden. Het tijdsinterval waarin frequentie-encoding plaatsgrijpt is weergegeven als een donkere band.



Figuur 4.21: Tijdsverloop van de eerste orde componenten van wervelstroom-geïnduceerde veld componenten $\Delta B_0(t)$ en $\Delta g(t)$ als functie van het aantal gradiënteenheden die voorafgaan aan het frequentiecoderend interval in de multi-echo-PHAPS-sequentie. Het frequentiecoderend interval is voorgesteld als een donkere zone. Van boven naar beneden: De snedeselectie vindt plaats respectievelijk in de X-, Y- en Z- richting. De resultaten werden verkregen bij middel van metingen verricht met behulp van de probe en de sequentie weergegeven in figuur 4.20.

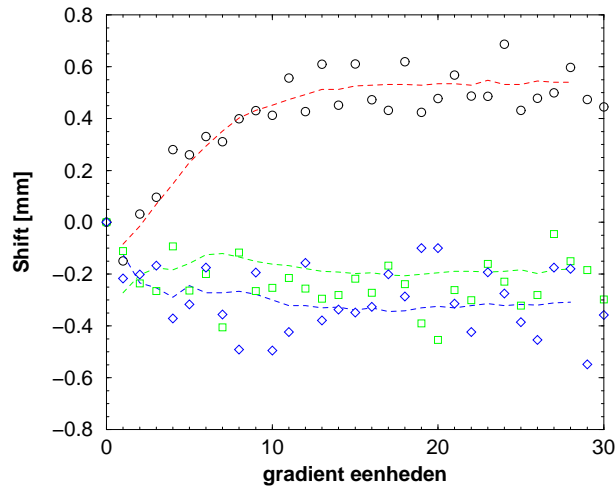
De meest cruciale tijdstippen in de sequentie zijn deze waarop snedeselectie en frequentie-encoding plaats grijpen. Het is dan ook belangrijk om op deze tijdstippen de grootte van de wervelstroom-geïnduceerde offset en gradiënt te kennen. In figuur 4.22 zijn $\Delta B_0(t)$ en $\Delta g(t)$ uitgezet als functie van het aantal voorafgaande gradiënteenheden en opgemeten op het ogenblik van snedeselectie en frequentie-encoding.



Figuur 4.22: Wervelstroom-geïnduceerde veld componenten opgemeten op het ogenblik van de snedeselectie (A-B) en op het ogenblik van de frequentie-encoding (C-D) als functie van het aantal gradiënteenheden. De cirkelvormige, vierkante en ruitvormige symbolen corresponderen respectievelijk met metingen verricht in de sagittale, coronale en transversale richting. De gevulde symbolen corresponderen met data bekomen na integratie over het frequentie-encoderings interval onder de curven uit figuur 4.21.

Men kan duidelijk vaststellen dat $\Delta B_0(t)$ satureert na het schakelen van 10 gradiënteenheden zowel op het ogenblik van snedeselectie als op het ogenblik van de frequentie-encoding. De grootte van $\Delta g(t)$ blijkt nagenoeg onafhankelijk te zijn van het aantal gradiënteenheden.

Het gevolg van de toename in $\Delta B_0(t)$ gedurende de opname van de eerste echo's resulteert in een onderlinge snede verschuiving van de basisbeelden. Op basis van de opgemeten $\Delta B_0(t)$ kan de snedeverplaatsing voorspeld worden. De verschuiving opgemeten met het piramidale fantoom is weergegeven in figuur 4.23.



Figuur 4.23: Snedeverplaatsingen in de snedeselectieve richting door de wervelstroom-geïnduceerde veldoffset, ΔB_0 opgemeten met behulp van het piramidale fantoom (symbolen) en voorspeld uitgaande van de wervelstroom-geïnduceerde componenten opgemeten bij middel van een probe. Cirkels, vierkanten en ruiten zijn voor respectievelijk sagittale, coronale en transversale snedeselectie.

<i>richting</i>	opgemeten		voorspeld	
	Δd_{SL}	Δd_{RO}	Δd_{SL}	Δd_{RO}
SAGITTAL	$\Delta x : +0.24$	$\Delta z : +0.04$	$\Delta x : +0.19$	$\Delta z : +0.13$
CORONAL	$\Delta y : +0.35$	$\Delta z : +0.10$	$\Delta y : +0.32$	$\Delta z : +0.16$
TRANSVERSE	$\Delta z : -0.51$	$\Delta x : -0.26$	$\Delta z : -0.54$	$\Delta x : -0.34$

Tabel Maximale snedeverplaatsing in mm, gemeten bij middel van het piramidale fantoom en voorspeld bij middel van de wervelstroommetingen a.h.v. een probe.

Susceptibiliteit en ‘Chemical Shift’-artefacten

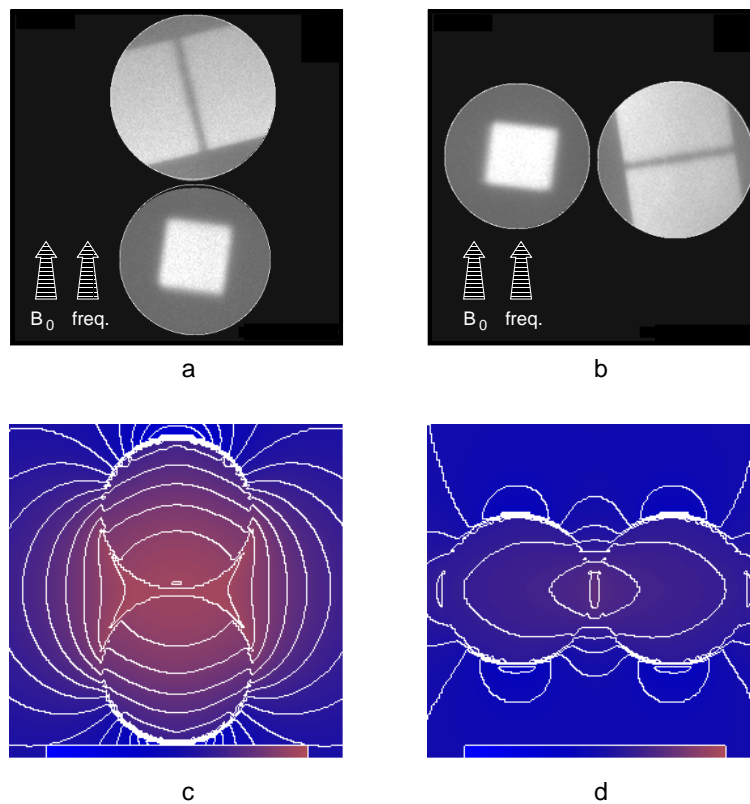
Niet alleen kunnen magnetisch-veldverstoringen veroorzaakt worden door de scanner, maar ze kunnen tevens afkomstig zijn van het gescande object zelf. Deze objectgerelateerde veldverstoringen zijn de zogenaamde susceptibiliteits- en chemical-shiftartefacten. Susceptibiliteitsartefacten zijn het gevolg van verschillen in magnetisch moment in het gescande object, inclusief de omgevende lucht. In tegenstelling tot wervelstroom-geïnduceerde gradiënten en veldoffset zijn deze artefacten constant in de tijd.

Water (of gel) is een licht diamagnetisch medium met een volumesusceptibiliteitsconstante van $\chi = -9.05 \cdot 10^{-6}$. Lucht daarentegen is licht paramagnetisch met een volumesusceptibiliteitsconstante van $\chi = 0.36 \cdot 10^{-6}$ [151]. Het gevolg is dat wanneer een gel in de scanner gebracht wordt deze het hoofd-magnetisch veld zal vervormen. Het dient opgemerkt dat voor een homogene cilinder of bol in een magnetisch veld geplaatst enkel het extern magnetisch veld spatiaal varieert. Het interne veld blijft uniform. Het zal echter wel een waarde aannemen die verschillend is van het extern veld. Hierdoor zal het beeld van een cilindrisch of sferisch object niet vervormd zijn maar enkel aan een lichte verplaatsing onderhevig zijn. Als daarentegen meerdere objecten of inhomogeniteiten in het recipiënt aanwezig zijn dan zal dit aanleiding geven tot een verstoring van het veld ook binnenin het recipiënt. Deze variaties van het magnetisch veld in het fantoom zorgen voor een coderingsfout. Dit resulteert typisch in een vervorming van het beeld.

In figuur 4.24a is te zien hoe vervormingen optreden aan de rand van twee gels die dicht bij elkaar geplaatst staan in de scanner. Terwijl in het beeld het onderste recipiënt aan een indeuking onderhevig is, lijkt het bovenste recipiënt juist uitgerokken. De richting van het hoofdmagnetisch veld en de frequentie-encoderende richting zijn eveneens aangegeven. Als de twee recipiënten naast elkaar (i.e. met de verbindingslijn loodrecht op het hoofdmagnetisch veld) worden gescand is geen vervorming zichtbaar (figuur 4.24b).

Het magnetisch veld rond willekeurige objecten die in de scanner geplaatst worden kan berekend worden bij middel van een numerieke oplossingsmethode gebaseerd op een discretisatie van de Laplacevergelijking [152, 153, 154]. Andere berekeningswijzen maken gebruik van de eindige-

elementenmethode [155, 156]. In figuur 4.24c is het magnetische veld weer-gegeven zoals berekend met behulp van deze numerieke methode in en rond twee dicht bij elkaar geplaatste cirkels. Alhoewel de berekeningen slechts in de tweedimensionale ruimte van het beeldvlak werden uitgevoerd illustreert de veldverdeling het ontstaan van susceptibiliteitsartefacten in het raakvlak van beide cirkels.

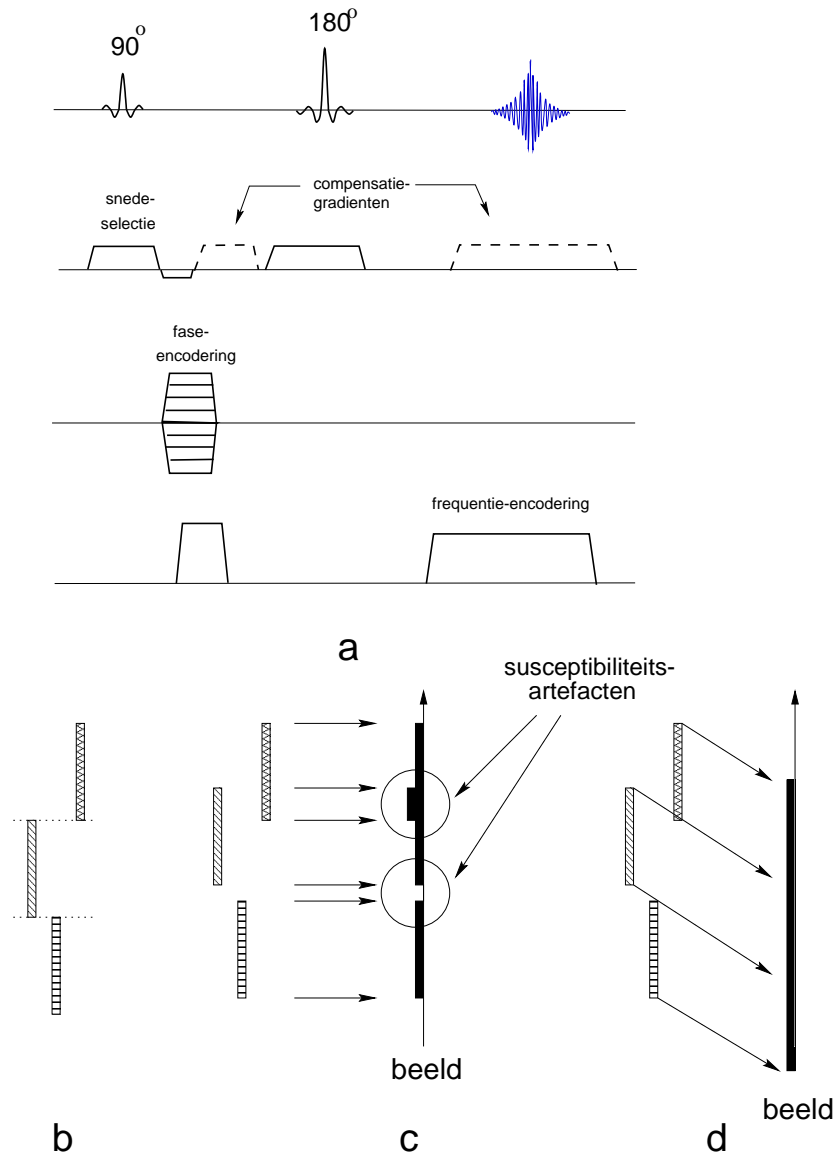


Figuur 4.24: R2-beeld van twee erlenmeyers achter elkaar **(a)** en naast elkaar **(b)** geplaatst in de scanner. De frequentie-encoderende gradiënt lag in de richting van het hoofdmagnetisch veld. Beeld **(a)** is duidelijk onderhevig aan susceptibiliteitsartefacten in de raakzone van beide recipiënten. **(c)** en **(d)** tonen de verdeling van de magnetische inductie in de z-richting (B_z) in en rond de recipiënten. Een significante verhoging van het magnetisch veld is zichtbaar in de raakzone van de twee recipiënten in figuur **(c)**

Uitgaande van de magnetische veldberekeningen kunnen de susceptibiliteitsartefacten gecompenseerd worden. Dit vereist echter dat de verschillende susceptibiliteitsconstanten van alle materialen in het fantoom in kaart gebracht zijn. Aangezien dit laatste niet altijd vanzelfsprekend is, zijn we eerder aangewezen op experimentele compensatiemethoden.

Een eerste compensatiemethode grijpt in op de beeldvorming zelf en wordt “view angle tilting” genoemd [157]. De essentie van deze methode bestaat hierin dat tijdens de frequentie-encoding naast de frequentie-encoderende gradiënt tevens een compensatiegradiënt wordt aangelegd gelegen in de richting van en met een zelfde sterkte als de snedeselecterende gradiënt (zie figuur 4.25).

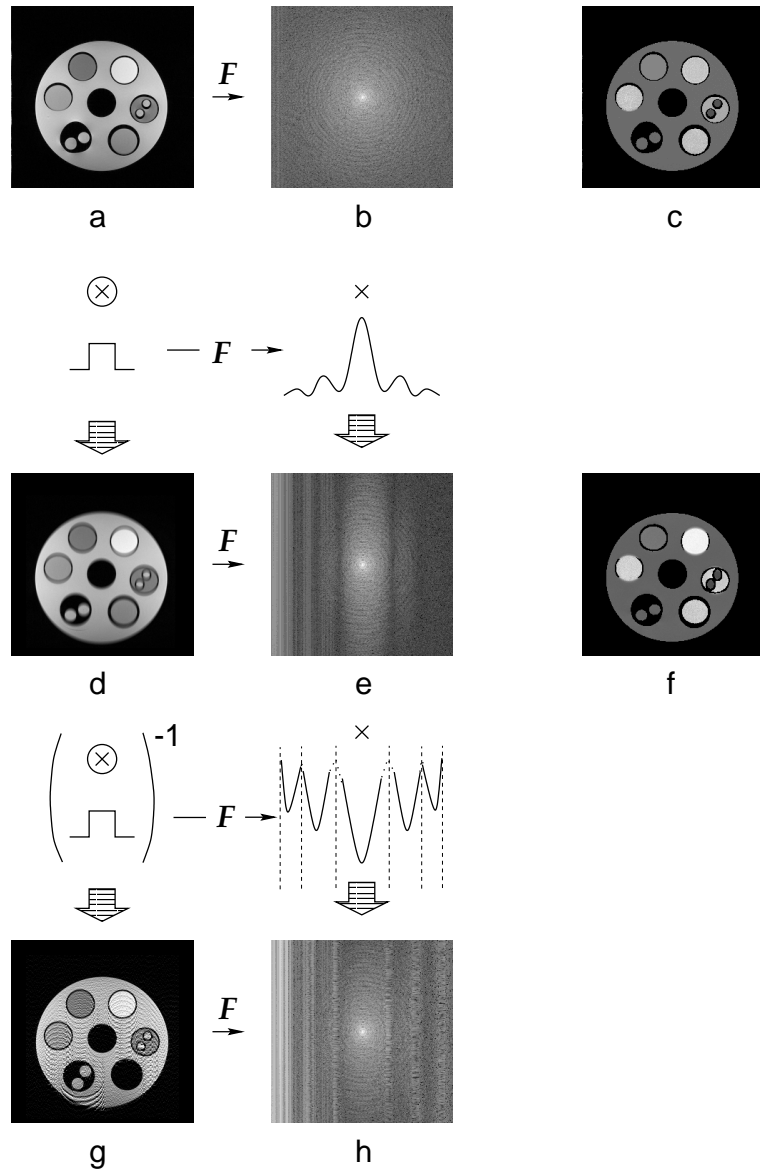
Bij de “view angle tilting (VAT)”-methode wordt voordeel gehaald uit het feit dat een susceptibiliteitsverschil of een ‘chemical shift’ resulteert in twee coderingsfouten. Een eerste treedt op tijdens de snedeselectie. Een geëxciteerde snede is weergegeven in figuur 4.25b. De drie rechthoekjes stellen gebiedjes voor die onderling verschillen in magnetische susceptibiliteit of resonantiefrequentie (dit laatste in het geval van ‘chemical shift’). Ten gevolge van de verschillen in susceptibiliteit of resonantiefrequentie zijn de drie geëxciteerde zones ten opzichte van elkaar verschoven. De verschuiving is evenredig met het verschil in magnetisatie (susceptibiliteit) of resonantiefrequentie (‘chemical shift’). Een tweede coderingsfout treedt op bij de frequentie-encoding maar ditmaal manifesteert deze zich in een verschuiving in het beeldvormingsvlak. De verschuiving is ook hier evenredig met verschil in het lokaal magnetisch veld (susceptibiliteit) of resonantiefrequentie (‘chemical shift’). Bij de beeldvorming wordt de spindensiteit loodrecht geprojecteerd op een vlak evenwijdig met het geselecteerd vlak (zie figuur 4.25c).



Figuur 4.25: (a) Spin-echobeeldvormingssequentie gemodificeerd voor “view angle tilting”. (b-d) Schematische voorstelling van coderingsfouten (zie verder in tekst)

Wanneer nu de spindensiteit geprojecteerd zou worden onder een inclinatiehoek gegeven door $\theta = \arctan(G_{sl}/G_{fr})$, dan zouden de verschuivingen zich aan de waarnemer onttrekken. Een dergelijke projectie wordt bekomen door de frequentie-encoding niet te laten gebeuren in de richting loodrecht op de snedeselecterende gradiënt maar door deze te verdraaien onder de hoek $\theta = \arctan(G_{sl}/G_{fr})$ (zie figuur 4.25d). Dit wordt gerealiseerd bij middel van een compensatiegradiënt met een sterkte gelijk aan die van de snedeselecterende gradiënt. Het spreekt vanzelf dat ook een refocuseringsgradiënt dient opgenomen te worden (zoals deze tussen de excitatie- en de refocuserings-puls in figuur 4.25a) zodat refocussing optreedt na een echotijd TE. Een dergelijke compensatie kan opgenomen worden in een multispin-echosequentie door de compensatiegradiënt op te nemen voor elke frequentie-encoding.

In figuur 4.26 zijn enkele resultaten opgenomen die bekomen werden bij middel van deze methode. De samenstelling van het gescande fantoom wordt verder beschreven in figuur 4.28. In figuur 4.26d is te zien dat naast de correctie van de geometrische vervormingen, het beeld tevens een uitsmering van pixelintensiteit (vervaging) vertoont in de verticale richting. Dit is de richting die overeenkomt met de frequentie-encoding. De reden hiervan is de schuine projectie van het signaal in een beeld. Hierdoor treedt een convolutie op. Het effect van de convolutie is eveneens terug te vinden in de k-ruimte (ruwe-data) (zie figuur 4.26e).



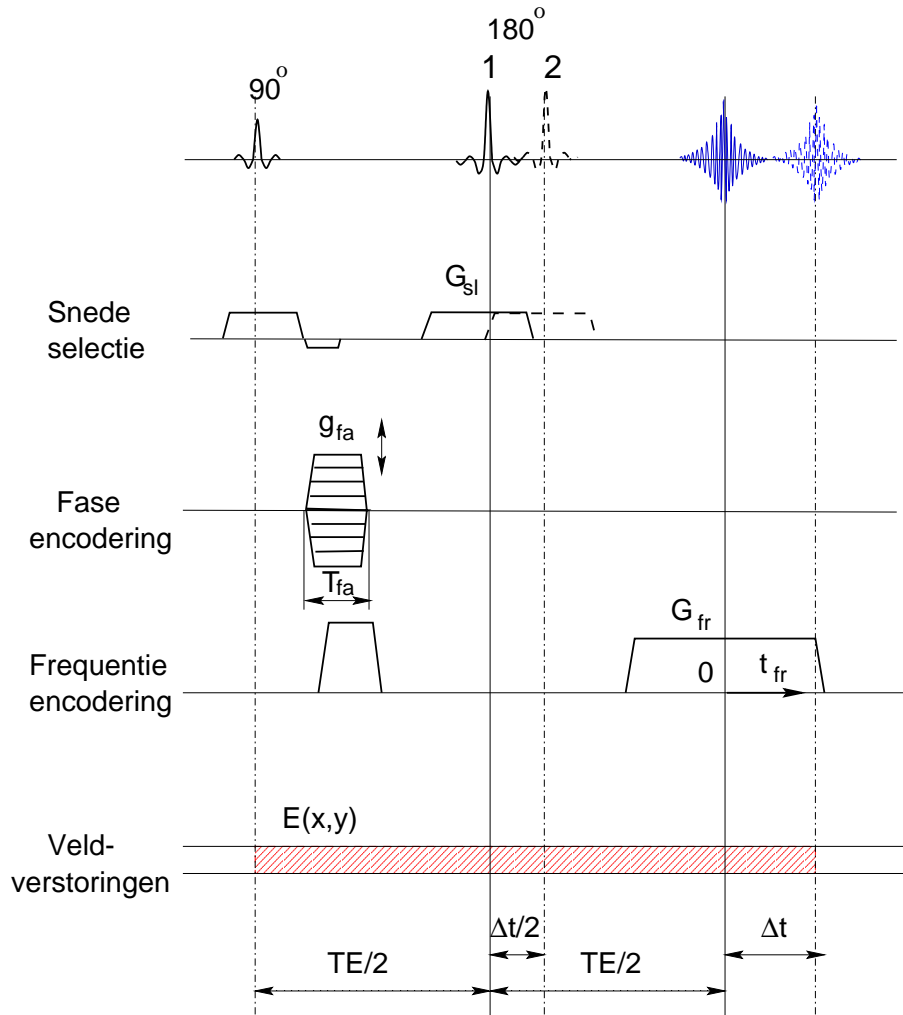
Figuur 4.26: (a) Ongecompenseerd beeld met corresponderende ruwe-databeeld (b) en berekend R2-beeld (c) . (d) Beeld opgenomen met de VAT-methode met corresponderende ruwe-databeeld (e) en berekend R2-beeld (f) . (g) Beeld opgenomen met de VAT-methode na deconvolutie en corresponderende ruwe-databeeld (h)

De convolutie in de beeldruimte met een rechthoekige kernel komt immers overeenkomstig het convolutietheorema in de k -ruimte (2D-FFT van de beeldruimte) overeen met een vermenigvuldiging van elke faselijn met een sinc-functie. Dit is weer te vinden in de donkere banden in figuur 4.26e. Inderdaad, vertaald naar de beeldruimte komt het signaalverlies in deze regio's overeen met een verlies van deze hogere frequentiecomponenten wat zich laat voelen onder de vorm van een vervaging in die richting. Merk op dat de frequentie-encoderende richting in het amplitudebeeld en het ruwe databeeld t.o.v elkaar over 90 graden verdraaid liggen.

Om deze vermindering in beeldscherpte in de frequentie-encoderende richting weg te werken werd gepoogd een inverse operatie door te voeren, m.a.w. een deconvolutie van het beeld met dezelfde rechthoekige kernel in de frequentierichting. In de k -ruimte komt een dergelijke operatie overeen met een vermenigvuldiging (filtering) van de faselijnen met een functie beschreven door de inverse van een sinc. Echter, aangezien de sinc-functie verschillende nulpunten bevat betekent dit dat de inverse functie op die plaatsen naar oneindig convergeert. Theoretisch zou dit resulteren in een wiskundige onbepaaldheid. Door de aanwezigheid van ruis echter worden de regio's gelegen rond de nulpunten van de sinc-functie echter zwaar versterkt. Het resultaat van deze operatie zijn artefacten in het amplitudebeeld. Mogelijkerwijze bestaan er gesofisticeerdere methoden om ook in de aanwezigheid van ruis een dergelijke deconvolutie door te voeren. Hierbij mag men niet uit het oog verliezen dat binnen de context van geldosimetrie, grote eisen worden gesteld aan het behouden van de kwantitatieve informatie die in de basisbeelden besloten ligt. Enkele verwoede pogingen werden ondernomen om de uitsmering in de frequentie-encoderende richting weg te werken met behulp van alternatieve filter-functies (zie figuur 4.26g-h).

Een tweede compensatiemethode bestaat in het in beeld brengen van het (verstoord) magnetisch veld. Dit gebeurt echter niet bij middel van theoretische berekeningen uitgaande van een gekende susceptibiliteitsdistributie maar bij middel van experimentele beeldvorming. De techniek waarmee een dergelijk magnetisatiebeeld bekomen wordt, is de “susceptibility weighted echo-time encoding technique (SWEET)” [158, 159, 160]. De SWEET-sequentie is geschetst in figuur 4.27.

Het signaal bekomen bij een spin-echobeeld in aanwezigheid van susceptibiliteitsverschillen, statische veldinhomogeniteiten en ‘chemical shifts’ wordt



Figuur 4.27: De Susceptibility Weighted Echo time Encoding Technique (SWEET)-sequentie: Door de tijdsverschuiving van de refocuseringspuls wordt een bijkomende faseverdraaiing veroorzaakt.

beschreven door de uitdrukking:

$$S(\omega_x, \omega_y) = \iint \rho(x, y) \exp[-i(\omega_x x + \omega_y y + E(x, y)\omega_y/G_y)] dx dy \quad (4.41)$$

met $\rho(x, y)$ de 2D-spindensiteit in een geselecteerde snede, γ de gyromagnetische verhouding, $\omega_x = \gamma g_{fa} T_{fa}$, $\omega_y = \gamma G_{fr} t_{fr}$. De gradiënten g_{fa} , G_{fr} en de tijden T_{fa} , t_{fr} zijn weergegeven in figuur 4.27. $E(x, y)$ is de totale veldinhomogeniteit samengesteld uit de statische veldinhomogeniteit $h_0(x, y)$, ‘chemical shift’-afhankelijke veldinhomogeniteit $h_c(x, y)$ en susceptibiliteitsafhankelijke veldinhomogeniteit $h_s(x, y)$ zodat:

$$E(x, y) = h_0(x, y) + h_c(x, y) + h_s(x, y) \quad (4.42)$$

Na overgang op de variabelen $\hat{x} = x$ en $\hat{y} = y + E(x, y)/G_y$ wordt de uitdrukking voor het MR-sigitaal:

$$S(\omega_x, \omega_y) = \iint f(\hat{x}, \hat{y}) \exp[-i(\omega_x \hat{x} + \omega_y \hat{y})] d\hat{x} d\hat{y} \quad (4.43)$$

Hierbij staat $f(\hat{x}, \hat{y})$ voor de vervormde spindensiteitsfunctie en wordt beschreven bij middel van de Jacobiaan volgens:

$$f(\hat{x}, \hat{y}) = \rho(x, y) |1/\mathcal{J}(x, y)| \quad (4.44)$$

met:

$$\mathcal{J}(x, y) = \begin{vmatrix} \frac{\partial \hat{x}}{\partial x} & \frac{\partial \hat{x}}{\partial y} \\ \frac{\partial \hat{y}}{\partial x} & \frac{\partial \hat{y}}{\partial y} \end{vmatrix} = 1 + \frac{1}{G_{fr}} \frac{\partial E(x, y)}{\partial y} \quad (4.45)$$

Het sigitaal bekomen in het geval van de SWEET-sequentie wordt nu:

$$\begin{aligned} S(\omega_x, \omega_y)_{\Delta_t} &= \iint \rho(x, y) \cdot \exp[-i(\omega_x x + \omega_y y + E(x, y)\omega_y/G_y + \gamma E(x, y)\Delta_t)] dx dy \\ &= \iint f(\hat{x}, \hat{y}) \cdot \exp[-i\gamma \hat{E}(\hat{x}, \hat{y})\Delta_t] \cdot \exp[-i(\omega_x \hat{x} + \omega_y \hat{y})] d\hat{x} d\hat{y} \end{aligned} \quad (4.46)$$

De totale veldinhomogeniteit in de vervormde ruimte wordt bekomen uit het argument van de spindensiteitsfunctie in deze ruimte.

$$\hat{E}(\hat{x}, \hat{y}) \equiv E(x, y) = -\frac{1}{\gamma \Delta_t} \arg(\tilde{\rho}(\hat{x}, \hat{y})_{\Delta_t}) + 2\pi k \quad (4.47)$$

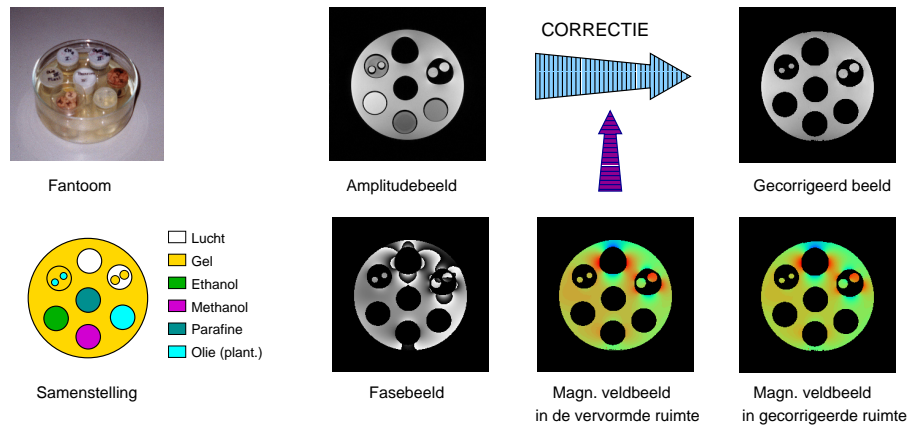
Gebruikmakend van vergelijking 4.47 kan de geometrische verschuiving van elke pixel bekomen worden. De gecorrigeerde y-positie van een pixel met lokatie (\hat{x}, \hat{y}) in de gedeformeerde ruimte wordt dan

$$y = \hat{y} - \hat{E}(\hat{x}, \hat{y})/G_{fr} \quad (4.48)$$

en de amplitudecorrectie luidt:

$$\rho(x, y)_{\Delta_t} = \tilde{\rho}(\hat{x}, \hat{y})_{\Delta_t} \cdot |\mathcal{J}(x, y)| \quad (4.49)$$

In figuur 4.28 zijn de verschillende stappen in de SWEET-methode weergegeven. Het fantoom werd ontworpen als een worst-case-situatie en bevat zowel materialen met ‘chemical shift’ als luchtcaviteiten (susceptibiliteitsverschillen). Uit twee fasebeelden opgenomen bij middel van de SWEET-sequentie en met verschillende tijden Δ_t wordt een veldinhomogeniteitsbeeld in de vervormde ruimte bekomen. Elke pixel bezit een intensiteit die proportioneel is met de pixelverschuiving waaraan deze onderhevig is. Hieruit kan dus rechtstreeks de correcte positie en de amplitudecorrectie van de corresponderende pixel uit het amplitudebeeld berekend worden. De vervorming van het inhomogeniteitsbeeld kan op dezelfde wijze gecorrigeerd worden zodat een veldinhomogeniteitsbeeld in de gecorrigeerde (reële) ruimte bekomen wordt.



Figuur 4.28: Correctie van susceptibiliteits- en ‘chemical shift’-artefacten met behulp van de SWEET-methode op een fantoom dat uit verschillende materialen bestaat. Bij middel van het magnetisch-veldbeeld bekomen uit fasebeelden opgenomen met de SWEET-sequentie wordt het amplitudebeeld gecorrigeerd voor zowel geometrische vervormingen als voor wijzigingen in pixelintensiteit.

Er kan nog worden opgemerkt dat de amplitudeverstoring in elk basisbeeld proportioneel is met de werkelijke spindensiteit (zie betrekking 4.49). Dit betekent dat het R2-beeld niet onderhevig is aan amplitudeverstoringen

maar enkel aan vervormingen. Voor geldosimetrie kan men zich dus beperken tot een geometrische correctie van het R2-beeld of de basisbeelden. Wel dient men indachtig te blijven dat ook in de snedeselecterende richting voxelverschuivingen kunnen optreden.

Alhoewel de SWEET-methode meer omslachtig is, blijkt deze methode voor het wegwerken van ernstige susceptibiliteits- en chemical-shiftartefacten superieurder dan de VAT-methode. Bij de VAT-methode treedt immers een uitsmering in de frequentie-encoderende richting op terwijl dit niet het geval is bij de SWEET-methode.

Naast deze compensatiemethoden kunnen susceptibiliteits- en chemical-shiftartefacten ook verkleind worden door de ontvangstbandbreedte te vergroten. Dit kan gebeuren bij middel van een kleiner tijdsinterval van frequentie-encoding. Uit het Fourier-inversietheorema volgt dat de pixelverschuiving immers omgekeerd evenredig is met de ontvangstbandbreedte.

$$\Delta y[\text{pixels}] = \frac{\gamma \Delta B}{\Delta f} \quad (4.50)$$

met ΔB de veldinhomogeniteit uitgedrukt in T en $\Delta f = 1/t_{fr}$ de bandbreedte van het ontvangen signaal. t_{fr} is het tijdsvenster waarbinnen het ontvangen signaal bemonsterd wordt.

Het vergroten van de bandbreedte gaat echter ten koste van de signaal-ruisverhouding in het beeld. De signaal-ruisverhouding is immers omgekeerd evenredig met de wortel uit de bandbreedte (zie vergelijking 4.13).

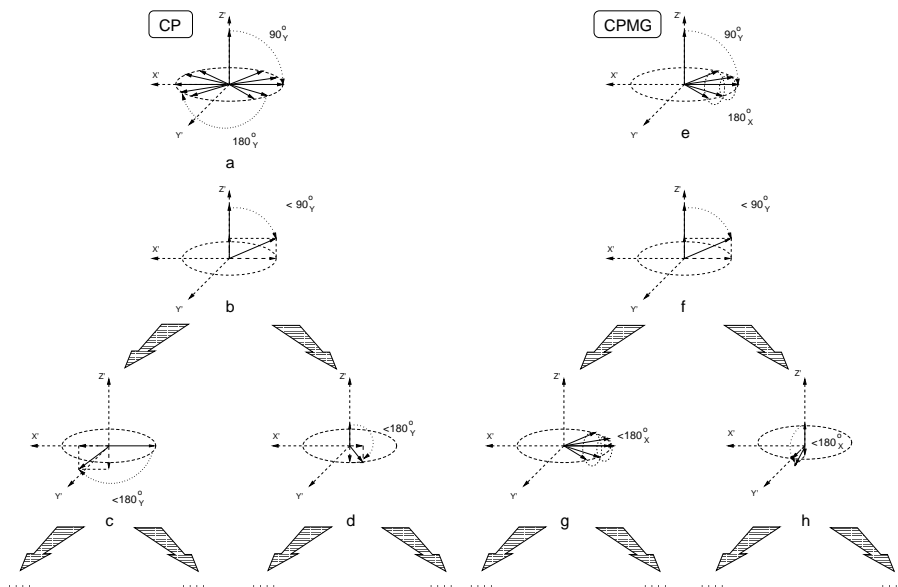
Ook kan men opmerken dat de veldinhomogeniteiten zich manifesteren op een geometrische schaal van pixelaantallen en niet op een reële-ruimteschaal (m.a.w. een veldinhomogeniteit van bijvoorbeeld $3 \mu T$ zal bij een bandbreedte van 130 Hz een verschuiving in die pixel veroorzaken van 1 pixel, onafhankelijk van de field-of-view).

4.4.2 Dosisfouten

Gestimuleerde echos

Tot nog toe onderstelden we steeds dat de fliphoek waarmee alle magnetische dipoolmomenten omgeklapt worden, in een snede gelijk is. In werkelijkheid zal tengevolge van de eindige bandbreedte van het uitgezonden RF-signaal

een bepaalde distributie in de fliphoeken optreden. Als we dus bij de eerste excitatie in de PHAPS-sequentie een fliphoek van 90° instellen, zullen in werkelijkheid de magnetische dipoolmomentjes niet omklappen met een hoek van 90° maar wel met verschillende hoeken die waarden aannemen van 0° tot 90° weliswaar gecentreerd rond de 90° . Dit geldt ook voor de hierop volgende refocuseringspuls van 180° . Binnen de geselecteerde snede zijn er dus ook magnetische dipoolmomenten die een omwentelingsgeschiedenis van $60^\circ - 120^\circ - 120^\circ - 120^\circ - \dots$ doormaken i.p.v. $90^\circ - 180^\circ - 180^\circ - 180^\circ - \dots$



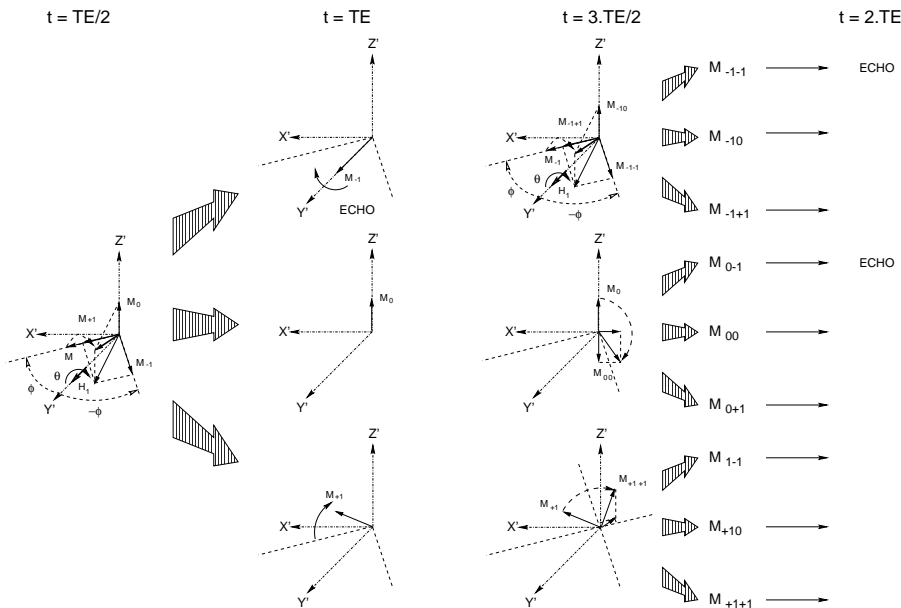
Figuur 4.29: Magnetisatiegeschiedenis in een Carr-Purcell- (CP-)RF-puls-schema (a-d) en in een Carr-Purcell-Meiboom-Gill- (CPMG-) puls-schema (e-h). Figuren (a),(d) zijn voor een ideale excitatie. De overige tonen het ontstaan aan van gestimuleerde echo's bij een imperfecte excitatie.

Het gevolg van deze verschillende omwentelingsgeschiedenis is dat de refocusering van alle magnetische dipoolmomenten niet allemaal op hetzelfde ogenblik optreden. Tevens is het zo dat dergelijke dipoolmomenten een andere fase-en frequentie-encoding meemaken omdat een deel van de magnetisatie zich gedurende een deel van de sequentie in de longitudinale richting kan bevinden en zo niet onderhevig is aan fase- of frequentie-encoding. Dit betekent dat in een reële multispin-echosequentie naast de beoogde spin-

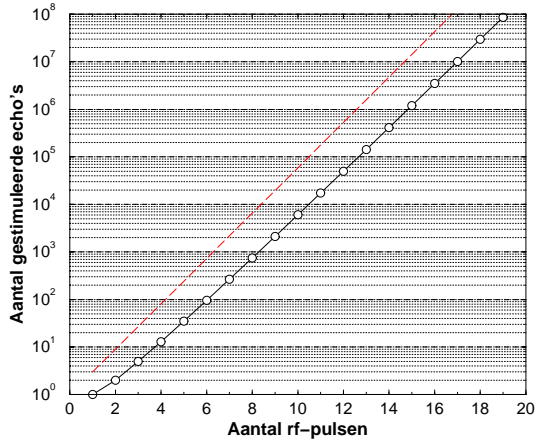
echo's ook gestimuleerde echo's optreden.

In figuur 4.29b-d en figuur 4.29f-h is de spingeschiedenis weergegeven respectievelijk in een Carr-Purcell en een Carr-Purcell-Meiboom-Gill-multispin-echosequentie voor een excitatie- en refocuserings-puls die kleiner is dan de beoogde 90° en 180° puls. Het gevolg is het ontstaan van transversale en longitudinale componenten.

Een handig schema om de vorming van gestimuleerde echo's te beschrijven werd voorgesteld door Kaiser et al [161] (zie figuur 4.30).



Figuur 4.30: Het magnetisch dipoolmoment van een isochroomaat bevindt zich onmiddellijk na een perfecte excitatie van 90° volgens de Y' -as. Hierna defaseert dit magnetisch dipoolmoment en heeft een fase ϕ opgebouwd onmiddellijk voor de refocuseringspuls ($t=TE/2$). De (reële) refocuseringspuls volgens de Y' -as wentelt het dipoolmoment over een hoek θ ($< 180^\circ$). Het dipoolmoment na excitatie kan ontbonden worden in drie componenten: een component in de longitudinale richting (M_0), een refocuserende (M_{-1}), en een defocuserende component (M_{+1}). De drie componenten volgen dan elk een verschillende omwentelingsgeschiedenis.



Figuur 4.31: Het aantal gestimuleerde echo's als functie van het aantal voorgaande refocuseringspulsen. De streeplijn geeft het totaal aantal componenten weer.

In dit schema wordt het magnetisch dipoolmoment ontbonden in drie verschillende componenten: een component in de longitudinale richting, een refocuserende, en een defocuserende component. De drie componenten worden respectievelijk gemarkeerd bij middel van de index 0 (longitudinaal), -1 (refocuserende) en +1 (defocuserende). De studie van de individuele componenten laat toe om spiegel- en lijn-artefacten ten gevolge van gestimuleerde echo's te verklaren [162, 163].

Het aantal gestimuleerde echo's die optreden na een aantal RF-pulsen neemt exponentieel toe met dit aantal [164]. De frequentie-encoderende gradiënt beperkt de vorming van alle echo's. Crawley en Henkelman [162] toonden aan dat, gebruikmakend van de indexeringsmethode van Kaiser et al, de voorwaarde opdat een component zou resulteren in een gestimuleerde echo na n refocuseringspulsen (op een ogenblik $t = n \cdot TE$) luidt:

$$\sum_{i=n, (-1)}^k q_i < 0, \quad \forall k \leq n \quad (4.51)$$

Met behulp van een computerprogramma werden alle combinaties van dipool-momentcomponenten afgelopen en getest aan vergelijking 4.51. Het resultaat is weergegeven in figuur 4.31.

In een Carr-Purcell- (CP-) RF-puls-schema worden zowel de excitatiepuls als de refocuseringspuls aangelegd zodat de magnetische veldcomponent gelegen is volgens eenzelfde as in het roterend referentiestelsel [55]. De multi-echo-RF-puls-sequentie ziet er dan als volgt uit: $90_x^\circ-180_x^\circ-180_x^\circ-\dots$. Er kan aangetoond worden dat in dit schema de gestimuleerde echo's aanleiding geven tot ernstige beeldvormingsartefacten [163] en tot een verkeerde inschatting van het T2-verval [165]. Om hieraan te verhelpen brachten Meiboom en Gill aan de multispin-echosequentie een kleine wijziging aan [165]: de magnetische veldcomponent van de refocuseringspuls werd 90° verdraaid t.o.v deze van de excitatiepuls. Het RF-puls-schema van deze sequentie luidt: $90_x^\circ-180_y^\circ-180_y^\circ-\dots$ en wordt genoteerd als CPMG. Toch komen ook met deze sequentie nog beeldvormingsartefacten voor. Deze beeldvormingsartefacten kunnen sterk geminimaliseerd worden bij middel van compensatiegradiënten. Deze gradiënten zorgen er voor dat de gestimuleerde echo's in de tijd verschoven worden buiten het tijdsvenster van de opname zodat enkel de spin-echo's worden ontvangen. Dergelijke compensatiegradiënten dienen op een optimale wijze gekozen te worden [162].

Een andere methode combineert de echo gevormd bij middel van een CP-RF-puls-schema met de echo gevormd bij middel van een CPMG-RF-puls-schema. Deze methode wordt ook nog PHAPS (PHase Alternating Phase Shift) genoemd. Hierbij wordt voor elk basisbeeld, elke echo bekomen met het CP-RF-puls-schema zowel opgeteld bij, als afgetrokken van de echo opgenomen met het CPMG-RF-puls-schema. Merk op dat de optelling en aftrekking gebeuren in de complexe ruimte, m.a.w. zowel amplitude als fase moeten in rekening worden gebracht.

De twee echo's die met eenzelfde spatiale codering overeenkomen, maar die hetzij volgens het CP mechanisme, hetzij volgens het CPMG mechanisme gevormd worden, worden uiteindelijk bij het samenstellen van het beeld eens opgeteld en eens afgetrokken. De even sombeelden en de oneven verschilbeelden worden reële beelden genoemd terwijl de oneven sombeelden en de even verschilbeelden virtuele beelden genoemd worden. Na een tweedimensionale Fourier transformatie worden ten slotte de amplitude van het reële en het virtuele beeld opgeteld.

Wiskundig geeft dit:

$$M_{PHAPS} = \frac{M_{virtueel} + M_{reel}}{2} \quad (4.52)$$

met

$$M_{reel} = ((M_{x,CP} - M_{x,CPMG})^2 + (M_{y,CP} - M_{y,CPMG})^2)^{1/2} \quad (4.53)$$

en

$$M_{virtueel} = ((M_{x,CP} + M_{x,CPMG})^2 + (M_{y,CP} + M_{y,CPMG})^2)^{1/2} \quad (4.54)$$

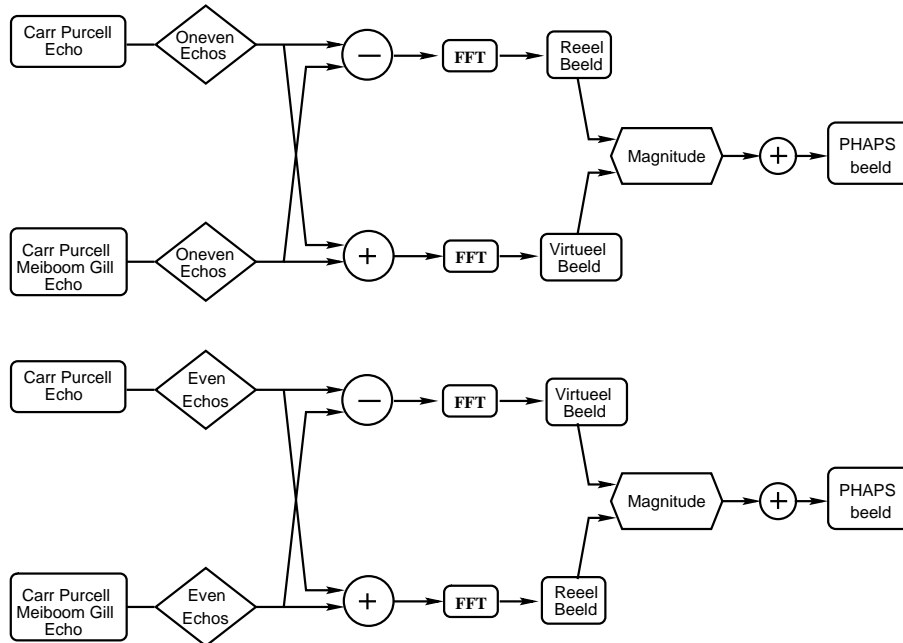
voor de oneven echo's in de multispin-echosequentie.

$$M_{reel} = ((M_{x,CP} + M_{x,CPMG})^2 + (M_{y,CP} + M_{y,CPMG})^2)^{1/2} \quad (4.55)$$

en

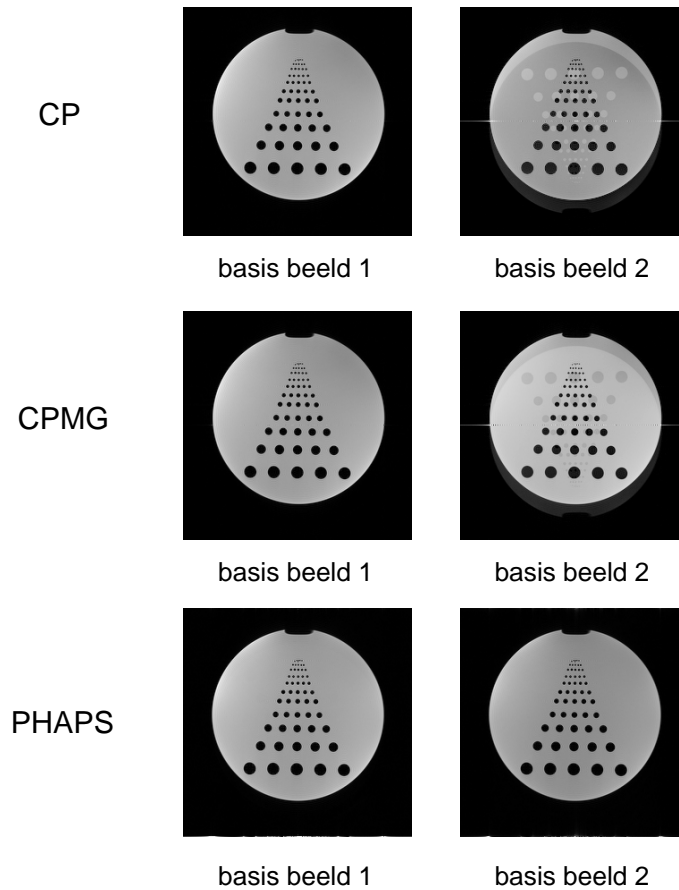
$$M_{virtueel} = ((M_{x,CP} - M_{x,CPMG})^2 + (M_{y,CP} - M_{y,CPMG})^2)^{1/2} \quad (4.56)$$

voor de even echo's in de multispin-echosequentie.



Figuur 4.32: Schematische weergave van de samenstelling van de basisbeelden in de PHAPS-sequentie

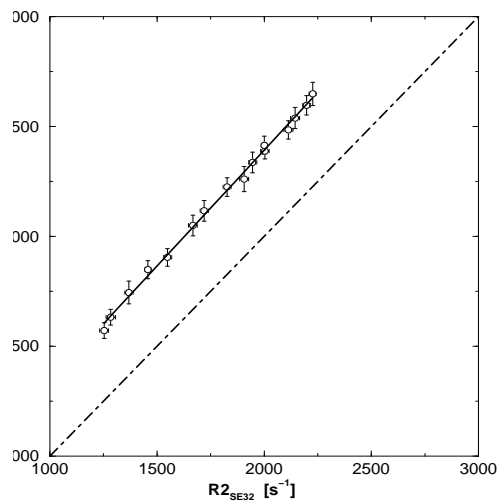
In figuur 4.33 zijn het eerste en tweede basisbeeld weergegeven opgenomen met een CP, CPMG en PHAPS-RF-puls-schema. In het tweede basisbeeld komen in de CP- en CPMG-beelden zowel een spiegelartefact als een lijnartefact voor. Het gescande object is een fantoom voor het controleren van het onderscheidend vermogen van verschillende sequenties.



Figuur 4.33: Het eerste en tweede basisbeeld opgenomen met respectievelijk een ongecompenseerde CP-sequentie, CPMG-sequentie en met een PHAPS-sequentie. Merk de twee soorten artefacten op in zowel de CP- als de CPMG-sequentie.

Naast een CP/CPMG schema kunnen ook andere RF-puls-schema's aangewend worden [166, 167, 168, 169]. Een andere methode maakt gebruik

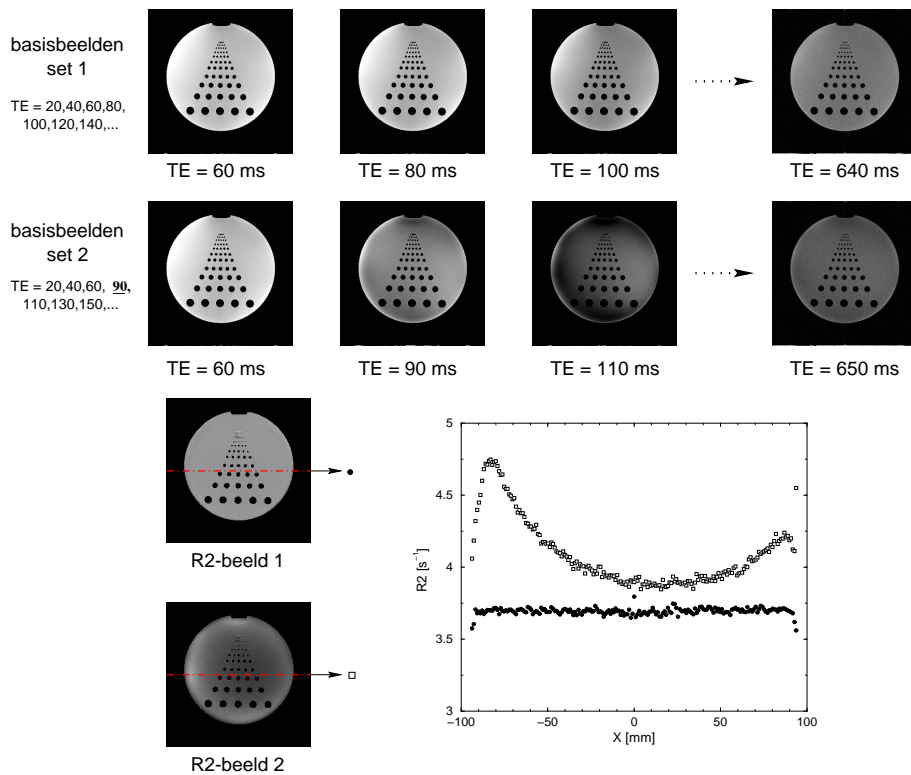
van het opsplitsen van RF-pulsen in zogenaamde samengestelde pulsen [170, 171]. Alhoewel de PHAPS-sequentie een perfecte compensatie vormt voor beeldvormingsartefacten dient men echter op te merken dat de gestimuleerde echo's hierbij niet volledig worden weggewerkt. In de PHAPS-sequentie worden alleen gestimuleerde echo's met een fase-encoding die aanleiding zouden geven tot beeldvormingsartefacten teniet gedaan door de samenstelling van CP en CPMG echo's [163]. Het gevolg van de resterende gestimuleerde echo's is dat het signaal in de verschillende basisbeelden niet zo vlug vervalt als de actuele spin-spinrelaxatie. M.a.w. de R2 berekend op basis van de basisbeelden opgenomen met een PHAPS-sequentie verschilt van de actuele R2-waarde [172, 173, 174, 175] en is eveneens in zekere mate afhankelijk van T1 [176, 177].



Figuur 4.34: R2-waarden opgemeten met de PHAPS-sequentie versus R2-waarden opgenomen met een enkelvoudige-spin-echosequentie. De waarden zijn opgenomen in bestraalde buisjes monomeer-polymeergel. Foutvlaggen staan voor 1 standaardafwijking op alle pixels binnen een regio van gelijke dosis.

In figuur 4.34 zijn de R2-waarden bekomen bij middel van de PHAPS-multispin-echosequentie uitgezet tegen de R2-waarden bekomen bij middel van een enkelvoudige-spin-echosequentie.

Het feit dat de gemeten R2-waarde verschilt van de actuele R2-waarde brengt de methode niet in gevaar. Er bestaat immers een eenduidig (en zelfs lineair) verband tussen de R2-waarde gemeten bij middel van de PHAPS-sequentie en de actuele R2-waarde. Wel van belang is dat bij het opstellen van de dosis-versus-R2-kalibratiecurve van de gel dezelfde sequentie dient gebruikt te worden of dat vooraf een correctie van de R2-waarden moet gebeuren (bijvoorbeeld zoals afgeleid uit figuur 4.34).

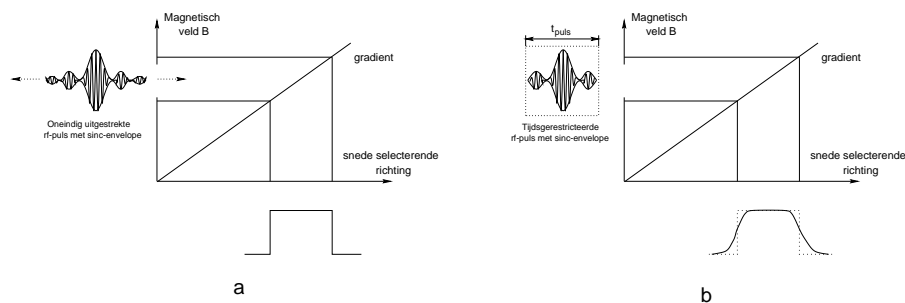


Figuur 4.35: Basisbeelden en hieruit afgeleide R2-beelden opgenomen met sequenties met verschillende echartijden. Een horizontaal profiel doorheen de beide R2-beelden is eveneens opgenomen.

Een ander belangrijk punt is dat de tijdsintervallen tussen opeenvolgende refocuseringspulsen equidistant moeten zijn. Zoniet zouden gestimuleerde echo's op andere tijdstippen optreden dan de spin-echo's. Het gevolg hiervan zijn ernstige beeldvormingsartefacten en afwijkingen in amplitude die van basisbeeld tot basisbeeld kunnen verschillen (zie figuur 4.35).

Voxelprofielen

In de vorige paragraaf haalden we reeds aan dat de oorzaak van gestimuleerde echo's in een multispin-echosequentie te vinden is in de afwijking van de snedeprofielen van hun ideale blokvorm. De reden hiervan is voornamelijk te wijten aan het feit dat elke RF-puls eindig is in het tijdsdomein. We zagen reeds dat om een rechthoekige snedeprofiel te bekommen, de enveloppe van de RF-puls in het tijdsdomein moet beschreven worden door een sinc-functie. Door het beperken van deze functie tot een eindig tijdsinterval geeft dit aanleiding tot het verlies van de hogere spatiale frequenties, m.a.w. de steile flanken van het snede profiel (zie figuur 4.36).



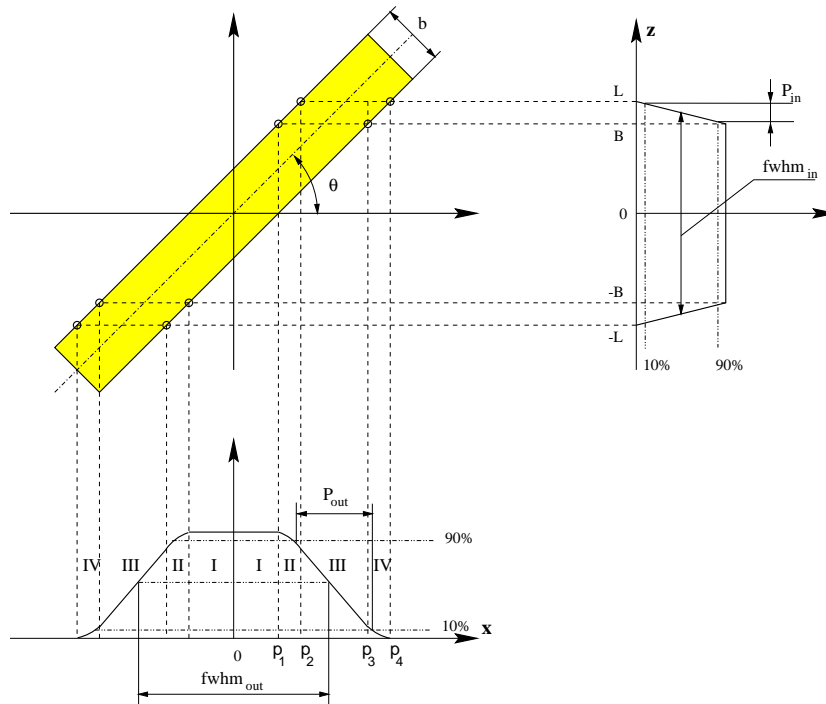
Figuur 4.36: Vorming van een ideaal snede profiel **(a)** en van een reëel snedeprofiel **(b)**

Ook inhomogeniteiten in het uitgezonden RF-veld en in de snedeselecterende gradiënt kunnen het snedeprofiel nog meer laten afwijken van de ideale rechthoekige vorm.

Om snedeprofielen zichtbaar te maken kan men gebruik maken van een 'snedeprofiel'-fantom [178, 179, 180, 181, 182, 132, 183]. Dit fantoom bestaat uit twee plaatjes die zeer dicht bij elkaar geplaatst worden en waartussen gel wordt aangebracht. Op die manier krijgen we dus een dunne film van MR-gevoelig materiaal. Als dit fantoompje onder een hoek van 45° geplaatst

wordt t.o.v. de geselecteerde snede dan zal in het MR-beeld een projectie van de geselecteerde snede terug gevonden worden (zie figuur 4.37).

Toch treedt bij deze methode een probleem op waardoor het aldus opgemeten profiel afwijkt van het werkelijke snedeprofiel [184]. Doordat het snede-profielfantoom een bepaalde dikte heeft zal het snedeprofiel als het ware met de projectie van deze dikte geconvolveerd worden. Dit is tevens weergegeven in figuur 4.37.



Figuur 4.37: Meting van het snedeprofiel bij middel van het snede-profielfantoom. Merk op dat het gemeten profiel s_{uit} afwijkt van het werkelijke snedeprofiel s_{in} ten gevolge van de eindige dikte van het fantoom.

Bij het evalueren van snedeprofielen zijn twee parameters van belang. Dit zijn de “full width at half maximum” ($fwhm$) en de steilheid (P) zoals aangegeven in figuur 4.37. Om te bestuderen wat er met deze twee karakteristieke grootheden gebeurt bij het scannen van het snedeprofiel bij middel van het snede-profielfantoom werd een trapezoïdaal snedeprofiel beschouwd.

De beeldvorming bij middel van het snede-profielfantoom wordt wiskundig beschreven door een convolutie van het werkelijke snedeprofiel met

een rechthoekige functie.

Als $s_{uit}(x)$ het gescande profiel en $s_{in}(x)$ het werkelijke snedeprofiel beschrijven dan geldt de volgende convolutie:

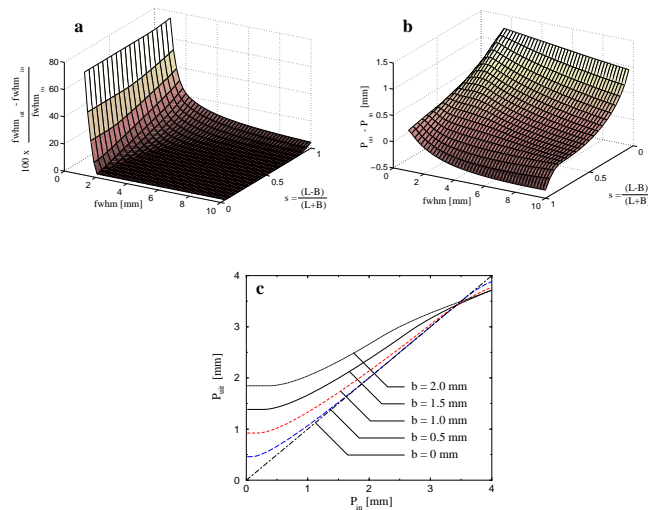
$$s_{uit}(x) = \frac{1}{\tan \theta} s_{in}(x) * k(x) \quad (4.57)$$

$$\text{met } k(x) = u\left(-\frac{b}{2\cos\theta}\right) - u\left(\frac{b}{2\cos\theta}\right)$$

$$s_{uit}(x) = \frac{1}{\tan \theta} \int_{-\infty}^{+\infty} s_{in}(z) \left[u\left(z - \frac{b}{2\cos\theta}\right) - u\left(z + \frac{b}{2\cos\theta}\right) \right] dz \quad (4.58)$$

Hierbij is $u(z - t)$ de Heaviside-stapfunctie.

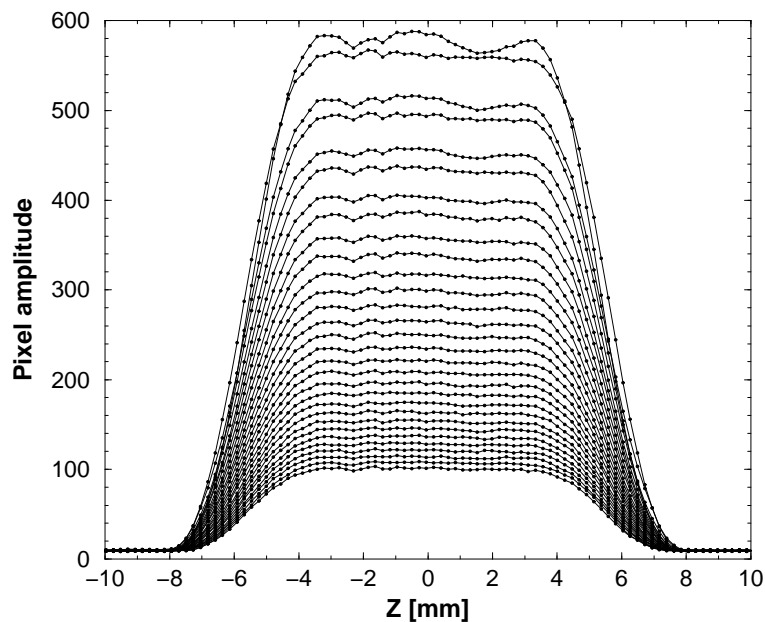
De verschillende parameters staan aangeduid in figuur 4.37. De convolutie werd analytisch opgelost en de afwijkingen van de twee grootheden, $fwhm$ en P werden berekend. In figuur 4.38a is de procentuele afwijking van de $fwhm$ weergegeven als functie van de werkelijke $fwhm$ en de gepiekttheid s voor een fantoomdikte b van 1.5 mm. De procentuele afwijking in de steilheid is weergegeven in figuur 4.38 b als functie van de werkelijke $fwhm$ en de gepiekttheid s ($b = 1.5$ mm). In figuur 4.38c is de gemeten steilheid uitgezet tegen de werkelijke steilheid voor verschillende fantoomdiktes.



Figuur 4.38: Effect van uitmiddeling op de snedeprofiel karakteristieke grootheden $fwhm$ (a) en op de stijlheid (b-c)

Een andere methode om snede profielen in beeld te brengen bestaat in een kleine wijziging in de beeldvormingssequentie. Hierbij wordt de frequentie-encoderende gradiënt in de snedeselecterende richting geplaatst [185, 186, 187]. Hierdoor wordt het signaal in het frequentiedomein gemoduleerd evenredig met de positie in de snede. Men plaatst hierbij een homogeen fantoom in de scanner. Het voordeel van deze methode is dat geen uitsmering van het snedeprofiel voorkomt. Het nadeel is echter dat de sequentie gemodificeerd wordt wat op zich een secundaire (onbekende) invloed kan hebben op de snedeprofielen. Omwille van dit laatste is in deze studie geopteerd om gebruik te maken van een snede-profielfantoom.

In figuur 4.39 zijn de snedeprofielen weergegeven zoals opgenomen in de verschillende basisbeelden van de PHAPS-sequentie.



Figuur 4.39: Snedeprofielen in de verschillende basisbeelden van de PHAPS-sequentie. Opgenomen in een centraal transversaal vlak m.b.v. het snedeprofielfantoom.

Uit figuur 4.39 is uit te maken dat de snedeprofielen voor de verschillende basisbeelden eenzelfde vorm vertonen op de eerste twee snedeprofielen na (snedeprofielen met hoogste amplitude in figuur 4.39). Dit is een essentiële

voorwaarde opdat de bepaling van R2-waarden in alle pixels éénduidig zou zijn [188]. Niet alleen is er in de eerste twee beelden een afwijking in de snedeprofielen te bespeuren. Eveneens is het zo dat de amplitude van de eerste twee echo's ten gevolge van gestimuleerde echo's afwijken van de werkelijke T2-relaxatiecurve. Omwille van die redenen worden de eerste twee basisbeelden dan ook niet meegenomen als datapunten in de R2-fitting.

Niet alleen in de snedeselecterende richting is er een uitsmering van signaal, ook in de frequentie-encoderende richting is er geen scherpe afbakening van de opgemeten voxels. De reden hiervan is het T2-verval tijdens het uitlezen van het MR-signaal. Immers het exponentiële verval zorgt voor een lijnverbreding in het frequentiedomein (dat bij middel van de frequentie-encoderende gradiënt gecodeerd wordt in het spatiaal domein). De lijnbreedte wordt bepaald door enerzijds het tijdsvenster waarin het signaal bemonsterd wordt en anderzijds de sterkte van het exponentieel verval, m.a.w. T2.

Het MR-signaal op het ogenblik van de bemonstering voldoet aldus aan de betrekking:

$$S(t) = S_0 e^{(-j\omega_0 t - t/T2)} \quad (4.59)$$

met ω_0 de Larmorfrequentie en S_0 het signaal overeenkomstig de rustmagnetisatie.

In het frequentiedomein komt het exponentiële verval overeen met een Lorentziaan, immers de Fourier-transformatie van deze functie wordt:

$$\begin{aligned} \mathcal{F}(S_0 e^{-\frac{t}{T2}} e^{-j\omega_0 t}) &= \int_{-\infty}^{+\infty} S_0 e^{(-j\omega_0 t - t/T2)} u(t) e^{-j\omega t} dt \\ &= \frac{S_0}{\sqrt{2\pi}} \frac{T2}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T2^2} + j \frac{S_0}{\sqrt{2\pi}} \frac{T2^2(\omega - \omega_0)}{1 + (\omega - \omega_0)^2 T2^2} \end{aligned} \quad (4.60)$$

of m.a.w. de pointspread-functie (PSF) wordt gegeven door:

$$PSF = \frac{S_0}{\sqrt{2\pi}} \frac{T2}{\sqrt{1 + (\omega - \omega_0)^2 T2^2}} \quad (4.61)$$

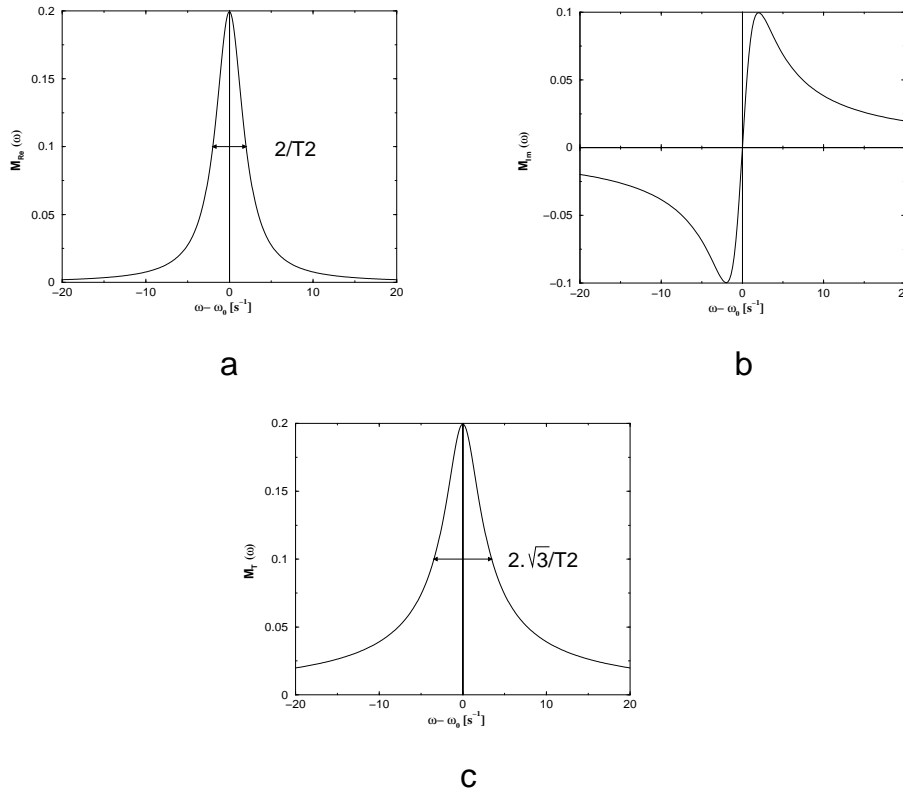
De pointspread functie (PSF) geeft weer hoe het signaal afkomstig van een infinitesimaal klein punt uitgespreid wordt in de naburige punten. Het voxelprofiel in de frequentie-encoderende richting wordt bekomen door convolutie van het beoogde voxelprofiel (i.e. rechthoekig) met de pointspread-functie.

De frequentie in de pointspread-functie is verbonden met de beeldruimte via het bemonsteringstijdsvenster, T_S , door de Nyquist-relatie:

$$1 \text{ pixel} \mapsto f_S = \frac{1}{T_S} \quad (4.62)$$

Voor een bemonsteringstijd van $7680 \mu\text{s}$ (d.i. in de meeste beeldvormingssequenties het geval) komt een bandbreedte overeen van 130 Hz. M.a.w. één pixelbreedte komt overeen met 130 Hz.

In figuur 4.40 staan de verschillende componenten van de pointspread-functie uitgezet voor een sample met $T_2 = 500 \text{ ms}$.

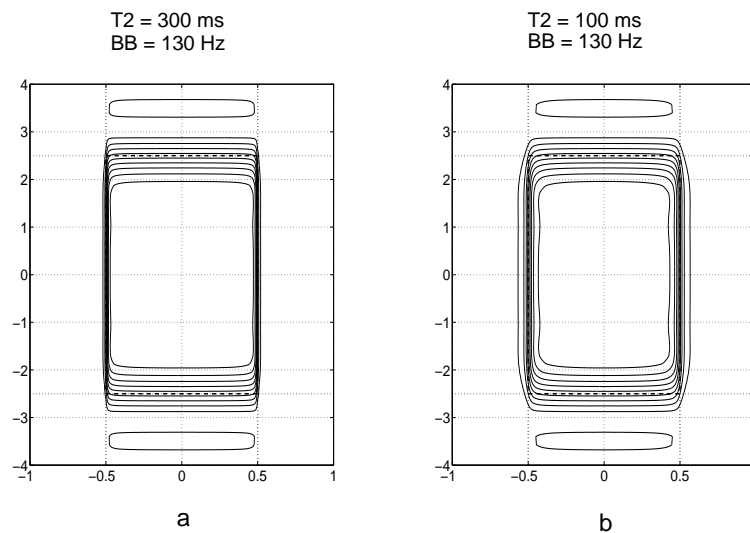


Figuur 4.40: Absorptie-sig-naal (Reëel deel van de PSF) (a) , Dispersiesig-naal (Imaginair deel van de PSF) (b) en de modulus van de PSF (c) voor een sample met $T_2 = 500 \text{ ms}$

Ook hier kunnen we dus opmerken dat vanuit het oogpunt van een minimalisering van het uitsmeringseffect van de voxel het voordelig is de ont-

vangstbandbreedte zo groot mogelijk te kiezen en dus de bemonsteringstijd zo klein mogelijk. Los van het feit dat technische beperkingen een onbeperkte verkleining van de bemonsteringstijd verhinderen, is zulks ook ten koste van de signaal-ruisverhouding (zoals eerder werd aangetoond). Een andere mogelijkheid om het uitsmeringseffect te minimaliseren zou het vergroten van de resolutie zijn, immers de frequentie correleert met de ruimte in termen van voxeleenheden (en niet in ruimteafmetingen). Helaas heeft ook dit terug een reductie van de signaal-ruisverhouding.

In figuur 4.41 zijn isodensiteitslijnen weergegeven voor een voxel met een snededikte van 5 mm. De afmeting in de horizontale richting staat in pixeleenheden.



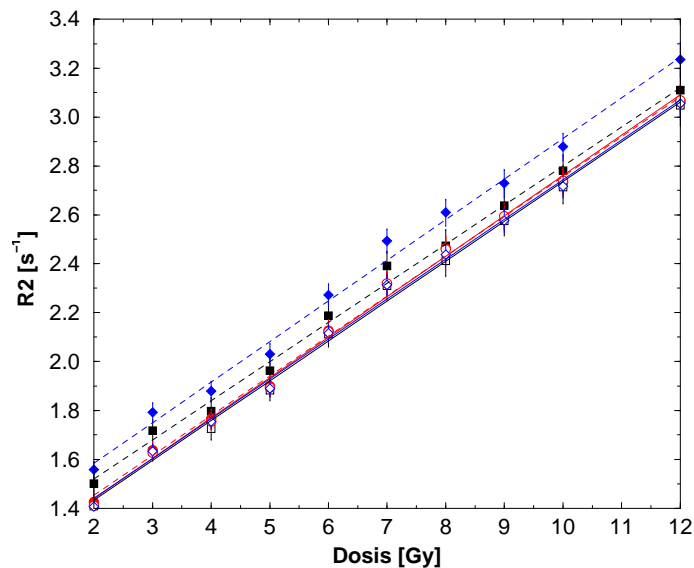
Figuur 4.41: Lijnen van gelijke signaalbijdrage voor een voxel opgenomen in een object met $T_2 = 300 \text{ ms}$ en in een object met $T_2 = 100 \text{ ms}$. De ontvangstbandbreedte in beide gevallen bedroeg 130 Hz en de ingestelde snededikte was 5 mm.

Aangezien de T_2 -waarden die in het geval van geldosimetrie voorkomen in de grootte-orde liggen van 500 ms tot 250 ms blijkt de uitsmering in de frequentie-encoderende richting aardig mee te vallen. Toch dient hierbij de opmerking gemaakt te worden dat microscopisch kleine veldinhomogeniteiten in het object echter ook een bijkomende defasering van de transversale component teweegbrengen. Deze defasering zorgt voor een bijkomende attenuatie tijdens het bemonsteren. Het resulterend exponentieel verval wordt

beschreven door de karakteristieke tijd $T2^* = T2 + \gamma \cdot \Delta B_z$ met ΔB_z de magnitude van de microscopische magnetisch-veldfluctuaties. $T2^*$ neemt in het geval van geldosimetrie gemakkelijk waarden aan in de grootteorde van 100 ms.

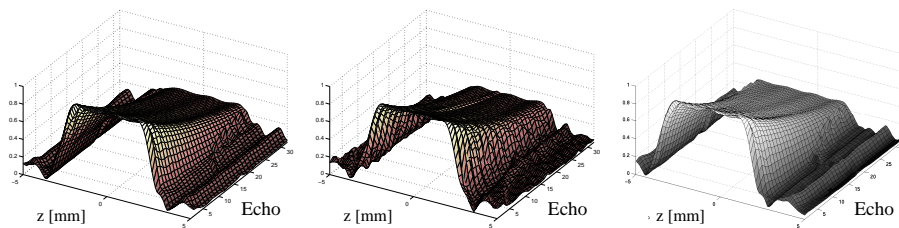
Eddy Currents (Wervelstromen)

Bij het scannen van een serie bestraalde gel monsters blijkt dat de bekomen R2-waarden afhankelijk zijn van de scanrichting (snedeselecterende richting). De R2-waarden van monsters in het transversale vlak gescand blijken systematisch 0.16 s^{-1} hoger te liggen dan de R2-waarden van diezelfde buisjes in het coronale vlak gescand. In figuur 4.42 (de volle symbolen en de streeplijnen) zijn de kalibratieplots opgenomen voor snedeselecties volgens de drie hoofdrichtingen.



Figuur 4.42: R2-versus-dosis-plot opgenomen in de drie hoofdrichtingen en gebruikmakend van de PHAPS-sequentie met en zonder gradiëntentrein. De cirkelvormige, vierkantige en ruitvormige symbolen zijn voor metingen uitgevoerd met de snedeselectie respectievelijk in het transversale, coronale en sagittale vlak. De streeplijnen zijn lineaire fits aan de R2-waarden bekomen met een ongecompenseerde sequentie. De volle lijnen zijn voor lineaire fits aan de R2-waarden bekomen met de sequentie gecompenseerd bij middel van een gradiëntentrein.

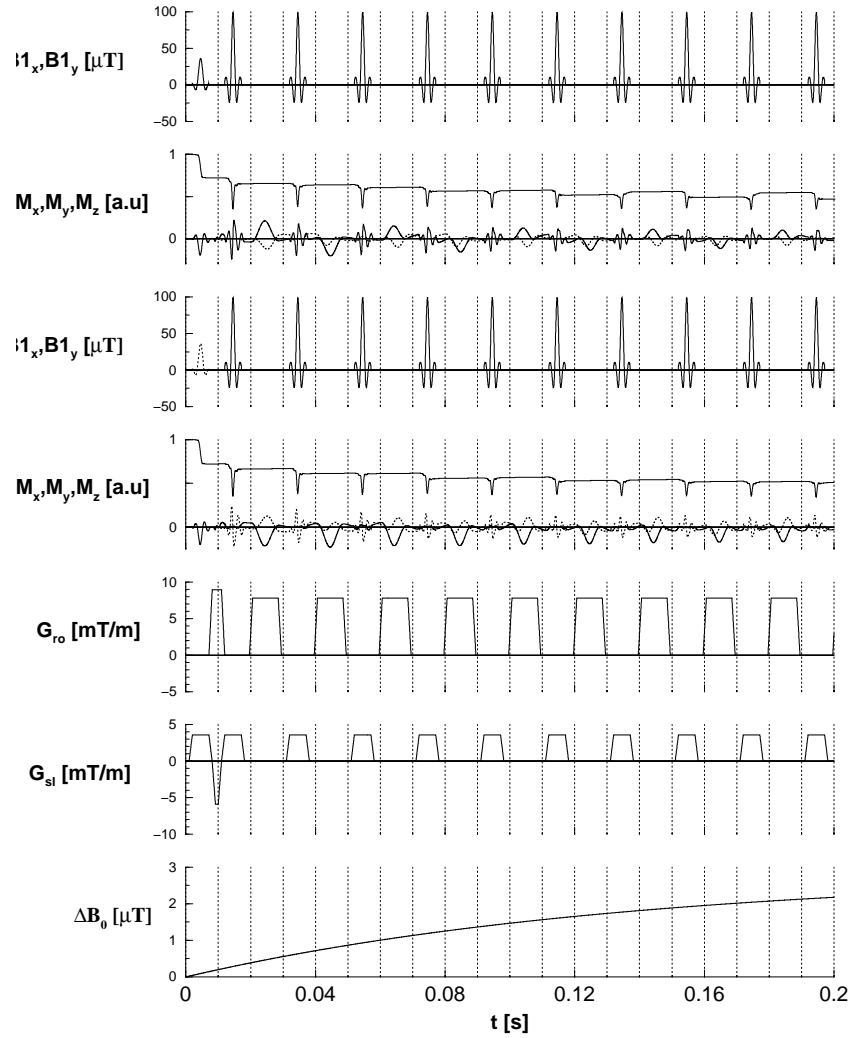
Aangezien uit voorgaande metingen aan wervelstroomeffecten bleek dat voor scannen in de transversale richting de grootste geïnduceerde magnetisch-veldoffset voorkomt, (gevolgd door de coronale en sagittale richting) was er enige indicatie dat de richtingsafhankelijkheid in het scannen te wijten is aan wervelstromen. Het bleek niet zozeer de grootte van de geïnduceerde magnetisch-veldoffset te zijn die bepalend is voor de afwijking in R2-waarde als wel de wijziging in de geïnduceerde magnetisch-veldoffset gedurende het scannen van de verschillende basisbeelden. De PHAPS-sequentie werd opnieuw gesimuleerd maar met inbegrip van een veranderende magnetisch-veldoffset. Nagegaan werd hoe de snedeprofielen wijzigden onder deze veranderende magnetisch-veldoffset in vergelijking met de situatie waarbij wervelstromen afwezig werden ondersteld en in vergelijking met het geval waarbij een constante magnetisch-veldoffset werd ondersteld (zie figuur 4.43).



Figuur 4.43: Gesimuleerde snedeprofielen uitgezet voor de 32 basisbeelden van de PHAPS-sequentie in het geval van afwezigheid van wervelstromen (**a**), in het geval van een magnetisch-veldoffset zoals die voorkomt bij het scannen van een transversale snede met een ongecompenseerde PHAPS-sequentie (**b**) en in het geval van een constante magnetisch-veldoffset die in grootte gelijk is aan de maximale veldoffset in situatie b (**c**).

In figuur 4.43 is te zien dat in het geval van een ongecompenseerde PHAPS-sequentie waarbij de geïnduceerde magnetisch-veldoffset verandert tijdens de sequentie (situatie (b)), de snedeprofielen van vorm veranderen. In het geval van een constante (doch maximale) magnetisch-veldoffset blijken de snedeprofielen alleen een spatiale verschuiving te ondergaan (situatie (c)). Hun vorm blijft echter behouden.

In figuur 4.44 zijn het corresponderend tijdsverloop van de sequentie en de verschillende componenten van de magnetische dipoolmomenten weergegeven zoals bepaald bij middel van computersimulatie. Bij de simulatie werd een veranderlijke magnetisch-veldoffset in rekening gebracht. Het tijdsverloop van deze magnetisch-veldoffset werd experimenteel bepaald zoals beschreven in paragraaf 4.4.1. De gradiëntsterktes corresponderen met een ‘worst case’-conditie met betrekking tot de inductie van wervelstromen waarbij geldt: $\text{fov} = 100 \text{ mm}$ en snededikte $d = 5 \text{ mm}$.



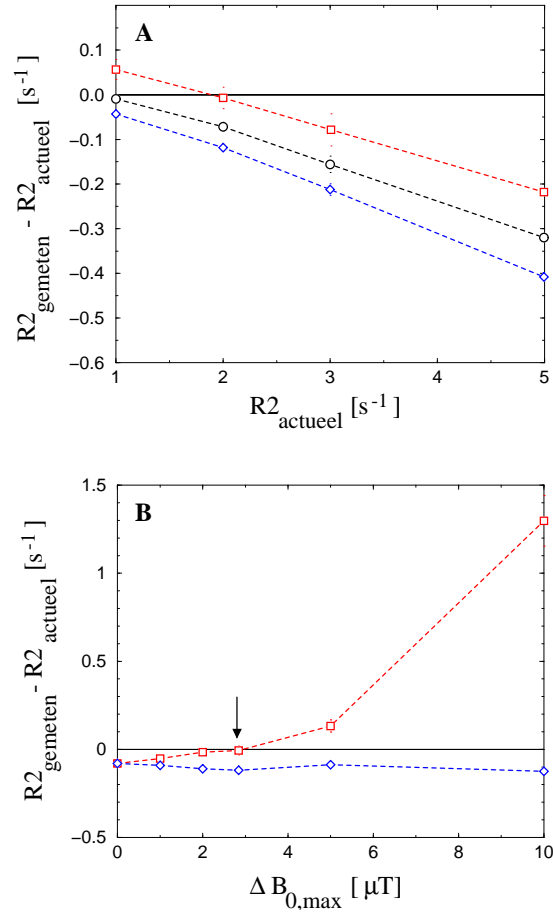
Figuur 4.44: Tijdsverloop van de sequentie met inbegrip van een veranderende geïnduceerde magnetisch-veldoffset zoals bepaald bij middel van computersimulatie. Om redenen van duidelijkheid worden enkel de eerste 9 echo's getoond. De relaxatietijden waren $T_1 = 1000$ ms en $T_2 = 500$ ms.

Na fitting van de amplitude van de echo's aan de exponentiële T2-vervalcurve wordt de R2-waarde verkregen zoals men zou bekomen bij het scannen met een PHAPS-sequentie op de SP Siemens Magnetom 1.5T van het UZ Gent. Niet onbelangrijk is het om te vermelden dat deze afwijking specifiek is voor de gebruikte scanner, aangezien de wervelstromen kunnen verschillen van scanner tot scanner. Dit is logisch gezien het feit dat de bouwkundige metalen constructies in de omgeving van de scanner een rol spelen in het ontstaan van de wervelstromen. Ook het doorhangen van de gradiëntspoelen bepaalt in sterke mate de geïnduceerde magnetisch-veldoffset. Zo is het opvallend hoe deze magnetisch-veldoffset veranderd is nadat grote reparatiewerken plaatsvonden en de gradiëntspoelen verwijderd en teruggeplaatst werden.

Deze computersimulaties laten ons ook toe om de afwijking in gemeten R2-waarden te bestuderen voor verschillende sterkten van de geïnduceerde magnetisch-veldoffset. Op die manier kunnen we niet alleen een verklaring bieden voor het verschil in de gemeten R2-waarden voor beelden opgenomen in verschillende richtingen maar tevens laat het ons toe om voorspellingen te maken voor andere scanners.

De deviatie tussen de opgemeten en de werkelijke R2-waarde bleek afhankelijk te zijn van de werkelijke R2-waarde (zie figuur 4.45a). In figuur 4.45b is de deviatie tussen de opgemeten en de werkelijke R2-waarde weergegeven als functie van de sterkte van de geïnduceerde magnetisch-veldoffset voor een werkelijke $R2 = 2 \text{ s}^{-1}$.

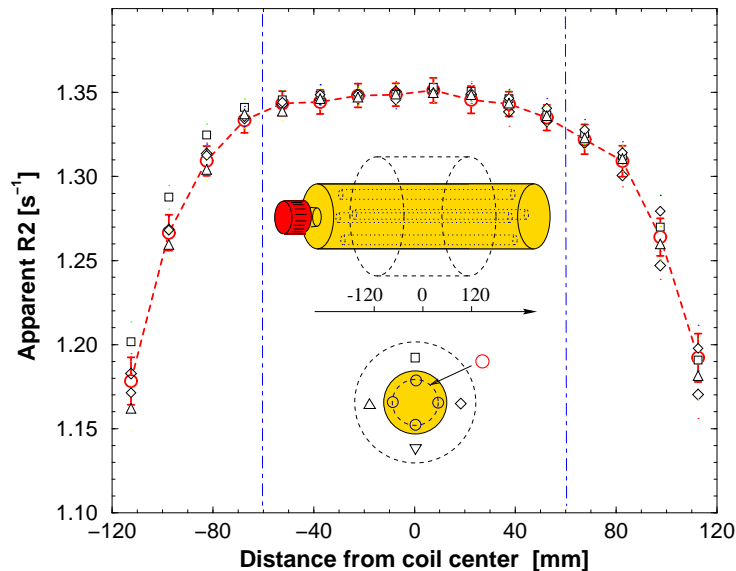
Het feit dat voor een constante magnetisch-veldoffset de afwijking tussen de werkelijke en de gemeten R2-waarde onafhankelijk is van de grootte van de magnetisch-veldoffset biedt ons een compensatiemiddel. Uit figuren 4.21 en 4.22 weten we immers dat de geïnduceerde magnetisch-veldoffset een constante waarde bereikt na ongeveer 10 gradiënteenheden. De compensatiemethode bestaat dan hierin dat voor de aanvang van de excitatie RF-puls de magnetisch-veldoffset in een regimetoestand gebracht wordt bij middel van een reeks (10) identieke gradiënteenheden. Merk op dat bij een aldus gecompenseerde sequentie de vorm van de snedeprofielen stabiel blijft (zie figuur 4.43) maar dat de snedes weliswaar een shift in de snedeselecterende richting ondergaan.



Figuur 4.45: Verschil tussen de gemeten R2 en de werkelijke R2 als functie van de werkelijke R2 (**A**) in de aanwezigheid van een veranderlijke geïnduceerde magnetisch-veldoffset (corresponderend met onze ‘worst case’ situatie voor een transversale snede) en als functie van de grootte van de geïnduceerde magnetisch-veldoffset (**B**) voor een werkelijke $R2 = 2 s^{-1}$. Cirkels staan voor afwijkingen in het geval dat geen wervelstromen aanwezig zijn. Vierkantjes zijn voor afwijkingen in het geval dat de geïnduceerde magnetisch-veldoffset wijzigt zoals in figuur 4.44. Ruiten corresponderen met afwijkingen in het geval van een constante magnetisch-veldoffset.

Inhomogeen radiofrequent veld

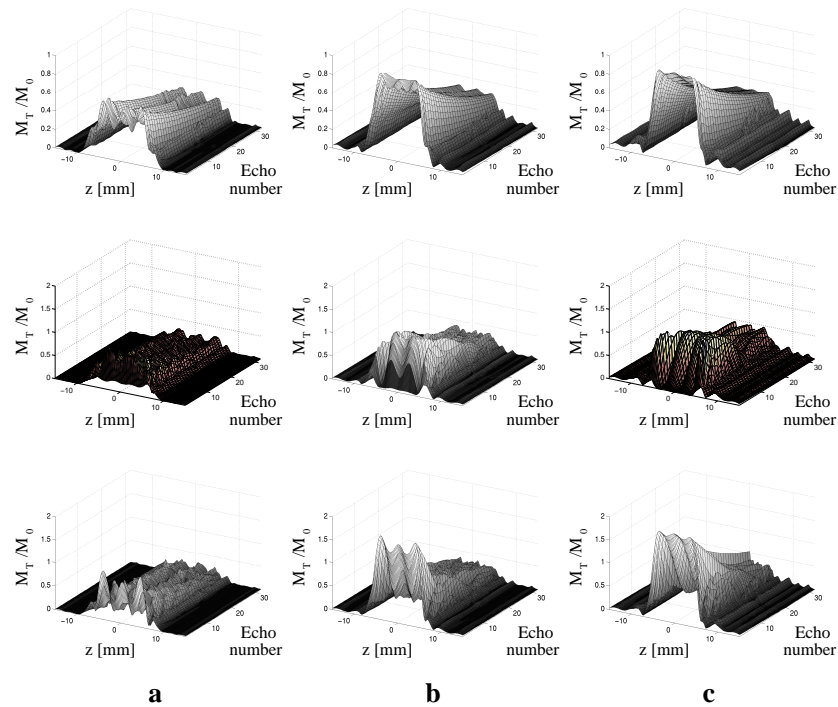
Als een lang homogeen onbestraald gelfantoom gescand wordt bij middel van de hoofdspool dan merkt men dat de R2-waarden in het fantoom die gelokaliseerd zijn aan de rand van de spoel duidelijk kleiner zijn. Dit fenomeen is niet te beschrijven uitgaande van een verminderde signaalintensiteit ten gevolge van de spoelgeometrie alleen. Immers een verkleining in pixelintensiteit relatief t.o.v. de gemiddelde intensiteit doorgevoerd in alle basisbeelden resulteert nog niet in een wijziging van de afgeleide relaxatiesnelheid, R2. In figuur 4.46 is het verloop in R2 weergegeven in transversale sneden.



Figuur 4.46: R2 in verschillende regio's van een homogeen gelfantoom op verschillende snedelokaties. De stippellijn geldt voor de gemiddelde R2-waarde in de transversale sneden. De positie van het fantoom t.o.v de spoel is weergegeven in de schets.

De reden van de positieafhankelijkheid van R2 moet gezocht worden in een samenspel van gestimuleerde echo's en een inhomogeen RF-veld. Aan-

gezien het de magnetische component (B_1) is van dit RF-veld die voor de excitatie en refocussing van de magnetische dipoolmomenten instaat zullen we voortaan enkel die component beschouwen en spreken van het B_1 -veld. B_1 -veldimperfecties zijn te wijten aan RF-versterkerdistorties [189], digitalisatie van de RF-pulsen [190], RF-penetratie in het object [191, 192] maar bovenal aan de geometrie van de RF-spoel [193, 194, 195]. Het resultaat van een kleiner B_1 -veld zorgt voor een verminderde excitatie en refocussing zodat de fliphoek over de ganse transversale snede verkleint. In figuur 4.47 zijn de gesimuleerde snedeprofielen voor verschillende attenuaties van het B_1 -veld weergegeven.

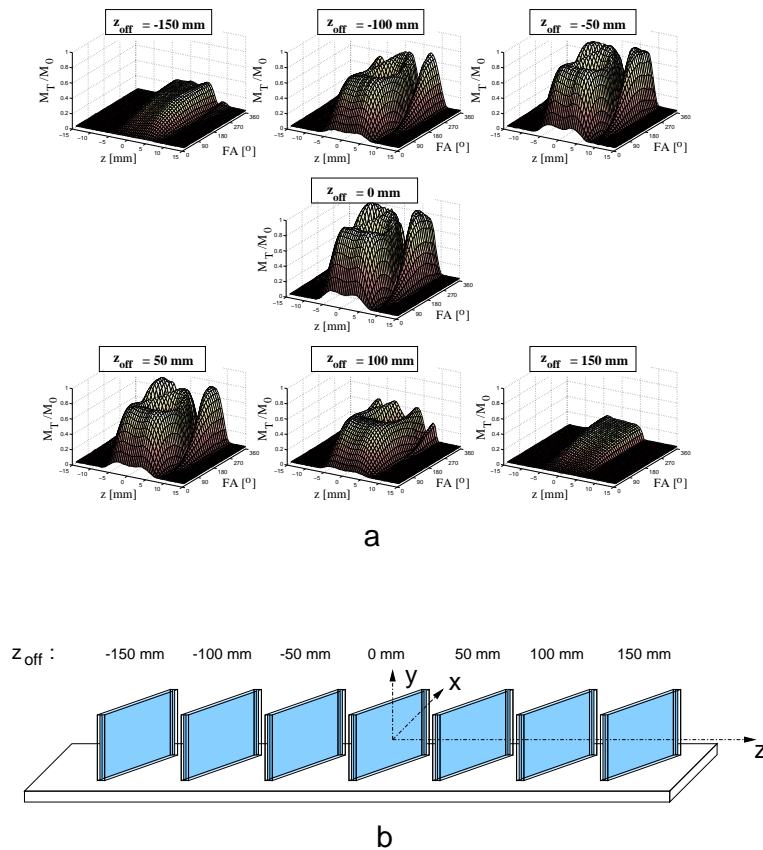


Figuur 4.47: Gesimuleerde snede profielen voor verschillende amplitudes van de RF-pulsen. Van links naar rechts zijn de snedeprofielen weergegeven voor 50%, 80% en 100% van de nominale amplitude. De bovenste lijn bevat de resulterende snedeprofielen van de PHAPS-sequentie. De middelste en onderste lijn bevatten de snedeprofielen van respectievelijk de reële en virtuele componenten van de PHAPS echo's.

Het is duidelijk zichtbaar dat zowel de amplitude als de vorm van de

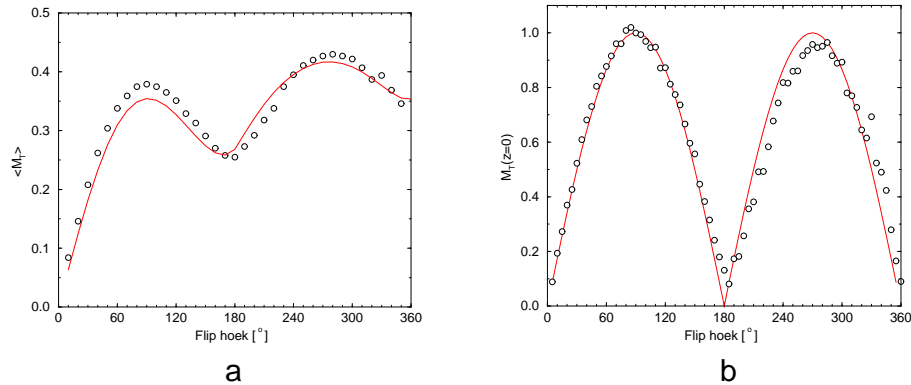
snede-profielen wijzigt al naargelang de amplitude van het B1-veld.

Om na te gaan hoe de snede-profielen variëren met de excitatiefliphoeck alsook met de snedepositie, werd de RF-puls geïncorporeerd in een gradiënt-echosequentie. Voor 7 verschillende snedeposities werd het snede-profiel opgemeten bij middel van een meervoudig snede-profielfantoom (zoals geschetst in figuur 4.48b). Dit experiment werd herhaald voor verschillende excitatiefliphoecken van 0° tot 360° . De resultaten zijn weergegeven in figuur 4.48a.



Figuur 4.48: Experimenteel bepaalde snede-profielen bekomen met een gradiënt-echosequentie voor verschillende excitatiefliphoecken en op 7 verschillende snedeposities (aangeduid met z_{off}) (a). De ingestelde snededikte bedroeg 10 mm. Schematische weergave van het meervoudig snede-profielfantoom (b).

Merk op dat er eveneens voor een 180° en een 360° excitatie puls transversale magnetisatie in de sneden aanwezig is. Vervolgens werd voor de verschillende excitatiefliphoeken de totale transversale magnetisatie over de snede uitgemiddeld (figuur 4.49a). Het verloop van de gemiddelde transversale magnetisatie als functie van de excitatiefliphoek is equivalent aan het verloop van de pixelintensiteit in een gradiënt-echobeeld. Merk op dat de gemiddelde transversale magnetisatie voor een 180° puls niet nul wordt, m.a.w. er is geen volledige refocussing. Wanneer we echter de transversale magnetisatie in het midden van de snede uitzetten dan vinden we wel degelijk een sinusoïdaal (in absolute waarde) verloop overeenkomstig een perfecte excitatie (figuur 4.49b).

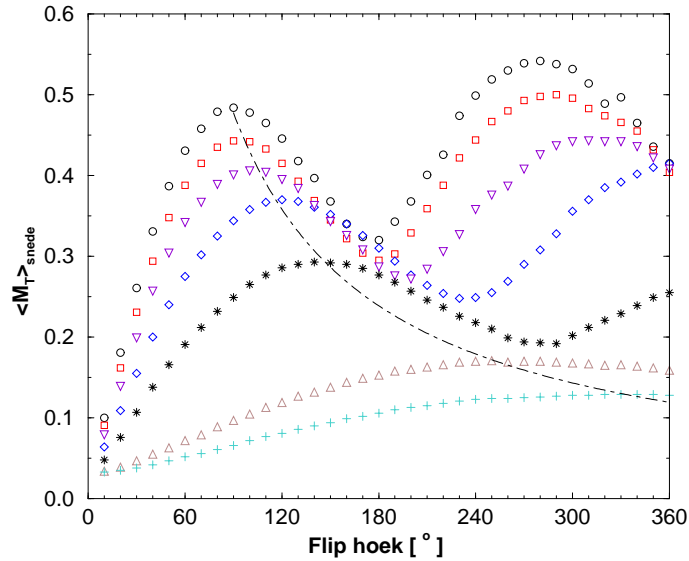


Figuur 4.49: **(a)** Experimenteel bepaalde transversale magnetisatie uitgemiddeld over het snedeprofiel als functie van de ingestelde excitatiefliphoek (cirkels), vergeleken met de gesimuleerde transversale magnetisatie (volle lijn). **(b)** Experimenteel bepaalde transversale magnetisatie in het midden van het snedeprofiel als functie van de excitatiefliphoek (cirkels). In volle lijn is de absolute waarde van de sinus-functie weergegeven.

De gemiddelde transversale magnetisatie als functie van de excitatiefliphoek is uitgezet voor alle sneden in figuur 4.50. Hierbij valt op dat de maxima in de grafiek allen op dezelfde hyperbool met vergelijking

$$\langle M_T \rangle_{slice} \cdot (Fliphoek) = Cte \quad (4.63)$$

gelegen zijn.



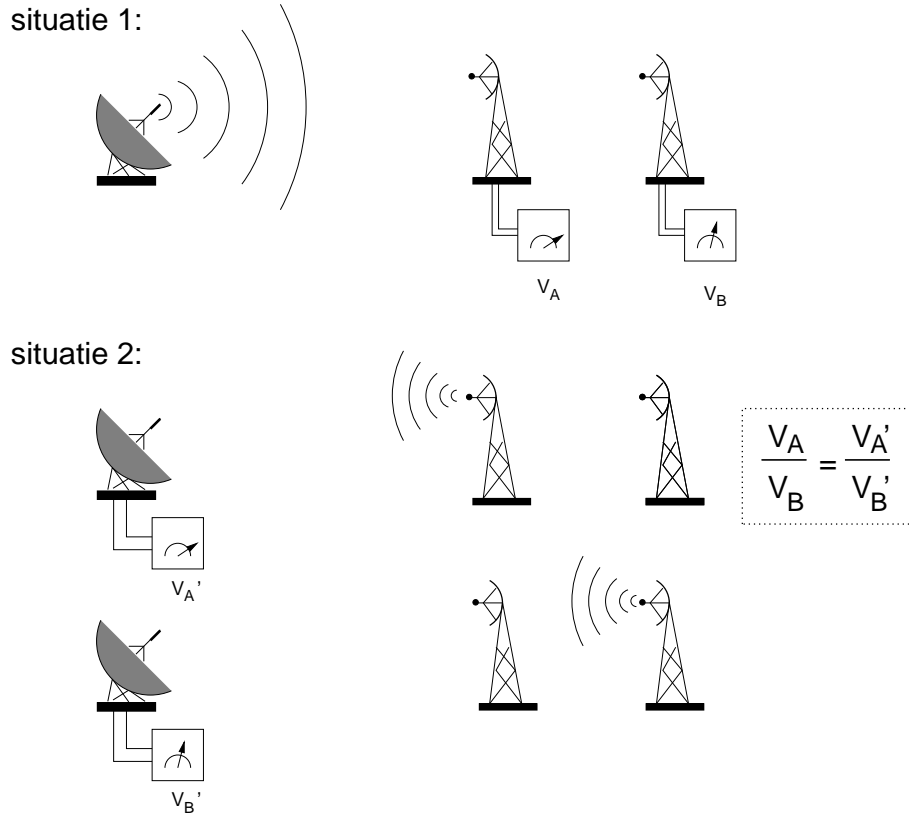
Figuur 4.50: Experimenteel bepaalde transversale magnetisatie uitgemiddeld over het snedeprofiel als functie van de ingestelde excitatiefliphoek in de zeven verschillende lokaties uit figuur 4.48b.

Dit kan verklaard worden bij middel van de ‘reciprociteitsstelling’ uit het elektromagnetisme [196, 197]. Volgens deze stelling is het elektromagnetisch veldpatroon van een antenne functionerend als zender gelijk aan het veld patroon van die antenne functionerend als ontvanger. In figuur 4.51 wordt de reciprociteitsstelling geïllustreerd aan de hand van drie antennes. In situatie 1 dient de linkerantenne als zender. De twee rechterantennes ontvangen elk een signaal, met respectievelijke amplitude V_A en V_B . In situatie 2 doet de linkerantenne dienst als ontvanger en zenden de rechterantennes een even sterk signaal uit. De amplitude van het ontvangen signaal als de dichtstbijzijnde antenne zendt bedraagt V_A' terwijl de amplitude van het ontvangen signaal als de meest afgelegen antenne zendt V_B' bedraagt. Welnu, de reciprociteitsstelling stelt dat:

$$\frac{V_A}{V_B} = \frac{V_A'}{V_B'} \quad (4.64)$$

Deze stelling geldt zowel voor het zogenaamd nabije veld als voor het verre veld.

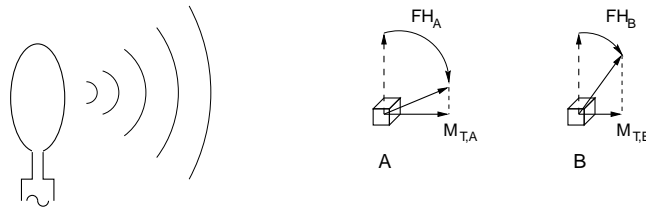
Om dit analogon naar de MR-situatie te vertalen dient men de kleinere antennes te vervangen door magnetische dipoolmomenten die een precessie-



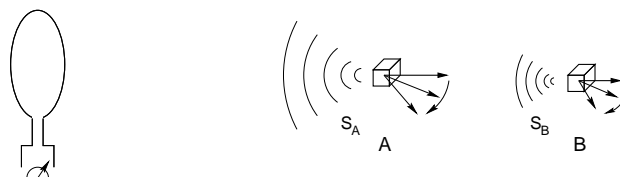
Figuur 4.51: Illustratie van de reciprociteitsstelling: de verhouding van de signalen ontvangen door twee verschillende antennes en uitgezonden door een grote antenne (situatie 1) is gelijk aan de verhouding van de signalen die opgevangen wordt door de grote antenne als beide kleine antennes met eenzelfde amplitude uitzenden (situatie 2).

beweging ondergaan in het transversale vlak terwijl de grote antenne staat voor de MR-spoel. Merk op dat er dus voor de MR-situatie sprake is van een tweevoudige signaalvermindering van het signaal (zie figuur 4.52). Beide situaties uit figuur 4.51 zijn aanwezig bij MR-beeldvorming. Enerzijds zal de fliphoek waarover de magnetische dipoolmomenten geroteerd worden kleiner zijn naarmate het B1-veld kleiner is. Hierdoor zal het signaal teruggezonden door de transversale component van de magnetische dipoolmomenten kleiner zijn. Anderzijds is er de verminderde ontvangst van signaal naarmate de voxel verderaf is gelegen van de spoel. Beide effecten hebben hun invloed op het resulterend MR-signaal.

spoel zendt:



spoel ontvangt:

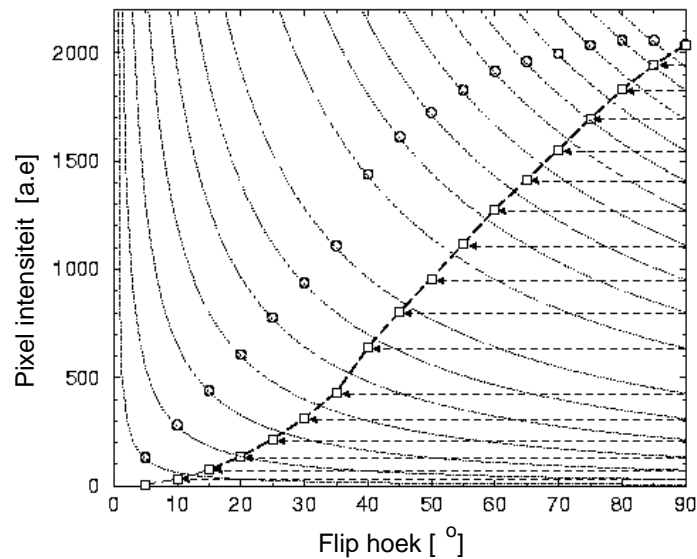


Figuur 4.52: Transmissie en ontvangst gaan beide met signaalverlies gepaard. De magnetische dipoolmomenten in voxel A worden over een grotere fliphoek geroteerd dan deze in voxel B. Hierdoor is de transversale component van het magnetisch dipoolmoment in voxel A groter dan in voxel B. Het signaal uitgezonden door voxel A zal dus groter zijn dan het signaal uitgezonden door voxel B. Tevens is er in overeenstemming met de reciprociteitsstelling een verminderde ontvangst van signalen afkomstig uit punt B dan van signalen afkomstig uit punt A. Er is dus sprake van een dubbele signaalvermindering van het signaal.

Om de beide vormen van signaalvermindering uit het resulterend ontvangen signaal te extraheren kunnen we gebruik maken van de reciprociteits-

stelling. Hiervoor moeten we allereerst twee begrippen definiëren: allereerst is er de effectieve fliphoek. Dit is de werkelijke fliphoek waarover de magnetische dipoolmomenten gewenteld worden. Daarnaast is er de excitatiefliphoek. Dit is de fliphoek die ingesteld wordt op de scanner en waarover de magnetische dipoolmomenten gelegen in het centrum van de spoel geroteerd worden. De effectieve fliphoek is dus steeds kleiner dan de excitatiefliphoek.

In figuur 4.53 wordt het verband tussen het ontvangen signaal en de effectieve fliphoek afgeleid uit het ontvangen signaal als functie van de excitatiefliphoek. De punten aangegeven met cirkels zijn pixelintensiteiten die werden opgemeten in een regio in het midden van de spoel waarvoor een ideale transmissie en ontvangst mag ondersteld worden.



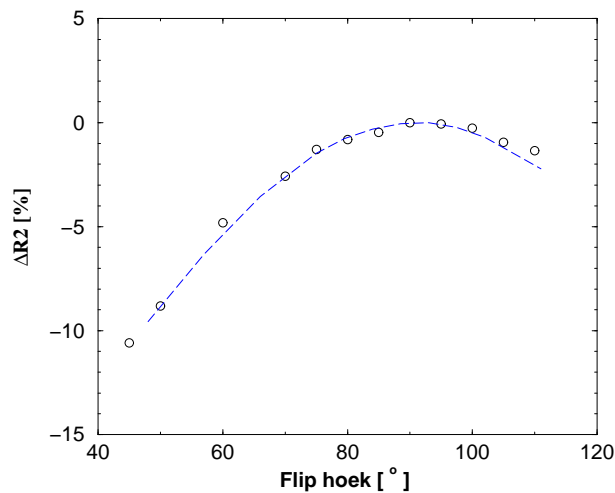
Figuur 4.53: Pixelintensiteit in een gradiënt-echobeeld als functie van de excitatie flip hoek op verschillende spatiale posities (cirkels) en afgeleide fliphoek-correlatie-plot (vierkante symbolen verbonden b.m.v. een streep-lijn)

Door elk van deze punten met coördinaten $(S(FH_{exc}), FH_{exc})$ construeren we een hyperbool met als vergelijking:

$$S.FH_{eff} = S(FH_{exc}).FH_{exc} \quad (4.65)$$

Steunend op de reciprociteitsstelling kunnen de hyperbolen beschouwd worden als de verzameling punten die de pixelintensiteit weergeven bij één-zelfde effectieve fliphoek. Het snijpunt van de hyperbool met de rechte met vergelijking $FH = 90^\circ$ correspondeert met de pixelintensiteit in een beeld dat opgenomen werd met een excitatiefliphoek van 90° (maar waarbij de effectieve fliphoek deze is waarmee de betreffende hyperbool overeenkomt). Verschuift men dit punt evenwijdig met de abscis naar het vertrekpunt van de hyperbool dan bekomt men een punt op de curve van pixelintensiteit versus effectieve fliphoek voor een excitatiefliphoek van 90° . M.a.w. neemt men een beeld op met behulp van een gradiënt-echosequentie met een ingestelde excitatiefliphoek van 90° dan vindt men voor elke pixel in het beeld de effectieve fliphoek door in de curve van figuur 4.53 voor de gevonden pixelintensiteit de corresponderende fliphoek af te leiden. Op die manier wordt een effectieve flip hoek beeld bekomen.

Om na te gaan hoe de combinatie van B1-veldinhomogeniteiten (of effectieve-fliphoekinhomogeniteiten) en gestimuleerde echo's aanleiding geeft tot een wijziging in R2, werden computersimulaties uitgevoerd en experimenteel geverifieerd (zie figuur 4.54).

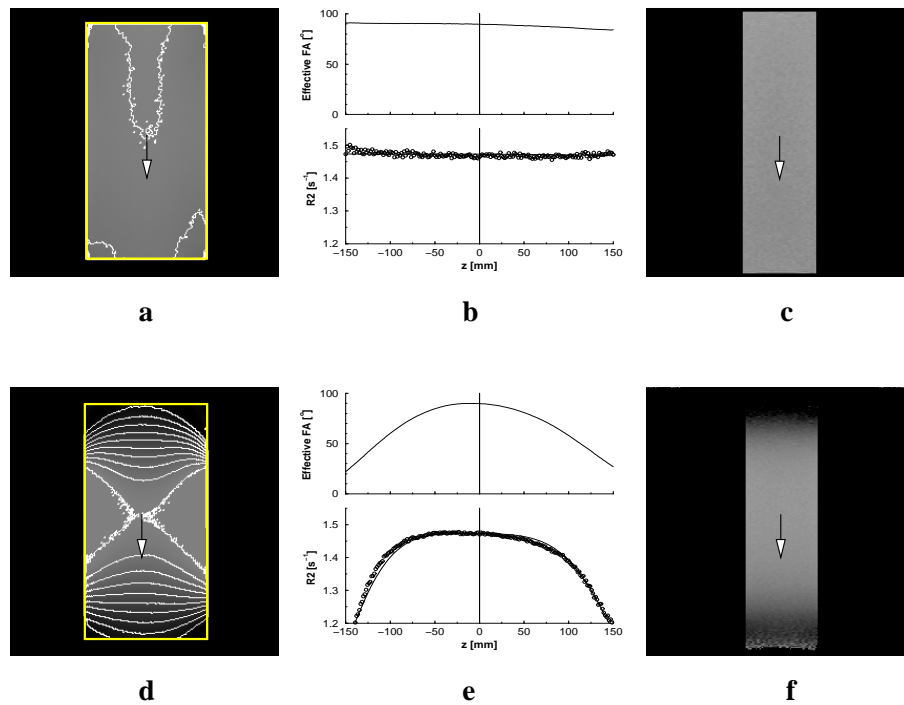


Figuur 4.54: Deviatie in R2 versus effectieve fliphoek: metingen (symbolen) en computersimulaties (streeplijn)

Voor de computersimulaties werd gebruik gemaakt van de reeds beschreven algoritmen (paragraaf 4.2). De simulaties werden dan uitgevoerd voor verschillende attenuatiefactoren van de excitatie- en refocuseringspulsen.

Hierbij werden de excitatie- en refocuseringspulsen met een zelfde factor verzwakt. Voor de experimentele verificatie werd in een centrale snede van een homogeen fantoom een R2-beeld opgenomen waarbij de excitatiefliphoek gevarieerd werd. Aangezien voor de centrale snede geldt dat de effectieve fliphoek gelijk is aan de excitatiefliphoek geeft de grafiek in figuur 4.54 de R2-waarde weer als functie van de effectieve fliphoek.

De combinatie van het effectieve-fliphoekbeeld en het verband tussen de effectieve fliphoek en de deviatie in R2-waarden laten toe om te voorspellen hoe het opgemeten R2-beeld afwijkt van de werkelijke R2-distributie.



Figuur 4.55: Effectieve-fliphoekdistributie (a,d) en R2-beelden in een centraal coronaal vlak gemeten bij middel van de lichaamspoel (a-c) en de hoofdspoel (d-f). Longitudinale profielen zijn eveneens opgenomen (b,e). De symbolen geven het profiel weer direct geëxtraheerd uit de R2-beelden. De volle lijnen zijn verkregen uit de effectieve-fliphoekbeelden.

Omgekeerd betekent dit dat na opmeten van de effectieve-fliphoekdistributie voor de zendspoel en nadat het verband tussen de effectieve fliphoek

en de R2-deviatie bepaald is voor de gebruikte sequentie, elk R2-beeld opgenomen bij middel van die sequentie en de betreffende spoel, kan gecorrigeerd worden voor B1-veldinhomogeniteiten.

Een combinatie van een oppervlaktespoel als ontvanger en een totale lichaamsspoel als zender lijkt een ideale en elegante manier om B1-veldinhomogeniteiten in de finale R2-beelden te vermijden.

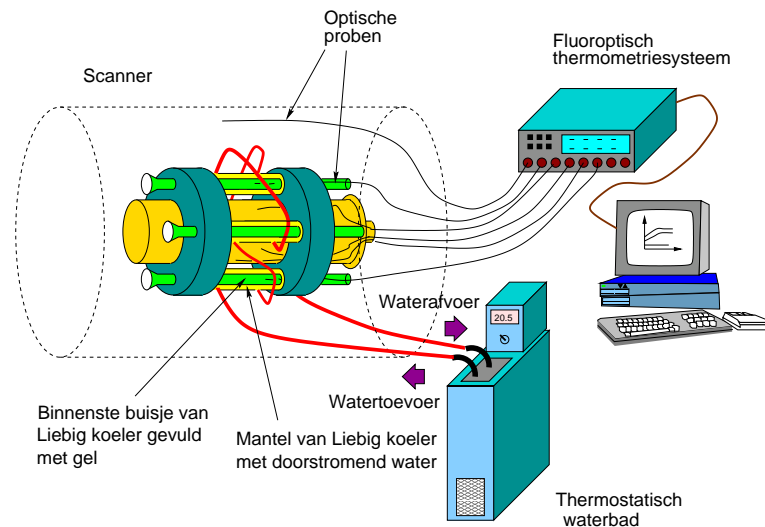
Temperatuurdrift

In paragraaf 4.3 werd ingegaan op de driehoeksrelatie SNR, resolutie en meettijd. Aangetoond werd dat de enige manier om na optimalisatie van sequentie parameters, voor een gegeven scanner en voor een bepaalde resolutie (meestal bepaald door de dosimetrie-applicatie) de signaal-ruisverhouding te verhogen erin bestaat meerdere acquisities te nemen en dus langer te meten. De optimalisatie van de sequentie met betrekking tot SNR zal meestal tot gevolg hebben dat zo veel mogelijk RF-pulsen gegeven worden binnen een zelfde tijdslot. Een lange scantijd en een grote RF-pulsdichtheid resulteren echter in een grote hoeveelheid radiofrequente energie die in het gelfantoom gepompt wordt. Naast de energie die weer vrijgesteld wordt onder de vorm van het MR-signaal wordt de grootste hoeveelheid geabsorbeerde energie gedissipeerd onder de vorm van warmte. Bij de wereldwijde exploitatie van magnetische-resonantiebeeldvorming werden verschillende studies van energiedepositie in patiënten doorgevoerd [198, 191, 199, 200, 201, 202]. Dit heeft geleid tot het limiteren van het geabsorbeerd elektromagnetisch vermogen (SAR) per kilogram lichaamsgewicht van de patiënt. De SAR-veiligheidslimieten die op onze scanner ingevoerd zijn bedragen: 1.5 W/kg gemiddeld over het totale lichaam en een lokaal maximum van 10 W/kg voor elke gram weefsel. Voor sommige experimenten in het kader van geldosimetrie werden de SAR-veiligheden uitgeschakeld. Daar waar de verhoogde bloedperfusie bij levende organismen als afvoermechanisme van warmte zorgt [203], zijn gel fantomen enkel op passieve mechanismen (convectorie, conductie, straling) aangewezen voor de afvoer van warmte. Dit alles heeft tot gevolg dat een aanzienlijke hoeveelheid energie onder de vorm van warmte in het gelfantoom wordt vrijgesteld waardoor de gel opwarmt. Dit levert echter problemen op vermits temperatuurwijzigingen in de gel resulteren in een wijziging van de R2-waarde [12, 13].

Het voordeel van magnetische-resonantiebeeldvorming is dat ze ons toelaat om de temperatuurverdeling in het gelfantoom op niet-invasieve wijze in beeld te brengen [204]. Hiervoor kan gebruik gemaakt worden van de

temperatuurafhankelijkheid van verschillende MR-parameters zoals de spin-roosterrelaxatietijd T_1 [60], de moleculaire zelf-diffusiecoëfficiënt D [61], de proton-resonantiefrequentie PRF [205, 206]. Uit het oogpunt van SNR in de temperatuurbeelden werd gekozen voor de PRF om temperatuurbeelden op te meten.

In figuur 4.56 is de opstelling weergegeven voor het opmeten van de temperatuurverdeling met behulp van de PRF-methode. Hierbij werd tevens de temperatuur opgemeten met behulp van een fluoro-optisch temperatuursysteem voorzien van optische probes die op verschillende plaatsen in de gel worden aangebracht. De top van de probes bevatten fosfor dat tijdens de temperatuurmeting geëxciteerd wordt bij middel van een lichtpuls afkomstig van een Xenon-lamp. Hierbij vindt fluorescentie plaats waarbij de intensiteit van de geëmitteerde lichtpuls afneemt volgens een exponentieel verval. De temperatuurafhankelijke vervaltijd wordt opgemeten en vertaald in een temperatuurwaarde.



Figuur 4.56: Opstelling voor het temperatuurexperiment aan de hand van de PRF-methode en met behulp van fluoro-optische temperatuurprobes. De temperatuurprobes worden aangebracht in de gel en uitlezing gebeurt bij middel van een computergestuurde interface. Rond het gelfantoom bevinden zich de referentiebuissjes op constante temperatuur.

Bij de PRF-methode wordt de wijziging van de protonresonantiefrequentie in beeld gebracht aan de hand van fasebeelden die opgemeten worden met behulp van een gradiënt-echosequentie. Een frequentieverandering zal immers resulteren in een faseverschil in de uiteindelijke beelden. De temperatuurwijziging $\langle \Delta T(t) \rangle$ op een tijdstip t in een pixel met coördinaten (x,y) wordt bekomen via de vergelijking:

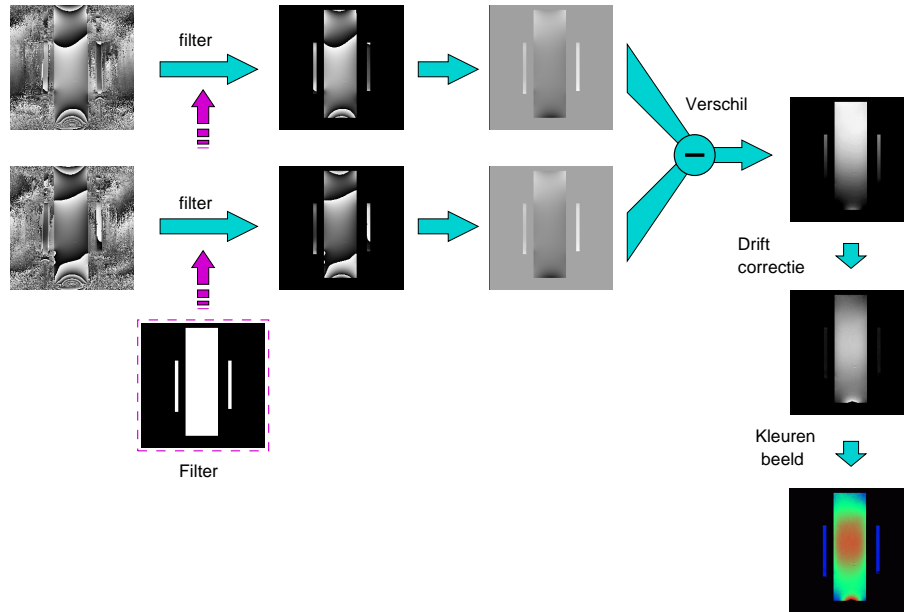
$$\langle \Delta T(t) \rangle_{(x,y)} \approx \frac{\phi_{(x,y)}(t) - \phi_{(x,y)}(0)}{\alpha \gamma B_{ext}^0 TE} \quad (4.66)$$

Hierbij is α de temperatuurafhankelijkheid van de moleculaire afschermingscoëfficiënt van water. Deze is $\alpha = 10^{-8} (\text{°C})^{-1}$. B_{ext}^0 is de sterkte van het extern hoofdmagnetisch veld. De echartijd in onze sequentie bedroeg $TE = 15 \text{ ms}$.

Omdat deze methode zeer gevoelig is aan een drift van het externe hoofdmagnetisch veld, is het noodzakelijk om hiervoor een compensatiemethode te voorzien [207, 208]. Deze compensatie gebeurt bij middel van 4 referentiebusjes gel die rond het gelfantoom aangebracht worden. De busjes zijn omgeven door een grotere glazen buis waardoor water gedopeerd met Gd-DTPA gestuurd wordt. Het Gd-DTPA zorgt voor een dermate sterke verlaging van de relaxatietijd waardoor het signaal van het circulerend water zodanig geattenuëerd is op het moment van de beeldacquisitie, zodat bewegingsartefacten vermeden worden. Het gedopeerd water wordt toegevoerd vanuit een thermostatisch bad. Hierdoor wordt de temperatuur van de referentiebusjes op een constante temperatuur gehouden tijdens het experiment.

Het gelfantoom werd gedurende een nacht in de scanner aangebracht opdat de temperatuurverdeling homogeen zou verdeeld zijn en in evenwicht met de omgevingstemperatuur. Allereerst worden fasebeelden opgenomen die als referentiebeeld zullen dienen. De sequentie die hierbij gebruikt werd is een FLASH-sequentie. Nadien wordt de sequentie opgestart waarvan we de energiedepositie wensen te bestuderen. In ons geval was dit dus de PHAPS-multispin-echosequentie. De sequentie wordt na ongeveer 3u00 onderbroken waarna terug een fasebeeld wordt opgenomen b.m.v de FLASH-sequentie. Dit wordt meermaals herhaald. De bekomen fasebeelden worden eerst gefilterd met behulp van een filter die bekomen wordt uit de amplitudebeelden om achtergrondruis te verwijderen. Vervolgens worden de verschilbeelden van het fasebeeld en het referentiebeeld berekend. Dit beeld bevat echter niet alleen een faseverschil ten gevolge van temperatuurwijzigingen maar tevens van de drift van het hoofdmagnetisch veld. Deze drift veroorzaakt niet alleen een offset in de resonantiefrequentie maar tevens een fasegradiënt. De

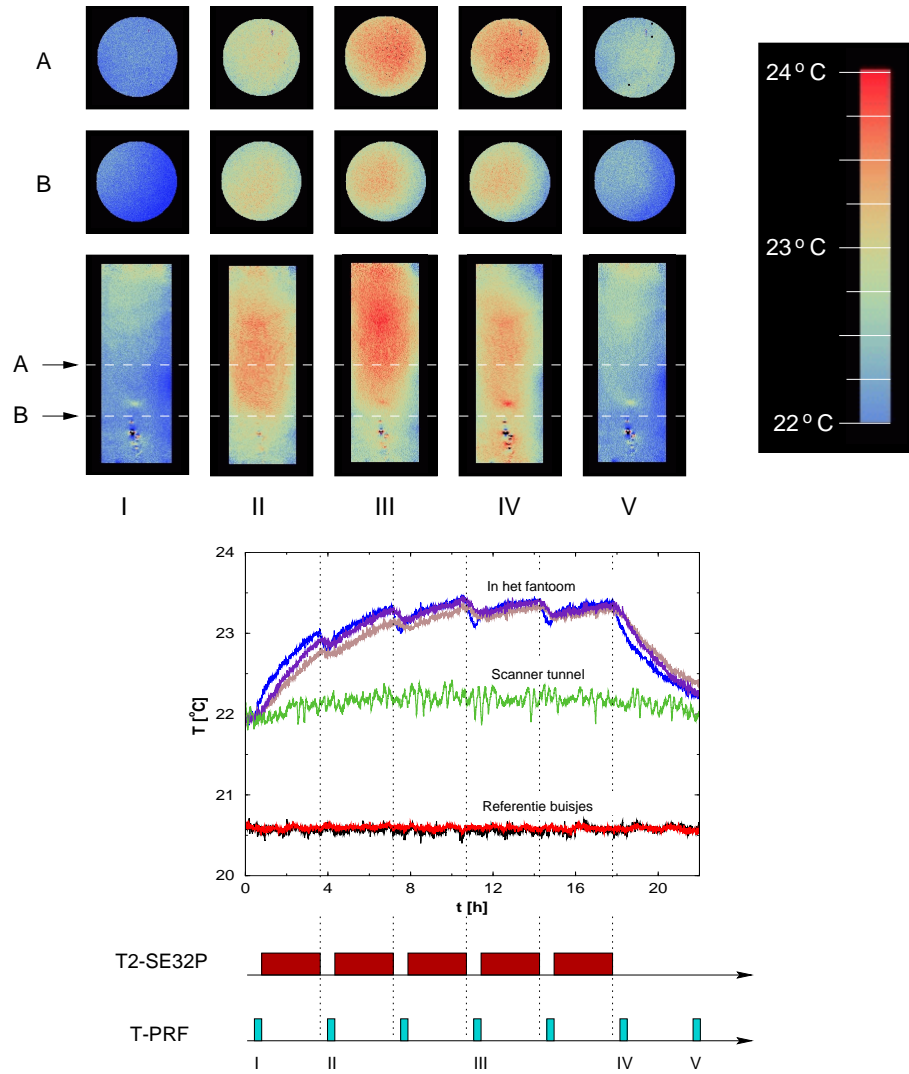
offset en de gradiënt van de resonantiefrequentie die het gevolg zijn van de drift van het magnetisch veld worden bekomen uit het faseverschil opgemeten in de referentiebuiscjes.



Figuur 4.57: Extractie van een temperatuurbeeld uit twee fasebeelden. De ruis in de fasebeelden wordt verwijderd bij middel van een filterbeeld dat geëxtraheerd wordt uit de amplitudebeelden. Het eerste (bovenste) fasebeeld is opgenomen op een tijdstip waarbij het fantoom een constante homogene temperatuurverdeling heeft. Het tweede (onderste) fasebeeld is opgenomen na een bepaalde scantijd. De fasebeelden zijn vaak onderhevig aan fasesprongen van 360° . Deze fasesprongen worden weggewerkt door optellen of aftrekken van 360° . Vervolgens wordt het tweede beeld afgetrokken van het eerste beeld. Het verschilbeeld wordt tenslotte voor drift gecorrigeerd bij middel van het faseverloop in de referentiebuiscjes en eventueel in een kleurenbeeld omgezet.

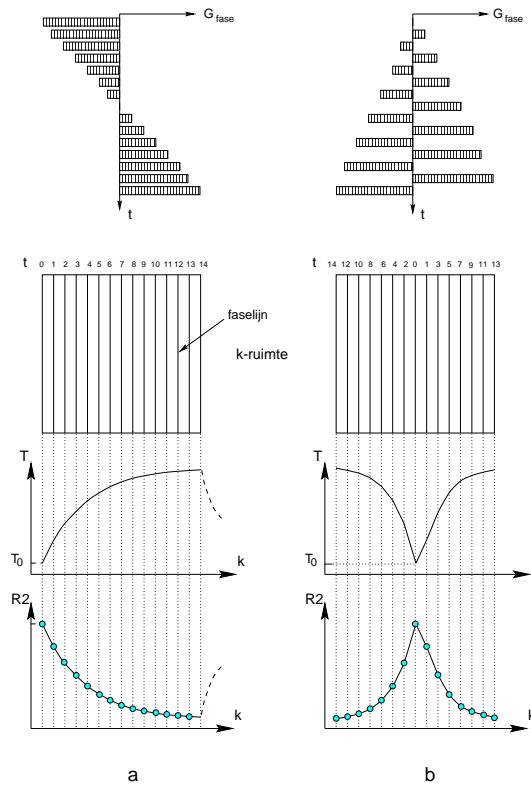
Figuur 4.58 toont de temperatuurbeelden opgenomen op verschillende tijdstippen. Het temperatuurverloop zoals opgenomen met behulp van het fluoroptisch thermometriesysteem is weergegeven in de onderstaande grafiek voor drie punten van de gel, in twee referentiebuissjes en in de scannertunnel. Hieruit blijkt dat de temperatuur in het gelfantoom een sterke toename kent bij de aanvang van de sequentie maar uiteindelijk satureert na ongeveer 10 uur scanner. Op dat ogenblik is de warmteproductie ten gevolge van de radiofrequente pulsen in evenwicht met de warmteafgifte naar de omgeving. Opvallend is dat tijdens het opmeten van de fasebeelden (FLASH-sequentie) een lichte temperatuurdaling optreedt. De reden hiervan is dat de vermogendichtheid (SAR) in het geval van de PHAPS-sequentie stukken hoger ligt dan de vermogendichtheid van de FLASH-sequentie.

Ook is te zien dat de fluctuaties op de optische temperatuurmetingen veel groter zijn voor de metingen in de lucht dan voor de metingen in gel (referentiebuissjes of het gelfantoom). Dit illustreert de traagheid van temperatuuroverdracht. Fluctuaties in de luchttemperatuur van de scanner worden door de fluoroptische probe zeer vlug geregistreerd. Dergelijke fluctuaties worden echter veel trager doorgegeven doorheen een medium als gel (thermische traagheid). Tevens is een kleine opwarming in de luchttemperatuur vast te stellen.



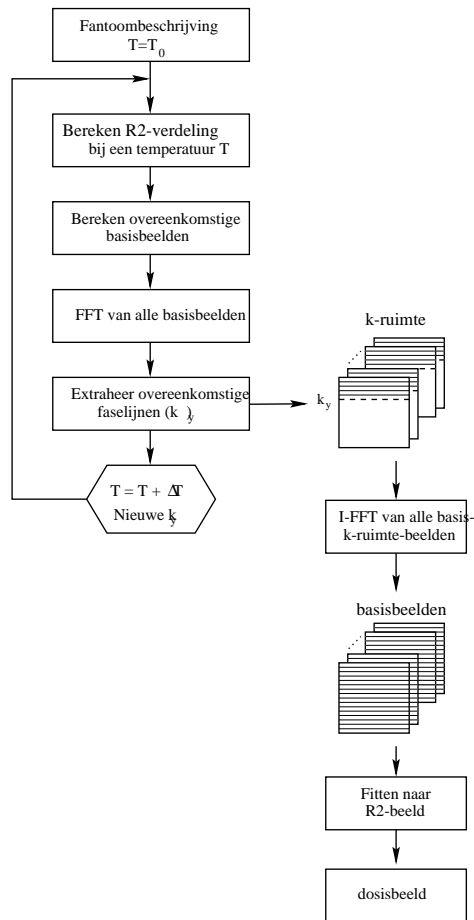
Figuur 4.58: Temperatuurbeelden en bijhorend temperatuurverloop in enkele punten van het fantoom, van de scannertunnel en in de referentiebuissjes. De tijdstippen waarop de temperatuurbeelden zijn opgenomen staan weergegeven in de onderste grafiek. De tijdstippen waarop gescand werd met de PHAPS-sequentie zijn weergegeven met behulp van rode balkjes (T2-SE32P) terwijl de tijdstippen waarop de fasebeelden werden opgenomen zijn weergegeven bij middel van blauwe blokjes (T-FLASH).

Bij conventionele beeldvormingssequenties wordt de fasegradiënt bij elke repetitielus met een constant increment verhoogd. Op die manier worden opeenvolgende faselijnen in de sequentie achtereenvolgens bemonsterd. Men spreekt in dit geval van lineaire k-ruimteordening (figuur 4.59a). Als tijdens de sequentie een temperatuurverloop optreedt zullen de verschillende faselijnen afkomstig zijn van een fantoom dat aan een wijziging in R2 onderhevig is. Hierdoor zullen de faselijnen een verschillende weging hebben (figuur 4.59b).



Figuur 4.59: De k-ruimte-opvulling volgens een lineair-faselijnordeningsschema (a) en volgens een centrale-ordeningsschema (b). De ordening wordt bekomen door wijziging van de opeenvolging van fasegradiënten G_{fase} . Het resulterend effect van temperatuur op R2 is weergegeven voor de verschillende faselijnen.

Om na te gaan wat een dergelijk temperatuurverloop tijdens het scannen van de basisbeelden teweeg brengt in de R2-beelden werd een computersimulatie uitgevoerd (zie figuur 4.60).



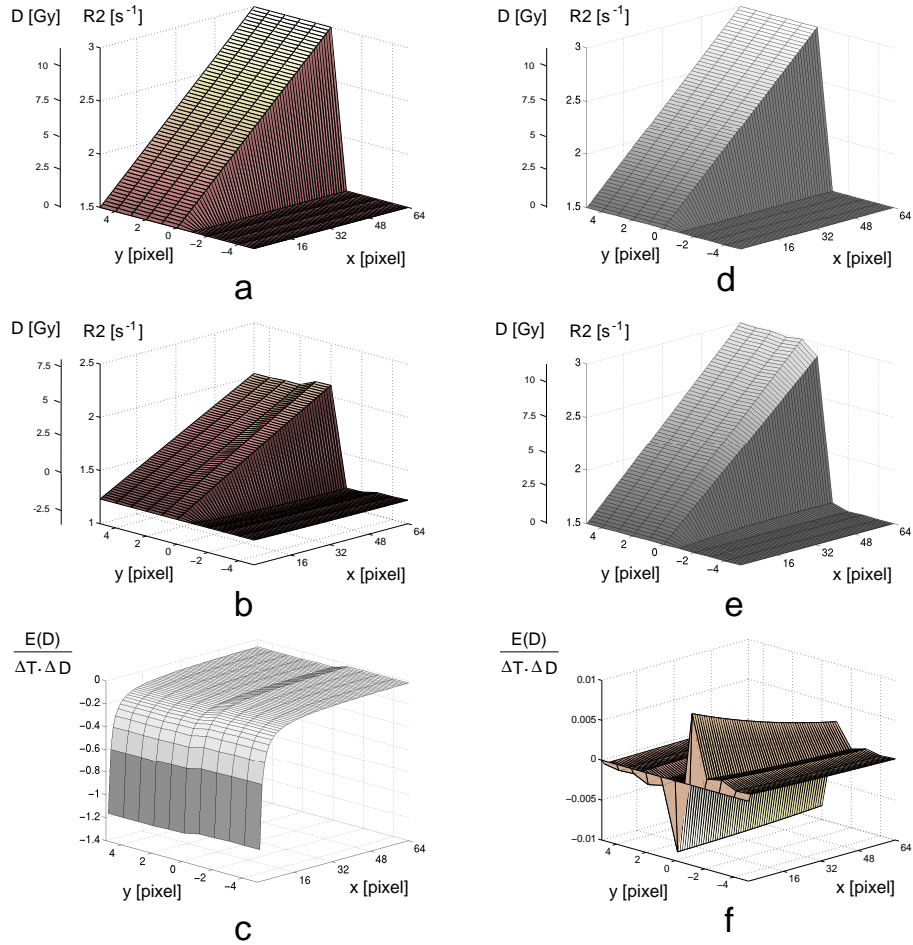
Figuur 4.60: Stroomdiagram van het procédé dat gevolgd werd bij de computersimulatie voor een gelijkmatige opwarming tijdens het scannen van de basisbeelden.

Bij verschillende temperaturen T die behoren tot het vooropgestelde temperatuurverloop wordt de R2-distributie voor een theoretisch fantoom berekend. Hierna worden de corresponderende basisbeelden (voor die temperatuur T) afgeleid. Deze basisbeelden worden vervolgens Fourier-getransformeerd naar de k -ruimte bij middel van een tweedimensionale ‘Fast Fourier

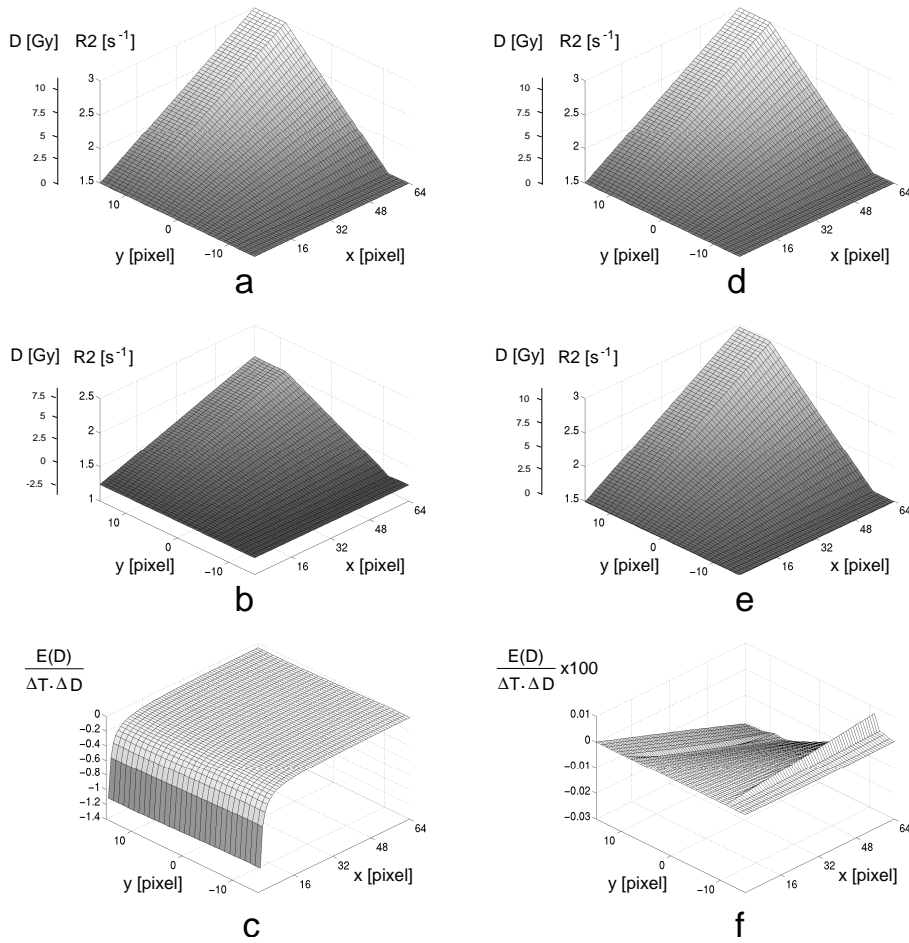
Transform' (2D-FFT). Voor alle basisbeelden worden de k-lijnen die opgenomen worden op het ogenblik dat het fantoom de temperatuur T bezit geëxtraheerd en gestockeerd in aparte k-matrices. Deze procedure wordt herhaald voor het ganse temperatuurtraject. Op die manier worden de theoretische k-matrices bekomen die aan het temperatuurverloop onderhevig zijn. Na Fourier-transformatie (2D-FFT) worden de basisbeelden bekomen en na fitting het theoretisch R2-beeld dat bij het scannen onderhevig was aan een temperatuurverloop.

In figuur 4.61 zijn enkele resultaten van de simulatie weergegeven voor een theoretisch fantoom dat bestaat uit twee delen. Het eerste deel is gekenmerkt door een lineaire toename in R2 in de x-richting. Het tweede deel bestaat uit een constante R2 van 1.5 s^{-1} . Op die wijze bekomen we dus in de x-richting een lineaire toename van de trede van een R2-stapfunctie. Een dergelijk theoretisch fantoom komt in de praktijk in eerste-ordebenadering overeen met een gel die bestraald is met een gewigd veld volgens de x-richting dat afgeblokt is halverwege het fantoom. Figuur 4.61a,d tonen de werkelijke R2-distributie van het theoretisch fantoom. Figuur 4.61b toont de gemeten R2-distributie wanneer de meting gebruik maakt van een lineaire faselijn ordening en waarbij een lineair temperatuurverloop van 10°C ondersteld werd. Merk op dat er een globale afwijking is van alle R2-waarden. De globale afwijking in R2 is gelijk aan de toename in R2 na een halve meettijd. Inderdaad, de centrale faselijn in de k-ruimte komt overeen met de nulde spatiale frequentie in het beeld en bepaalt aldus de gemiddelde pixelintensiteit in de basisbeelden. Deze wordt opgemeten halverwege de meetsequentie. Figuur 4.61c geeft de procentuele dosisfout weer, gecalibreerd t.o.v. de stapgrootte ΔD en per graad Kelvin. Figuur 4.61e toont de gemeten R2-distributie wanneer de meting gebruik maakt van een centrale faselijn ordening en waarbij een lineair temperatuurverloop van 10°C ondersteld werd. Hierbij kan men vaststellen dat geen globale afwijking van de R2-waarden optreedt. De procentuele dosisfout is weergegeven in figuur 4.61f.

In figuur 4.62 worden de resultaten getoond van een simulatie op een ander theoretisch fantoom. Dit fantoom vertoont geen abrupte overgangen in de y-richting maar een lineaire overgang die zich uitstrekt over 20 pixels. De volgorde van de driedimensionale plots is dezelfde als in figuur 4.61.

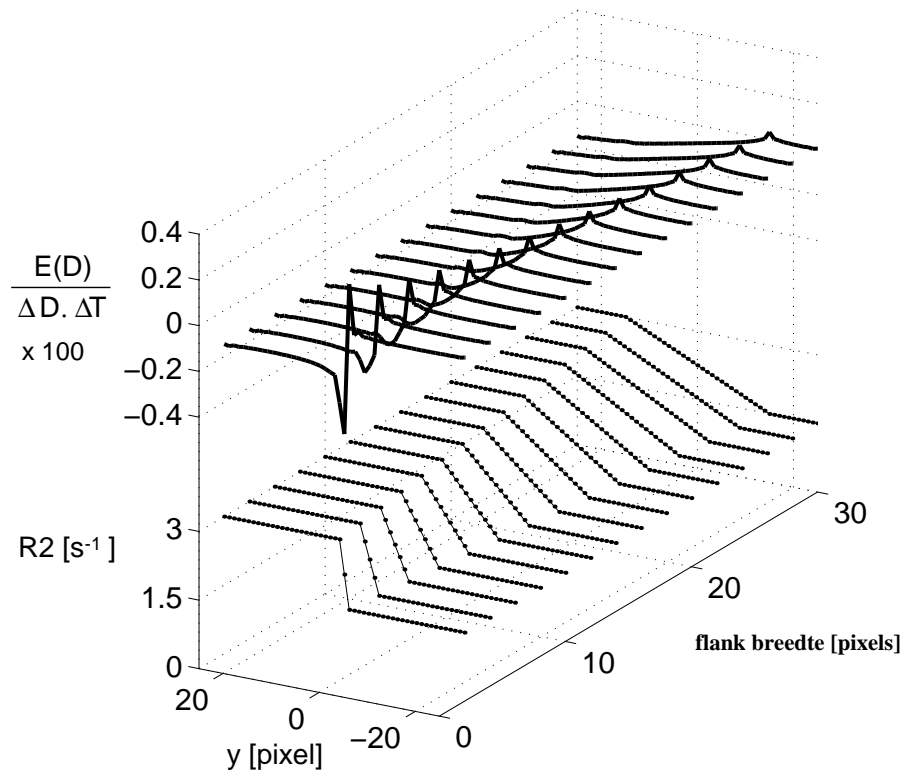


Figuur 4.61: Resultaten van de k-ruimte-simulatie voor een lineaire faselijns ordening (a-c) en voor een centrale faselijns ordening (d-f) op een theoretisch fantoom met abrupte overgang in de y-richting. De werkelijke R2-distributie en corresponderende gemeten dosis is weergegeven in (a,d), de opgemeten R2-distributie in (b,e). De procentuele dosisfout t.o.v. de abrupte dosisovergang in de y-richting is weergegeven in (c,f). Een lineair temperatuurverloop van 10 °C werd ondersteld.



Figuur 4.62: Resultaten van de k-ruimte-simulatie voor een lineaire fase-lijn ordening (a-c) en voor een centrale fase-lijn ordening (d-f) op een theoretisch fantoom met geleidelijke overgang in de y-richting. De werkelijke $R2$ -distributie en corresponderende gemeten dosis is weergegeven in (a,d), de opgemeten $R2$ -distributie in (b,e). De procentuele dosisfout t.o.v. de abrupte dosisovergang in de y-richting is weergegeven in (c,f). Een lineair temperatuurverloop van $10\text{ }^{\circ}C$ werd ondersteld.

In figuur 4.63 is de procentuele dosisfout t.o.v. het dosisverschil weergegeven voor variërende breedte van de overgang in de R2-distributie maar met een zelfde R2-verschil.



Figuur 4.63: Procentuele dosisfout voor een fantoom met geleidelijke R2-overgang (zoals in figuur 4.62) ten gevolge van het temperatuurverloop tijdens centrale faselijn sampling voor verschillende breedtes van de R2-overgang.

Hoofdstuk 5

Stralingsdosimetrie met de monomeer-polymeergel

In de vorige hoofdstukken hebben we de gel besproken vanuit een stralingsfysisch, een chemisch en een beeldvormingsoogpunt. Een dergelijke studie is noodzakelijk om foutbronnen te kunnen opsporen en om de nauwkeurigheid van geldosimetrie te verhogen. Hierbij werden de verschillende effecten elk afzonderlijk benaderd. In dit hoofdstuk tonen we een aantal toepassingen van geldosimetrie. Hierbij werden de dosisverdelingen vergeleken met dosisverdelingen gemeten met andere dosimetrische technieken en/of berekend volgens theoretische modellen.

In alle studies die hier getoond worden, werd er gescand op de SP-1.5T- (Siemens)-scanner met behulp van een 32-echo PHAPS-sequentie die voorzien werd van een gradiëntentrein ter compensatie van de wervelstromen. De inter-echotijd bedroeg 20 ms. De faselijnen werden opgenomen volgens een centraal faselijnnordeningsschema ter compensatie van eventuele temperatuursdrift. Er werd gebruik gemaakt van de hoofdspool behalve bij het scannen van het fantoom met de luchtcaviteit. Hiervoor werd de totale lichaamspool gebruikt. In de hoofdspool werd steeds gescand in het homogene deel van de spoel (afwijking $\pm 2\%$ van het dosisbereik).

5.1 Canonische bundel

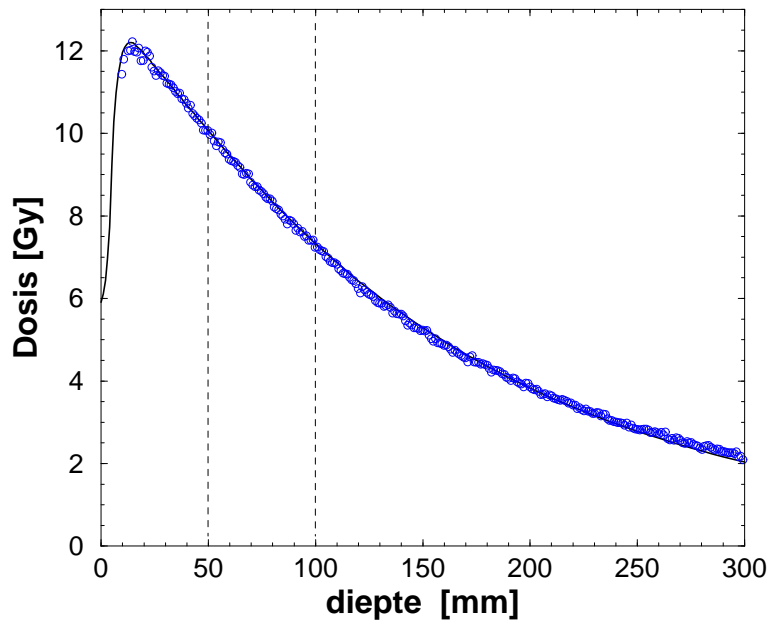
5.1.1 Vierkant veld

In eerste instantie werden dosisverdelingen bestudeerd die voor de hand liggen. Immers, om een nieuwe methode (geldosimetrie) te evalueren via vergelijking van de bekomen resultaten met deze bekomen via een andere methode is de eerste vereiste natuurlijk dat we overtuigd zijn van de juistheid van de resultaten bekomen met deze referentiemethode. Een welbestudeerde dosisverdeling is deze van een vierkant veld. De vlakheid wordt regelmatig gecontroleerd aan de hand van vierkante velden.

Diepte-dosisprofiel

In figuur 5.1 is de diepte-dosiscurve uitgezet voor een $5\text{ cm} \times 5\text{ cm}$ veld met een bron-tot-oppervlakafstand ('source-to-surface distance' (SSD)) van 90 cm. De referentiemeting werd uitgevoerd via het scannen van de dosis met een 0.125 cm^3 ionisatiekamer (type 233642, PTW, Freiburg, Duitsland) in water. De dosis in het isocentrum bedroeg 7.3 Gy. De gel metingen werden verricht door het bestralen van een cilindrische fles (diameter = 10 cm en hoogte = 35 cm) gevuld met gel. Om afwijkingen ten gevolge van fantoomscatter te vermijden werd het gelfantoom eveneens in water geplaatst. De dosis-R2-relatie werd in dit geval bekomen door het fitten van de diepte-R2-curve (op de centrale as) aan de diepte-dosiscurve opgemeten met behulp van de ionisatiekamer. Dergelijke methode werd ondertussen door anderen voorgesteld als middel om de kalibratieplot af te leiden [135]. Bij het fitten werd tevens de radiologische dikte van het recipiënt als variabele parameter in rekening gebracht.

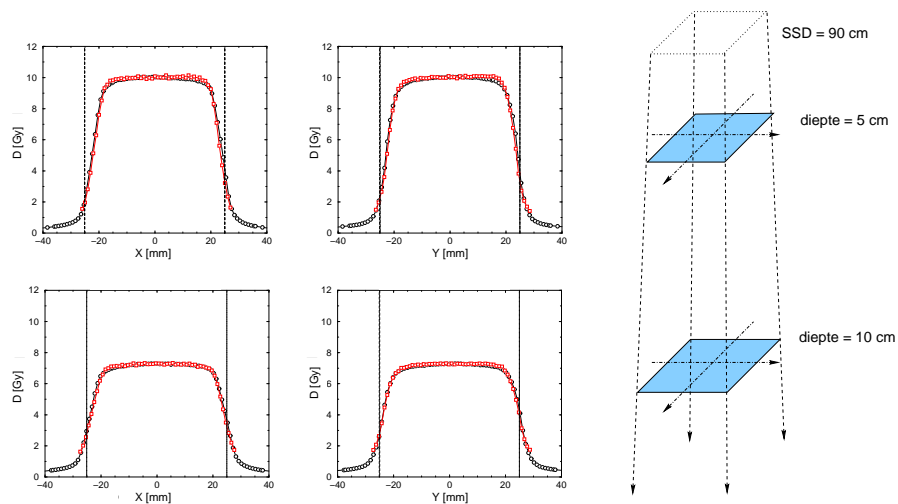
In figuur 5.1 is te zien dat een goede overeenkomst bereikt werd tussen gel en ionisatiekamer. Toch bekomen we met geldosimetrie niet de volledige dosisverdeling in de build-up-regio van de diepte-dosiscurve door absorptie in de relatief dikke glaswand van het recipiënt.



Figuur 5.1: Diepte-dosiscurve opgenomen in het centrum van een $5\text{ cm} \times 5\text{ cm}$ veld (5 MV, SSD = 90 cm, 0° collimatorhoek) met behulp van een ionisatiekamer. Gelmetingen zijn weergegeven als cirkels, terwijl de meting met ionisatiekamer uitgezet is als een volle lijn.

Laterale profielen

Naast de diepte-dosiscurve werden tevens uit de bekomen dosisverdeling laterale profielen geëxtraheerd. Hiertoe werden R2-beelden opgenomen op laterale posities die corresponderen met waterequivalente diepten van 5 cm en 10 cm. In figuur 5.2 staan de dosisverdeling uitgezet die voorkomen volgens de centrale assen in de dosisbeelden. Deze dosisverdelingen werden geverifieerd aan de hand van metingen uitgevoerd in water bij middel van een diamantdetector (serie nr. 6-017, PTW, Freiburg, Duitsland). De diamantdetector werd steeds zo gemonteerd dat de resolutie het grootst was in de betreffende scanrichting. De vierkantswortel van de gemiddeld kwadratische afwijking (RMSD) tussen de profielen bekomen met de twee verschillende methoden bedroeg 3% voor de X-profielen en 2.5% voor de Y-profielen [13].

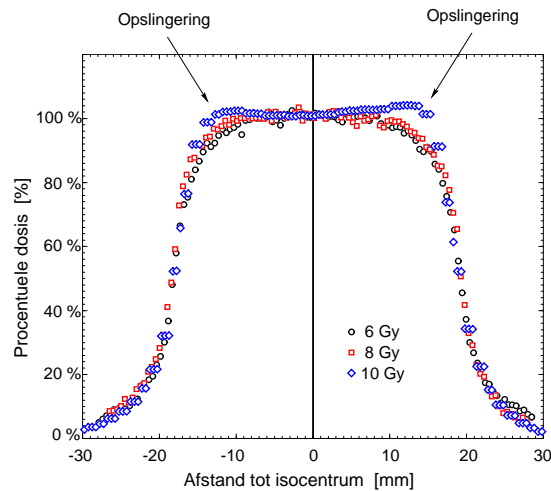


Figuur 5.2: Laterale profielen in de X- en Y-richting op 2 diepten en opgemeten met geldosimetrie (rode vierkantjes) en opgemeten bij middel van een diamantdetector (zwarte cirkels)

Een lichte verhoging in de gel-gemeten dosis is zichtbaar aan de randen van het dosisprofiel. Dit is een fenomeen dat we in de volgende paragraaf zullen bespreken. We komen hierop tevens terug in de bespreking van de dosisverdeling rond een Iridium-bron in het kader van dosisverificatie bij brachytherapie.

5.1.2 Het ‘schouder’-effect

Een schijnbare dosisverhoging aan de rand van een veld is sterk afhankelijk van de dosis in het veld. Dit werd experimenteel vastgesteld door gels te bestralen met verschillende dosissen met een vierkantig veld van $4\text{ cm} \times 4\text{ cm}$. In figuur 5.3 zijn de laterale profielen voor drie verschillende dosissen weergegeven. Om een gemakkelijke vergelijking toe te laten werden de profielen in dosis genormaliseerd t.o.v. de dosis in het isocentrum. Uit figuur 5.3 wordt het duidelijk dat de opslinging van het profiel aan de randen niet lineair afhangt van de dosis maar dat er eerder sprake is van een dosisdrempel waarboven dit fenomeen optreedt. Zo zien we dat er tussen het laterale profiel corresponderend met een dosis van 6 Gy en dit van 8 Gy weinig verschil is vast te stellen terwijl het effect voor een dosis van 10 Gy ontegensprekelijk is. De dosisdrempel zouden we dus ergens situeren tussen 8 Gy en 10 Gy.



Figuur 5.3: Laterale profielen genormaliseerd t.o.v. de dosis in het centrum voor verschillende dosissen. Een ‘schouder’-effect is duidelijk zichtbaar voor een dosis van 10 Gy.

Een mogelijke verklaring van dit fenomeen is dat door de hoge dosis in het veld een depletie aan monomeren ontstaat en er macromoleculaire radicalen gevormd worden. Buiten het veld is er echter nog een grote hoeveel-

heid monomeren aanwezig. Deze monomeren hebben een grotere mobiliteit en diffunderen naar binnen. Daar ontmoeten deze monomeren lang-levende macromoleculaire radicalen en worden er getermineerd. Door deze reactie treedt op die plaats een verhoging in R_2 op. De diffunderende monomeren arriveren vermoedelijk te laat in het midden van het veld. Enerzijds doordat de monomeren eerst gebonden worden aan de rand van het veld en pas daarna doordringen tot het midden. Tegen die tijd hebben de macromoleculaire polymeerradicalen in het midden van het veld reeds elkaar getermineerd.

Een uitgebreidere studie van de stralingschemie in polymeergels is noodzakelijk om deze hypothese te verifiëren. Dit fenomeen kan chemisch uitgebreider bestudeerd worden bij middel van kinetische spectrofotometrie of elektron-spinresonantie (ESR) tijdens en na bestraling. Dit zijn methoden die in combinatie met pulsradiolyse aangewend worden bij de bestudering van de radiolytische reacties in water [209]. Tevens kan een uitgebreidere MR-studie uitsluitend geven aangaande de temporele stabiliteit van dit 'schouder'-effect.

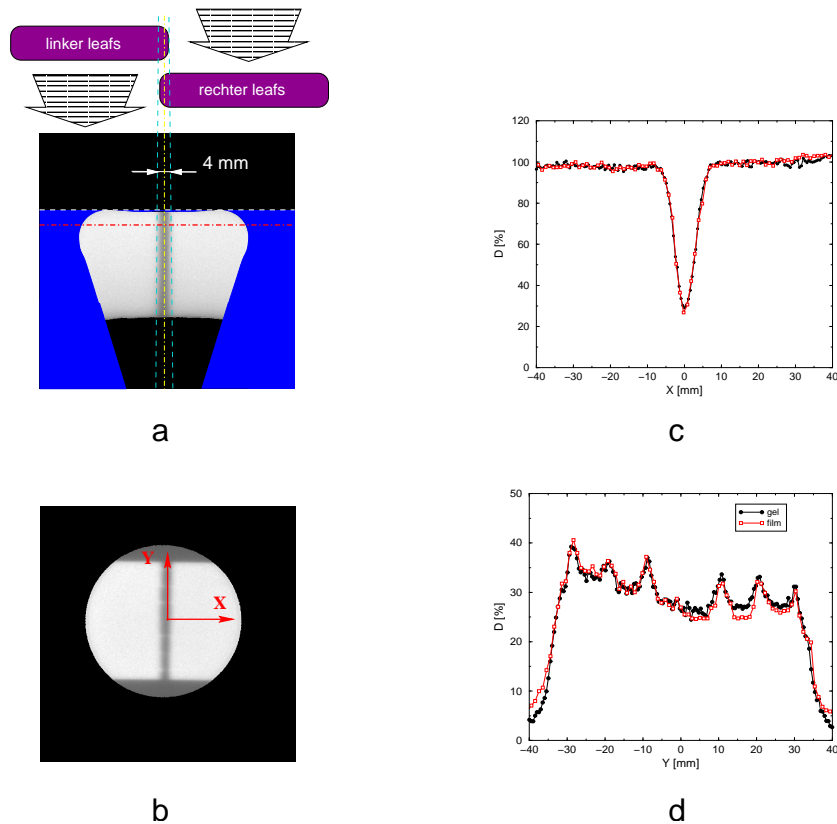
Binnen deze studie beperken we ons tot de conclusie dat voor dosisverificatie met behulp van geldosimetrie, de dosis dient gelimiteerd te worden tot 8 Gy voor een dosistempo van 4 Gy/min. Hierbij dient opgemerkt te worden dat voor elke nieuwe samenstelling van de gel (andere concentraties of andere co-monomeren) dit effect telkens dient bestudeerd te worden. Door het feit dat dit effect binnen de hierboven gepostuleerde hypothese gecontroleerd wordt door de tijdsconstanten van monomeerdiffusie en van de reactiviteit van polymeerradicalen valt te verwachten dat de dosisdrempel afhangt van de gelsamenstelling.

Een aanverwant effect is terug te vinden in de gel-gemeten dosisverdeling rond een Iridium-192-puntbron. Dit wordt verder besproken in paragraaf 5.3 (zie figuur 5.24).

5.1.3 Dunne-spleetexperiment

Bij wijze van illustratie vermelden we hier tevens een ander dosimetrie-experiment dat aantoont dat geldosimetrie niet alleen kan aangewend worden bij de verificatie van klinische dosisdistributies maar tevens bij de bestudering van specifieke bundelconfiguraties vanuit het oogpunt van kwaliteitscontrole. In figuur 5.4a is de opstelling alsook het resulterend coronaal dosisbeeld weergegeven. Een erlenmeyer gevuld met gel werd hierbij omgekeerd in een waterreservoir geplaatst. In dit dunne spleet experiment werden twee bundels gebruikt. Een eerste bundel werd gevormd door de

linker leafbank over de middellijn te schuiven. De tweede bundel werd gevormd door de rechter leafbank over het centrum te verschuiven. Op die manier bekomen we een smalle zone (dunne spleet) waar theoretisch althans geen straling terecht komt. Door verstrooiing in de collimatorkop ('scatter') en door een onvolledige absorptie van straling in de leafs ('leaf leakage', o.a. door de kromming van de leafs) zal de dosis ter hoogte van de dunne spleet echter toch verschillend zijn van nul (figuur 5.4c-d). Figuur 5.4d toont tevens duidelijk aan dat tussen de leafs tevens stralingslekken optreden. Tevens is een goede overeenkomst tussen de resultaten verkregen met geldosimetrie en filmdosimetrie vast te stellen.



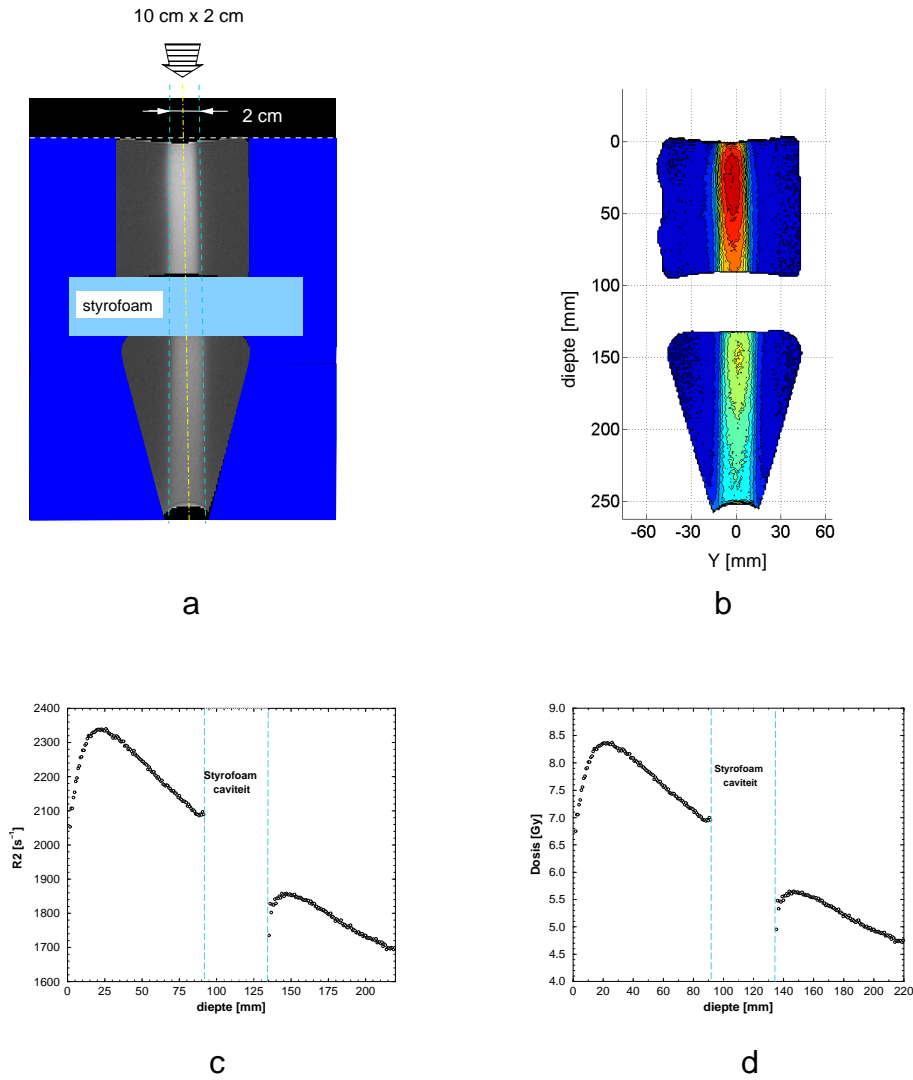
Figuur 5.4: Dunne-spleetexperiment: (a) Opstelling en coronale doorsnede doorheen het dosisbeeld, (b) Transversaal dosisbeeld op de positie aangegeven bij middel van de punt-streeplijn in (a), Profiel uit (b) loodrecht op de spleet (c) en profiel uit (b) in de spleet (d) .

5.1.4 Rebuild-up na een luchtcaviteit

Een andere toepassing voor geldosimetrie is weggelegd voor het opmeten van dosisverdelingen rond luchtcaviteiten. Het is een welgekend fenomeen dat voor een bestraling waarbij een bundel door een luchtcaviteit gaat achter de luchtcaviteit een rebuild-up optreedt [210]. Dit is het gevolg van het opheffen van elektronisch evenwicht door de luchtcaviteit. In de luchtcaviteit worden immers veel minder secundaire elektronen gegenereerd en worden passerende elektronen uitgewaaid. De meeste planningsprogramma's houden echter geen rekening met dit fenomeen [211]. Dosisberekeningen rond luchtcaviteiten gebeuren over het algemeen met behulp van Monte Carlo simulaties of bij middel van een elektronenperturbatiefactor [212]. Het verlies van elektronisch evenwicht rond cilindrische structuren kan tevens gebeuren met behulp van een diamantdetector [213]. Deze metingen vragen echter een vrij complexe opstelling en zijn nagenoeg gelimiteerd tot luchtcaviteiten met een eenvoudige vorm zoals balken en cilinders. Geldosimetrie biedt hier het voordeel dat een compleet driedimensionaal beeld van de dosisverdeling kan bekomen worden. Toch dient hierbij opgemerkt te worden dat in veel gevallen compensatietechnieken voor susceptibiliteitsartefacten vereist zijn (zie paragraaf 4.4.1).

In figuur 5.5 worden enkele resultaten getoond van een bestraling doorheen twee gels die van elkaar gescheiden zijn bij middel van een plaat styrofoam met een dikte van 4 cm. De twee recipiënten waren een glazen cilinder en een glazen erlenmeyer. De bundelkwaliteit was 25 MV en het veld had een afmeting van 10 cm × 2 cm in het isocentrum. De twee recipiënten en de styrofoam-plaat werden ondergebracht in een waterreservoir. De dosis-R₂-relatie werd bepaald bij middel van kalibratiebuisjes bestraald met gekende dosis.

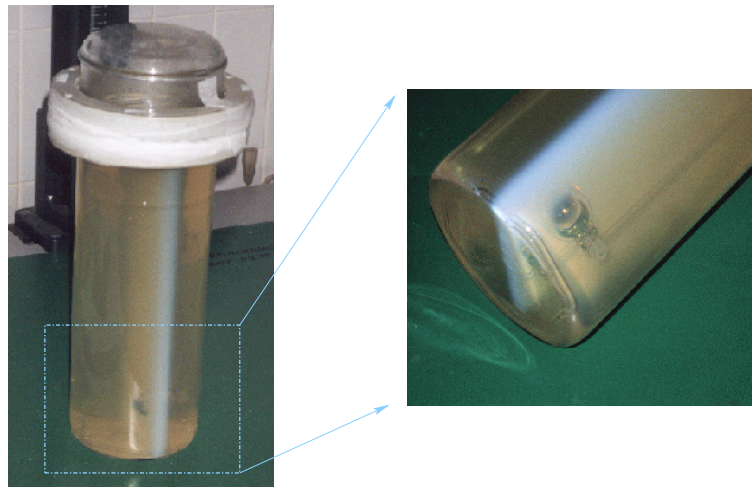
De rebuild-up na de laag styrofoam is duidelijk merkbaar in zowel de iso-dosisplot (figuur 5.5b) als in de diepte-R₂- en diepte-dosiscurven (figuur 5.5c-d). Een nadeel bij deze opstelling is echter wel dat aan het lagedensiteitsmateriaal de bundel tevens tweemaal doorheen de glaswand van de recipiënten gaat. Een verdere verfijning van de opstelling zou erin bestaan om fantoomrecipiënten te gebruiken met een fijnere en vlakke glaswand. Hierbij is natuurlijk de absolute vereiste dat de recipiënten geen zuurstof doorlaten. Tot op heden blijken alle plasticsoorten die in de handel te verkrijgen zijn, bij verdere reductie in dikte uiteindelijk allemaal zuurstof door te laten. Glas blijkt vooralsnog het beste materiaal maar is niet eenvoudig te verwerken.



Figuur 5.5: Geldosimetrie van een bestraling doorheen een lage-densiteitsmateriaal: (a) R2-beeld met aanduidingen van de opstelling, (b) iso-dosisgebieden met een interval van 0.5 Gy, diepte-R2-curve (c) en diepte-dosiscurve (d) doorheen het centrum van de bundel.

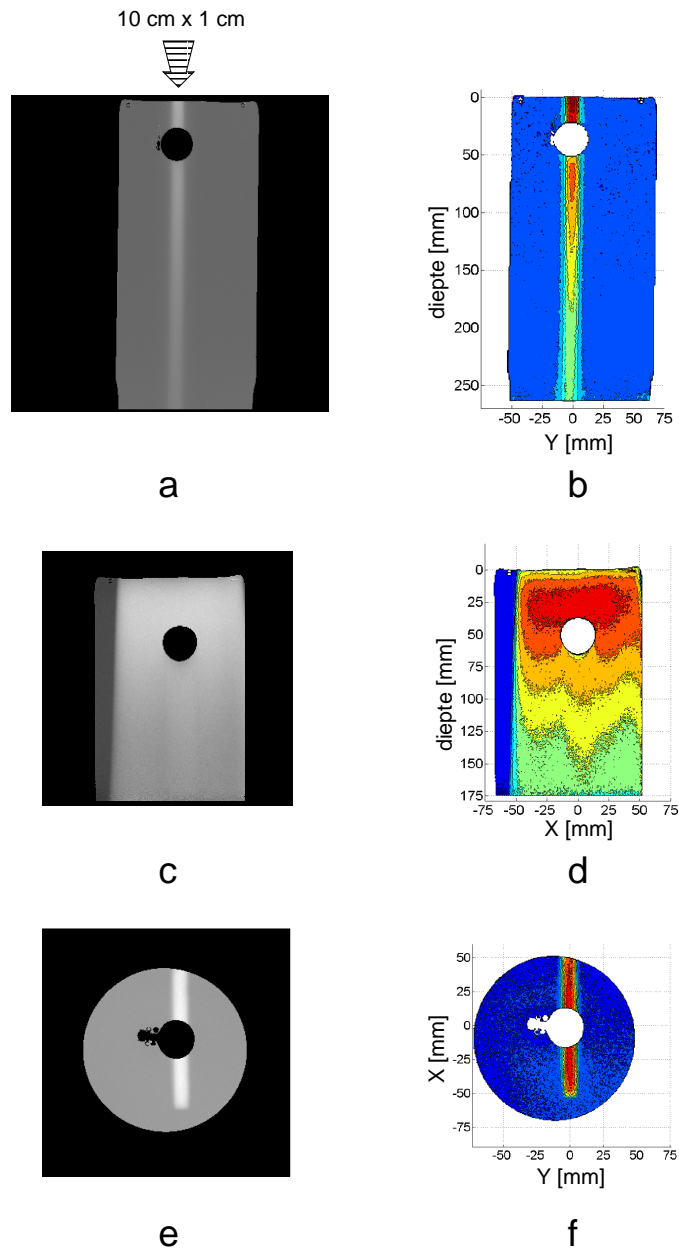
De dosisverdeling rond een sferische luchtvaart is veel moeilijker te bestuderen met behulp van andere dosimetrietechnieken.

Figuur 5.6 toont de bestraalde gel waarin een glazen bolletje gevuld met lucht is aangebracht. Het glazen bolletje voorzien van een steeltje werd opgehangen bij middel van een glazen statief. De sferische luchtvaart had een inwendige diameter van 25 mm. De glaswand bedroeg 1.5 mm.

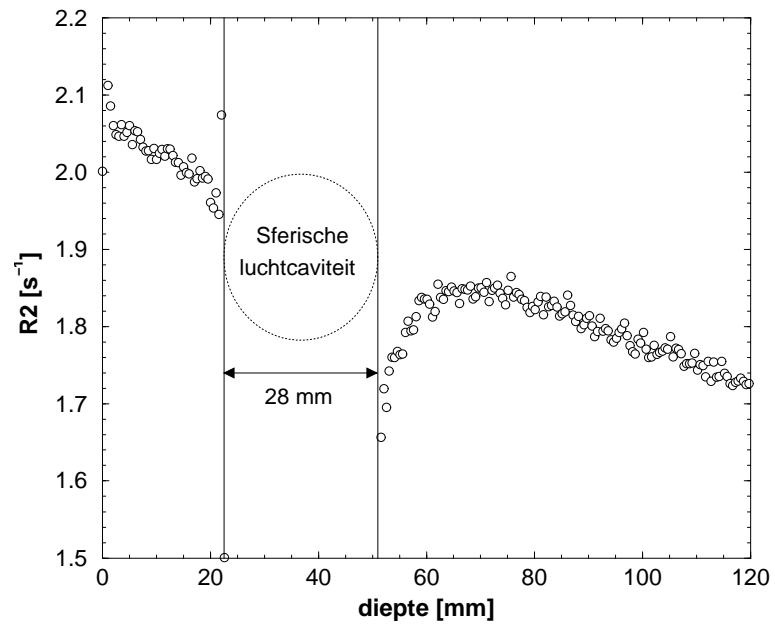


Figuur 5.6: Foto van de gel waarin een sferische luchtvaart werd ondergebracht. Het bestraalde gebied is duidelijk herkenbaar als de typisch melkachtig witte structuur.

In figuur 5.7 zijn de R2-beelden en iso-dosiscontourplots weergegeven voor een bestraling doorheen de sferische luchtvaart van 28 mm. Ook hier is terug rebuild-up terug te vinden achter de sferische luchtvaart. Een doorsnede doorheen de langste dimensie van het veld (figuur 5.7(c,d)) toont aan dat voorbij de rebuild-up de dosis een paar procent hoger is in de regio onder de luchtvaart dan in naastliggende regio's. Door de aanwezigheid van de luchtvaart worden de fotonen immers minder geabsorbeerd.



Figuur 5.7: R2-beelden (a,c,e) en bijhorende iso-dosiscontourplots (b,d,f) van een bestraling doorheen een sferische luchtvaart. Doorsneden in de drie orthogonale richtingen: sagitaal (a,b) , coronaal (c,d) en transversaal (e,f)



Figuur 5.8: Diepte-dosiscurve voor de bestraling doorheen een sferische luchtvaart.

5.2 Conforme-radiotherapiebehandelingen

In conforme radiotherapie probeert men de dosisverdeling zo nauw mogelijk te laten aansluiten bij het ‘Planning Target Volume’ (PTV). Met dit doel voor ogen werden in een recent verleden tal van nieuwe technologieën en methoden op punt gesteld zoals multileaf-collimatoren, stereotactische technieken en driedimensionale planningsprogramma’s. Hierbij ontstond tevens een nood aan driedimensionale dosimetrie. Reeds verschillende pogingen om de dosisverdeling in drie dimensies in beeld te brengen werden ondernomen met zowel Fricke-gels [72, 73, 214, 215, 216] als met monomeer-polymeergels [217, 218, 13, 17].

5.2.1 Behandeling van een hoofd-hals-tumor

Zie ook [publicatie 1](#)

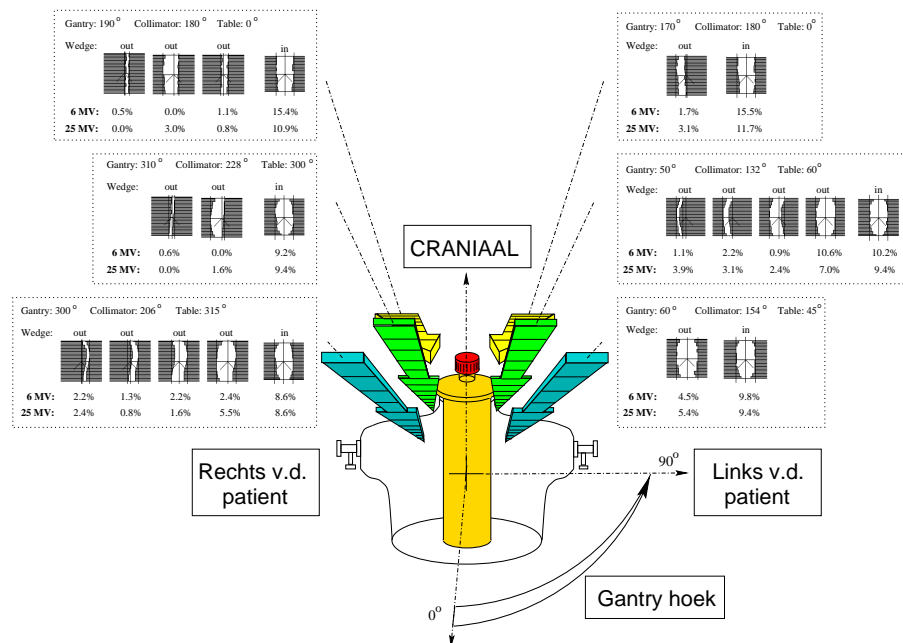
Een eerste kwantitatieve vergelijking van geldosimetrie met filmdosimetrie en computerplanning voor een conforme-radiotherapiebehandeling gebeurde in 1996 in een case-studie van een hoofd-hals-tumor. De resultaten bekomen bij deze vergelijkende studie toonden aan dat geldosimetrie een veelbelovende methode was voor het in beeld brengen van driedimensionale dosisverdelingen. Toch vertoonden de dosisbeelden bekomen met behulp van geldosimetrie op dat ogenblik een aantal ‘kinderziekten’. De resultaten van deze studie zijn uitvoerig besproken in [publicatie 1](#) [13] en in het afstudeerwerk tot het behalen van de graad van gediplomeerde in de gespecialiseerde studie van de biomedische en klinische ingenieurstechnieken [219]. In een latere vergelijkende studie van geldosimetrie in een antropomorfe configuratie werd gebruik gemaakt van alle kennis die op dat ogenblik verworven was op het gebied van de chemie en de beeldvorming van de monomeer-polymeergel. Deze case-studie betrof een intensiteits-gemoduleerde radiotherapiebehandeling (IMRT) van een mediastinale tumor.

5.2.2 IMRT-behandeling van een mediastinale tumor

Zie ook [publicatie 7](#)

Bij deze studie werden de dosisbeelden bekomen bij middel van geldosimetrie vergeleken met dosisbeelden bekomen bij middel van filmdosimetrie en computerplanning. Twee niet-coplanaire behandelingen van een medi-

astinale tumor die gelokaliseerd was ter hoogte van de slokdarm werden beschouwd. Een eerste behandeling gebeurde met 6-MV-fotonen waarbij de verschillende bundelsegmenten en -intensiteiten geoptimaliseerd werden met als belangrijk criterium het sparen van het ruggenmerg. De tweede behandeling gebeurde met 25-MV-fotonen. De vorm van de verschillende bundelsegmenten bleef hierbij dezelfde als in de eerste behandeling maar de intensiteit van elke bundel werd geoptimaliseerd. De gewichtsfactoren alsook de vorm en invalshoek van elk bundelsegment zijn weergegeven in figuur 5.9 voor de twee behandelingen.



Figuur 5.9: Schematische weergave van het Torso-fantoom met bundelinstellingen. De gantry- en tafel-hoek bepalen de invalshoek van de zes bundels. Elke bundel is samengesteld uit meerdere bundelsegmenten die gevormd worden bij middel van een multileaf-collimator. De collimator wordt verdraaid over de aangegeven hoek. De bundelintensiteit van elk segment is weergegeven in percentages.

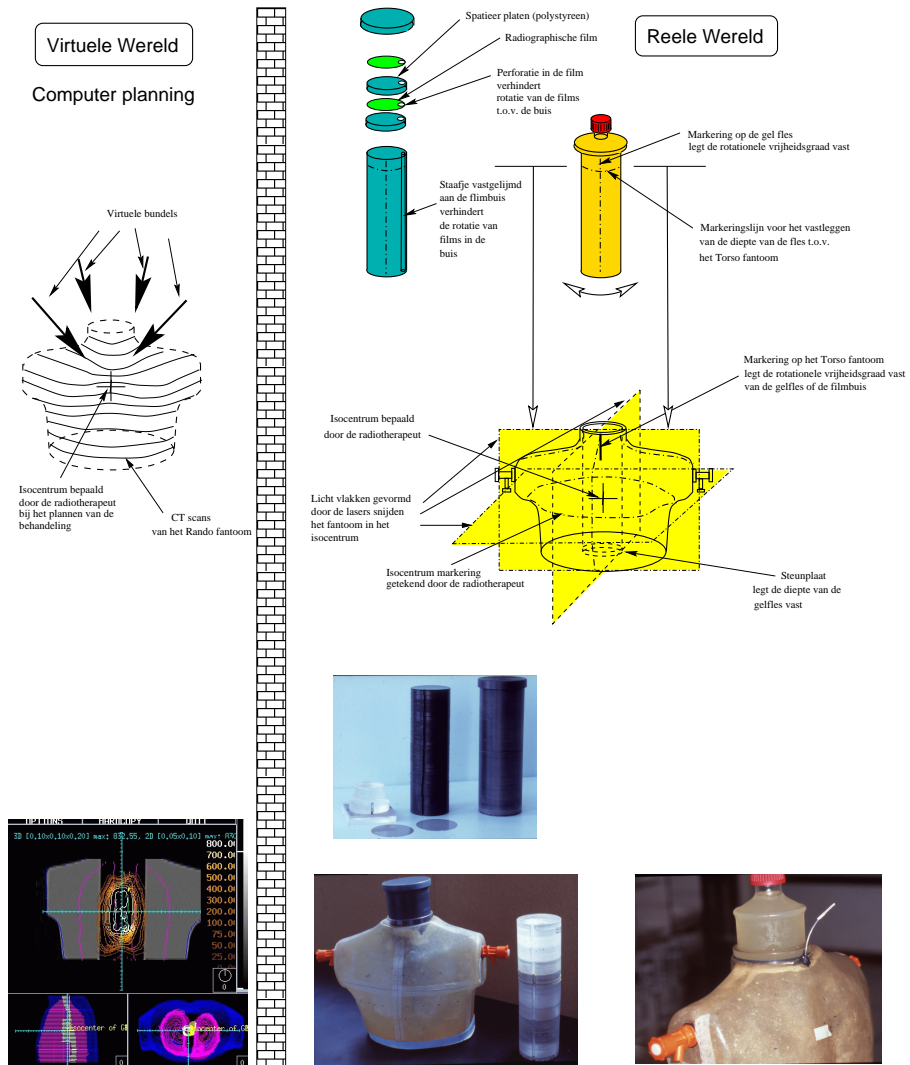
Met behulp van driedimensionale computerplanning (virtuele wereld) wordt de behandeling van de mediastinale tumor gepland op de CT-beelden van het Rando-fantoom (Alderson Research Laboratories, Stamford, CT) (zie Figuur 5.10). De dosisberekening gebeurde bij middel van het computerprogramma ‘GRATIS’ [220] in een rechthoekige grid met een resolutie van $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 2 \text{ mm}$. Weefselinhomogeniteiten werden niet in rekening gebracht.

Van de borstregio van het Rando-fantoom werd tevens een hol afgietsel gemaakt in PVC, het ‘Torso-fantoom’. Het Torso-fantoom werd onderaan en bovenaan afgesloten en in het midden werd een cilindrische uitsparing voorzien volgens de cranio-caudale richting. De uitsparing heeft een binnendiameter van 10 cm en is 35 cm hoog. Ook het Torso-fantoom werd gescand op CT. De positie van de uitsparing t.o.v. de anatomische structuren en de berekende dosisgrid werd bepaald door de twee CT-beeldensets (van Rando en Torso) te fusioneren bij middel van een chamfer-matching algoritme [221]. Hierbij werden in de virtuele ruimte de buitenste contouren van het Rando-fantoom gematched met de buitenste contouren van het Torso-fantoom.

Voor het dosimetrie experiment wordt eerst het Torso-fantoom op de tafel van de behandelingssimulator geplaatst. De positie van het isocentrum werd door een ervaren radiotherapeut uitgaande van de lokatie in de virtuele wereld van de computer planning bij middel van ‘Digital Reconstructed Radiographs (DRR’s)’ overgebracht in de reële wereld en afgetekend op het Torso-fantoom bij middel van markeringslijnen. Deze lijnen markeren drie orthogonale vlakken die snijden in het isocentrum (figuur 5.10). Het Torso-fantoom wordt dan naar de behandelingstafel gebracht en gepositioneerd in overeenstemming met het gemarkeerde isocentrum.

Voor filmdosimetrie wordt een buis van zwart polystyreen gebruikt. In deze polystyreen-buis bevinden zich verschillende cirkelvormige films die van elkaar gescheiden zijn bij middel van polystyreen-plaatjes. Polystyreen is sterk water equivalent voor beide foton-energieën [222, 223]. Na bestraling werden de films na ontwikkeling één voor één uitgelezen bij middel van een digitizer op een resolutie van 75 dpi en geconverteerd naar dosisbeelden [224].

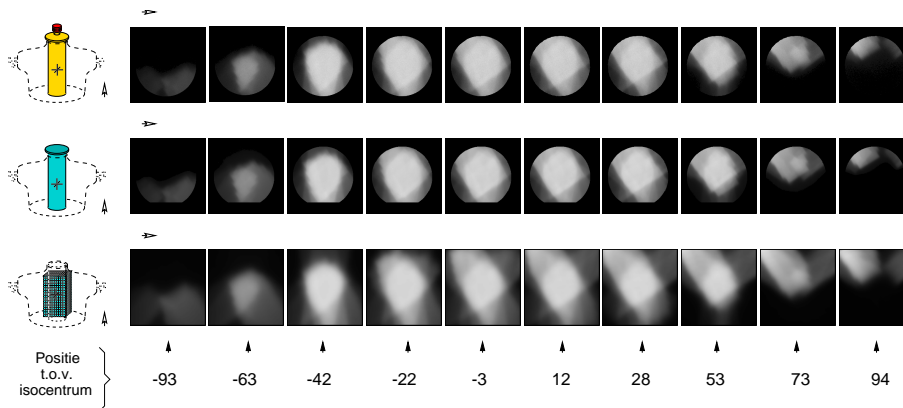
Voor geldosimetrie wordt in de uitsparing een cilindrisch recipiënt geschoven dat gevuld is met gel. Na bestraling werd de gel afgesloten van het licht (om fotopolymerisatie te vermijden) en opgeslagen in de MR-scannerruimte. Pas de volgende dag wordt gescand om dosisfouten ten gevolge van verdergezette polymerisatie na bestraling te vermijden (zie paragraaf 3.2.4).



Figuur 5.10: Schematische weergave van het verificatie-experiment. Met behulp van driedimensionale computerplanning wordt de behandeling van de mediastinale tumor gepland (virtuele wereld). In de reële wereld worden twee dosimetrie experimenten uitgevoerd op een ‘Torso’-fantoom gevuld met water.

De twee gels (voor elke behandeling één) werden gescand bij middel van de hoofdspoel. Elk gelreceptiënt werd echter gescand in twee stukken waarbij telkens het gescande gebied in het centrum van de spoel gelokaliseerd werd. Dit om dosisonnauwkeurigheden ten gevolge van rf-inhomogeniteiten te vermijden (zie paragraaf 4.4.2). Bij elke scanbeurt werden 11 sneden opgenomen binnen een zelfde meettijd. De snededikte bedroeg 5 mm. De resolutie in het vlak van het beeld bedroeg $0.469 \text{ mm} \times 0.469 \text{ mm/pixel}$. Om bij een dergelijke fijne resolutie een goede signaal-ruisverhouding te bekomen werd voor de 6-MV-fles uitgemiddeld over 10 acquisities. Voor de 25-MV-fles werden 20 acquisities genomen. De rationale achter het verschillend aantal acquisities bestond erin om tevens na te gaan of dit zou resulteren in een significant verschil in stochastische ruis in de beelden. De totale scantijd voor beide flessen bedroeg respectievelijk 15u39' voor de 6-MV fles en 31u18' voor de 25-MV fles.

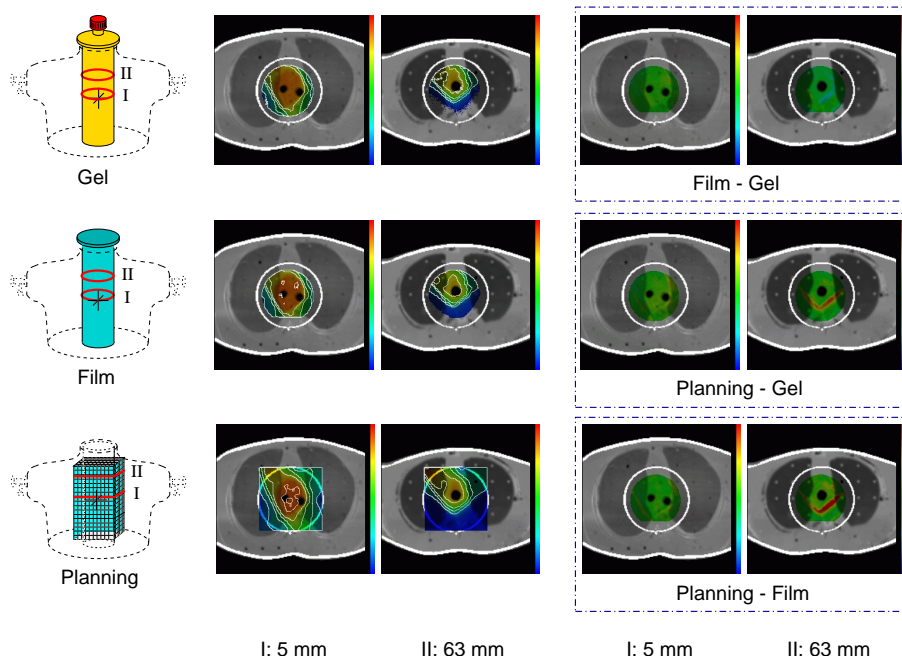
In figuur 5.11 staan dosisbeelden uitgezet in 10 transversale sneden voor de drie verschillende technieken. Merk op dat deze figuur slechts de helft van de opgemeten transversale dosisbeelden bevat. Op basis van een eerste kwalitatief oordeel kunnen we aldus stellen dat de dosisverdelingen bekomen met de drie verschillende methoden zeer goed corresponderen.



Figuur 5.11: Overzicht op 10 transversale dosisbeelden bekomen bij middel van de drie methoden (6 MV). Dosisbeelden bekomen bij middel van geldosimetrie (**bovenste rij**), filmdosimetrie (**middelste rij**), computerplanning (**onderste rij**). Snede posities staan aangegeven in millimeters.

Figuur 5.12 toont een andere voorstelling van de dosisdistributie in com-

binatie met verschilbeelden. Hier zijn de CT-beelden van het Rando-fantoom getoond met daarboven gesuperponeerd de dosis distributie in kleur. Door voor elke pixel de luminantie van de pixelintensiteiten in de CT-beelden te behouden wordt een doorzichtig effect gecreëerd zodat zowel de anatomie als de dosisverdeling overal zichtbaar zijn. Dezelfde operatie werd doorgevoerd op de verschilbeelden.

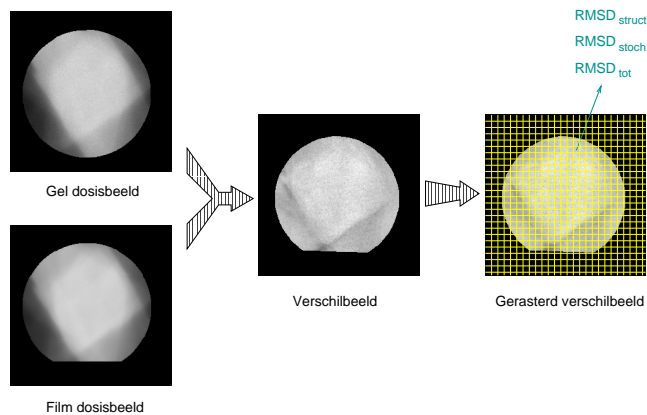


Figuur 5.12: CT-beelden van het Rando-fantoom gefusioneerd met dosisbeelden (6 MV) verkregen in het Torso-water-fantoom op twee verschillende posities ($z = 5$ mm, 63 mm t.o.v. het isocentrum). Dosisbeelden bekomen met behulp van de drie methoden zijn in kleur (doorzichtig) samengesteld met de anatomische CT-beelden. Isodosis lijnen zijn eveneens weergegeven voor elk 20% dosisinterval. Voor beide sneden zijn voor elke combinatie van technieken de verschilbeelden weergegeven in de rechter twee kolommen. De kleurschaal voor deze verschilbeelden loopt van -20 % tot 20 %. De dosisberekeningen werden uitgevoerd voor homogeen waterequivalent weefsel.

Uit de verschilbeelden is duidelijk op te maken dat de verschillen tussen gel en film zeer klein zijn voor beide sneden. De verschillen tussen planning en gel en tussen planning en film zijn eveneens heel klein voor de snede

zeer dicht bij het isocentrum ($z = 5$ mm) maar voor de snede aan de rand van het bestraalde gebied zijn deze verschillen merkbaar groter. Deze afwijkingen komen in de verschilbeelden juist tot uiting aan de randen van het bestraalde gebied. De reden van deze discrepantie tussen planning enerzijds en de twee dosimetrietechnieken (film en gel) anderzijds is te wijten aan een positioneringsfout. Het isocentrum werd foutief aangeduid (door de ervaren radiotherapeut). Dit komt dan ook vooral tot uiting in de transversale beelden die zich aan de rand van het bestraalde gebied bevinden. Een kleine spatiale wijziging van de bestraalde regio resulteert in die beelden al vlug in grote dosisverschillen.

Om een nauwgezette kwantitatieve evaluatie mogelijk te maken werden twee methoden ontwikkeld. Een eerste methode bestaat erin om van elke combinatie van twee verschillende dosimetrietechnieken de verschilbeelden te berekenen van de corresponderende beeldensets. De verschillen tussen dosisbeelden bekomen volgens twee verschillende methoden worden gekwantificeerd bij middel van de gemiddelde kwadratische dosisafwijking.



Figuur 5.13: Methode voor het bekomen van de gestructureerde gemiddeld kwadratische afwijking (RMSD_{struct}) en stochastische gemiddeld kwadratische afwijking (RMSD_{stoch}) tussen twee dosisbeelden: Eerst wordt het verschilbeeld berekend. Nadien wordt het verschilbeeld opgedeeld in verschillende vierkante deelgebiedjes van 49 pixels. Binnen elk vierkantje wordt dan de gemiddelde waarde en de gemiddeld kwadratische afwijking berekend. RMSD_{struct} wordt dan gedefinieerd als de kwadratische afwijking van de gemiddelde waarden van elk deelgebiedje terwijl RMSD_{stoch} gedefinieerd wordt als het gemiddelde van de kwadratische afwijkingen in elk deelgebiedje.

Om een onderscheid te maken tussen variaties die het gevolg zijn van (stochastische) ruis in de beelden en van structurele variaties worden de verschilbeelden opgedeeld in vierkantige deelgebiedjes. Vervolgens worden in deze deelgebiedjes zowel de gemiddelde pixelintensiteit als de gemiddeld kwadratische afwijking (t.o.v. de gemiddelde pixelintensiteit in het betreffende deelgebiedje) bepaald. De structurele variaties tussen dosisbeelden bekomen volgens twee verschillende methoden worden dan beschreven door de gemiddeld kwadratische afwijking van de gemiddelde pixelintensiteiten berekend in de verschillende deelgebiedjes of:

$$RMSD_{struct} = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum_{l=1}^n (\overline{diff}_l - \overline{diff})^2}, \quad (5.1)$$

met \overline{diff} de totaal gemiddelde afwijking over de beelden en \overline{diff}_l het gemiddelde dosisverschil in deelgebiedje l . n is het aantal deelgebiedjes.

De stochastische variaties worden goed beschreven bij middel van het gemiddelde van alle kwadratische afwijkingen in de deelgebiedjes of:

$$RMSD_{stoch} = \sqrt{\frac{1}{n} \cdot \sum_{l=1}^n \frac{1}{N_{reg}} \cdot \left(\sum_{i=1}^{N_{reg}} (diff_{l,i} - \overline{diff}_l)^2 \right)} \quad (5.2)$$

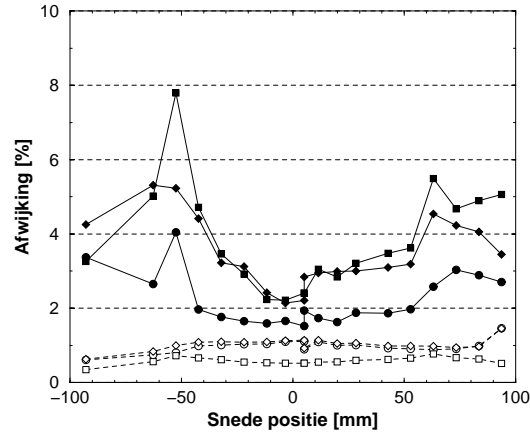
$diff_{l,i}$ is het verschil in pixel i van deelgebiedje l van twee corresponderende dosisbeelden en N_{reg} is het aantal pixels in elk deelgebiedje (49 in ons geval).

Het spreekt vanzelf dat de totale kwadratische afwijking voldoet aan:

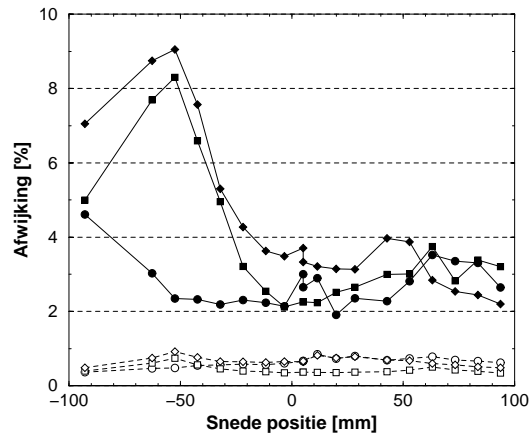
$$RMSD_{tot} = \sqrt{(RMSD_{struct})^2 + (RMSD_{stoch})^2} \quad (5.3)$$

De systematische afwijking tussen twee dosisbeelden wordt gedefinieerd als het gemiddeld verschil tussen twee dosisbeelden (\overline{diff}).

In figuur 5.14 zijn de gemiddeld kwadratische afwijkingen uitgezet voor de verschillende transversale beelden. Ook hier komen de structurele verschillen tussen planning enerzijds en de twee dosimetrietechnieken anderzijds vooral tot uiting in de beelden gelegen aan de rand van het bestraalde doelwit (i.e. rond -60 mm en 60 mm t.o.v. het isocentrum).



a



b

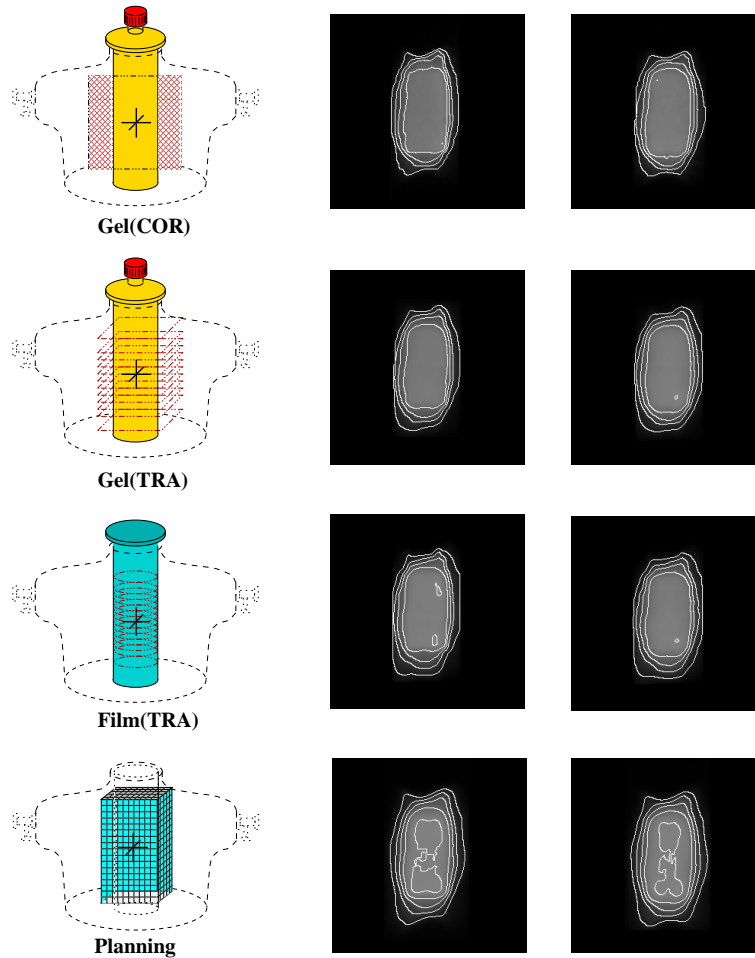
Figuur 5.14: Gemiddeld kwadratische afwijking tussen de verschillende transversale sneden voor de behandeling met 6-MV-fotonen (**a**) en met 25-MV-fotonen (**b**). De bolletjes zijn voor film versus gel, de vierkantjes voor film versus planning en de ruitjes voor gel versus planning. De gevulde symbolen en volle lijnen staan voor de gestructureerde gemiddeld kwadratische afwijkingen terwijl de open symbolen staan voor de stochastisch gemiddeld kwadratische afwijkingen.

De volgende tabel bevat de gemiddeld kwadratische afwijkingen en systematische afwijking uitgemiddeld over alle transversale beelden.

	6 MV	25 MV
RMSD _{STRUCT}	2.3%	2.8%
RMSD _{STOCH}	0.98%	0.65%
Sys. Dev.	-0.6%	-0.7%

Alle waarden werden genormaliseerd t.o.v. de dosis in het isocentrum.

Naast de transversale beelden werden ook coronale geldosisbeelden opgenomen (zie figuur 5.15). Ook deze beelden werden vergeleken met de andere dosimetrietechnieken. Aangezien enkel transversale beelden verkregen werden bij het filmdosimetrie experiment werd een coronale snede geconstrueerd door lineaire interpolatie tussen de verschillende transversale beelden. Om na te gaan in welke mate afwijkingen tussen het coronaal geconstrueerd filmdosisisbeeld en het gescand geldosisbeeld te wijten zijn aan de interpolatie werd ook een coronaal beeld berekend uit de transversale geldosisbeelden. Zoals blijkt uit figuur 5.15 zijn ook de coronale beelden met elkaar in overeenstemming.



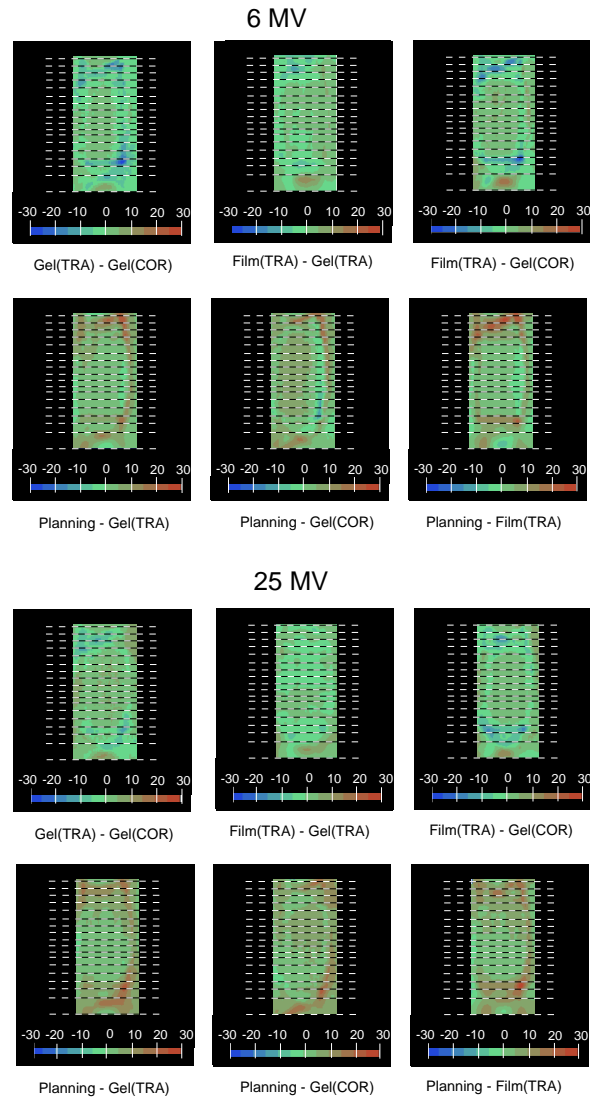
Figuur 5.15: Coronale dosisbeelden bekomen volgens het schema in de linker kolom voor een behandeling met respectievelijk 6-MV-fotonen en 25-MV-fotonen. Van boven naar beneden: Dosisbeelden bekomen met behulp van gel dosimetrie via scannen volgens een coronaal vlak, coronale dosisbeelden bekomen bij middel van interpolatie over de transversale geldosisbeelden, coronale dosisbeelden bekomen bij middel van interpolatie over de filmdosisbeelden en coronale dosisbeelden bekomen bij middel van computerplanning

In figuur 5.16 zijn de verschilbeelden voor elke combinatie van de vier dosisbeelden uit figuur 5.15 opgenomen. Afwijkingen tussen de coronale beelden ten gevolge van interpolatie komen vooral tot uiting aan de randen van het targetvolume. Daar zijn de dosisgradiënten immers het grootst. In onderstaande tabel zijn de gemiddeld kwadratische afwijkingen, de systematische afwijking en de minimum en maximum pixel afwijkingen weergegeven voor de afwijkingen tussen coronale dosisbeelden bekomen volgens de methoden weergegeven in figuur 5.15. In elke kolom is de linker waarde voor het 6-MV-experiment terwijl de rechter waarde geldt voor het 25-MV-experiment. Het totaal aantal punten bedroeg 14866.

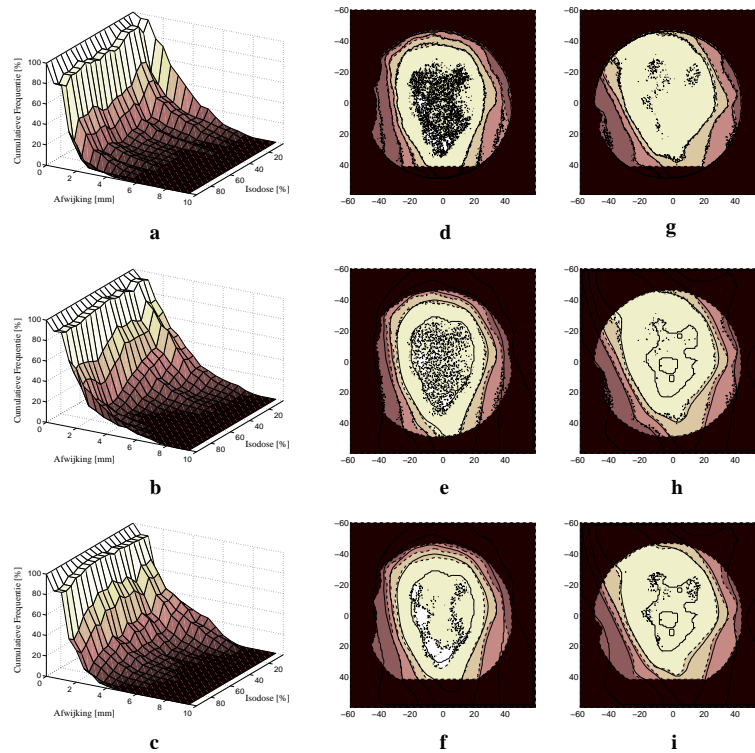
	$F_{tra} - G_{tra}$		$F_{tra} - G_{cor}$		$P_{cor} - F_{tra}$		$P_{cor} - G_{tra}$		$P_{cor} - G_{cor}$	
RMSD _{STRUCT}	3.1%	2.3%	5.2%	4.2%	5.1%	4.6%	4.1%	4.2%	3.9%	3.5%
RMSD _{STOCH}	0.5%	0.5%	1.0%	0.9%	0.9%	0.7%	0.8%	0.7%	0.9%	0.7%
Sys. Dev.	-0.5%	-0.3%	-0.6%	-0.3%	4.7%	5.8%	4.2%	5.5%	4.1%	5.5%
min. pixel	-13%	-9%	-27%	-18%	-8%	-6%	-4%	-4%	-14%	-5%
max. pixel	13%	11%	19%	14%	28%	28%	23%	22%	20%	22%

Afkortingen: F_{tra} : coronaal filmdosisbeeld geconstrueerd uit transversale beelden
 G_{tra} : coronaal dosisbeeld geconstrueerd uit transversale geldosisbeelden
 G_{cor} : coronaal geldosisbeeld bekomen uit een coronale scan
 P_{cor} : coronaal planningdosisbeeld

Het nadeel van deze methode ter vergelijking van dosisverdelingen bekomen met verschillende methoden, is dat een kleine spatiale verschuiving van de dosisverdeling resulteert in grote dosisverschillen in gebieden van hoge dosisgradiënten. Dit leidt tot een overestimatie van dosisfouten. Om hieraan te verhelpen werd een tweede vergelijkingsmethode gebruikt. Hierbij worden voor de verschillende dosimetrietechnieken iso-dosisoppervlakken berekend uit de set van transversale beelden. Nadien worden deze iso-dosisoppervlakken spatiaal vergeleken, d.w.z. voor elk punt van een iso-dosisoppervlak bekomen met de ene techniek wordt het dichtstbijzijnde punt behorende tot het corresponderende iso-dosisoppervlak bekomen met een andere techniek bepaald. Dit kan men doen voor elk iso-dosisniveau. Op die manier kan een cumulatief histogram opgesteld worden dat aangeeft hoeveel punten gelegen zijn binnen een bepaalde afstand (zie figuur 5.17a-c).



Figuur 5.16: Verschilbeelden van elke combinatie van de vier dosisbeelden uit figuur 5.15 voor beide behandelingen

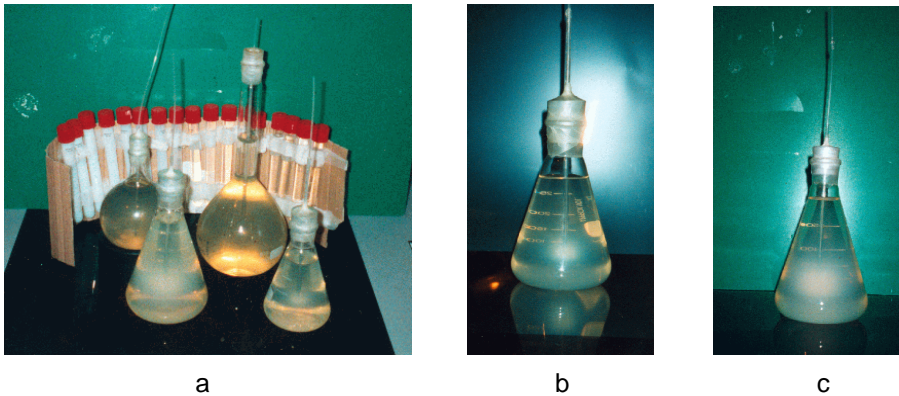


Figuur 5.17: Cumulatieve histogram van de spatiale verschillen tussen de driedimensionale iso-dosisoppervlakken voor de verschillende methoden (6-MV-fotonen-behandeling) (a-c). Iso-dosiscontourplots voor dezelfde combinatie van methoden in een snede op -52 mm (d-f) en op 5 mm (g-i) t.o.v het isocentrum. Van boven naar beneden: Film vergeleken met gel, planning vergeleken met gel en planning vergeleken met film. Grijswaarde geschaalde oppervlakken gecontoureerd met onderbroken iso-dosiscontouren zijn voor gel (d,g), gel (e,h) en film (f,i) en de volle lijnen zijn respectievelijk voor film (d,g), planning (e,h) en planning (f,i) .

5.3 Brachytherapie

Bij brachytherapie wordt het tumorweefsel bestraald bij middel van een radioactieve bron die in de patiënt geplaatst wordt via een catheter. Voor het uitmeten van de dosisverdeling rond een dergelijke stralingsbron werden een aantal recipiënten gevuld met gel. In deze recipiënten werd reeds bij het vullen van het recipiënt in de 'glove box' tevens een catheter ingebracht. Om de catheter doorheen de rubberen afsluiting en de gel te leiden werd gebruik gemaakt van een glazen buisje. Steeds werd er voor gezorgd dat de catheter aan het uiteinde minstens 1 cm uit het glazen buisje stak zodat dosisinformatie in de onmiddellijke nabijheid van de catheter bekomen kon worden.

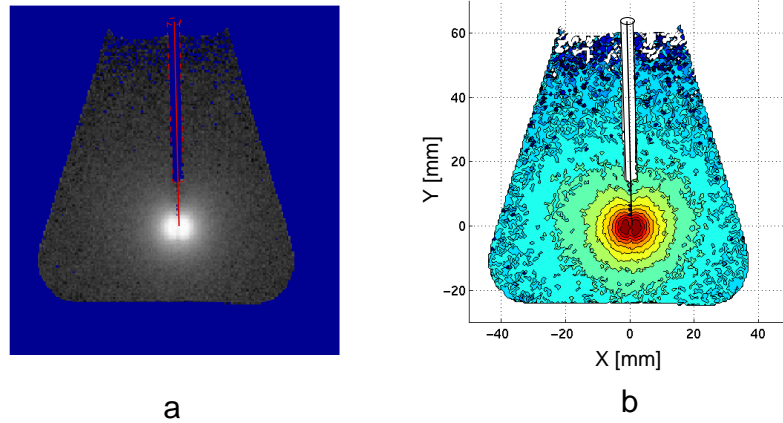
De gel werd gekalibreerd bij middel van gel samples (proefbuisjes) en bestraald met gekende dosissen (bij middel van fotonen met een bundelkwaliteit van 6MV) . De proefbuisjes werden op een vel karton aangebracht dat bij elke MR-meting rondom het fantoom gewikkeld werd. Op die manier werden eventuele dosisfouten tengevolge van temperatuurverschillen tussen het scannen van het fantoom en het scannen van de kalibratiebuisjes teniet gedaan.



Figuur 5.18: Enkele gelfantoompjes gebruikt voor dosimetrie in brachytherapie. Op een stuk flexibele karton werden kalibratieproefbuisjes vastgemaakt. Deze set proefbuisjes kan dan als een mantel omheen elke gel gewikkeld worden **achteraan in beeld in (a)**. Bij het uitmeten van één bron werden verschillende gel fantomen gebruikt. De gels werden gedurende verschillende tijden blootgesteld aan de bron. De twee erlenmeyers ontvingen de bron voor respectievelijk 256 s **(b)** en 1024 s **(c)** .

Voor de bestraling werd gebruik gemaakt van een cilindrische Iridium-bron (Ir-192) die in de catheter geschoven werd bij middel van een afterloa- ding toestel. De dimensies van de bron zijn 0,5 mm diameter en een hoogte van 0,5 mm. De bron bevindt zich in een stalen omhulsel van 0,3 mm en is opgehangen bij middel van een staalkabel. De activiteit van de bron bedroeg op het ogenblik van het dosimetrie experiment $2.78 \cdot 10^{10}$ Bq.

In figuur 5.19 is een coronale snede getoond doorheen een recipiënt waarin een bron geschoven werd gedurende 256 s (overeenkomstig een dosis van 2,5 Gy op 1 cm van de bron verwijderd).



Figuur 5.19: Coronaal R2-beeld (a) en corresponderend iso-dosisbeeld (b). De iso-dosislijnen zijn aangebracht volgens een logaritmische schaal.

Het theoretisch dosisverloop rond de Iridium-192 bron op een afstand, r , van de bron verwijderd na een blootstellingstijd, t , werd berekend gebruikmakend van de polynoom van Meisberger.

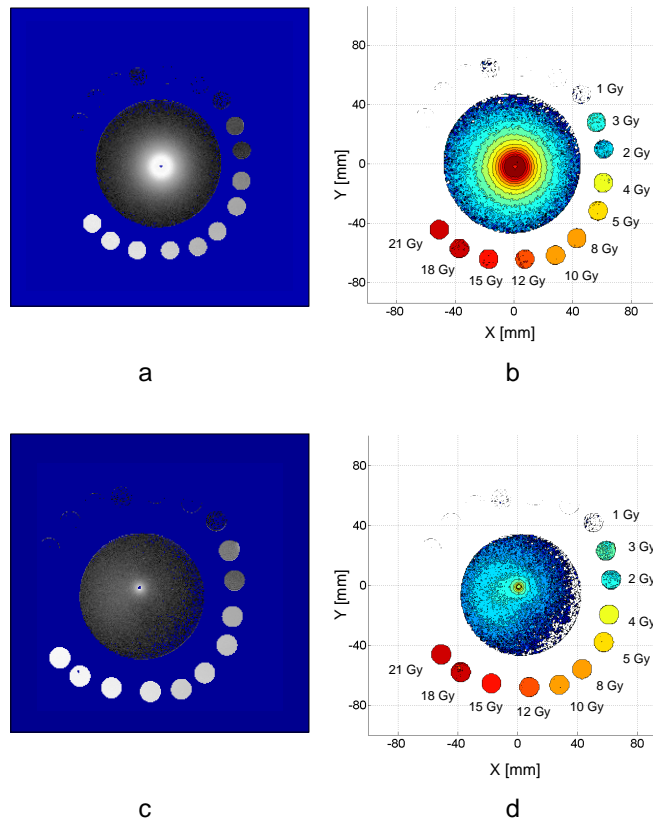
$$D(r) = A \left(\frac{W}{e} \right) \left[\frac{(\mu_{en}/\rho)_w}{(\mu_{en}/\rho)_l} \right] \dot{\Gamma} t \frac{K(r)}{r^2} \quad (5.4)$$

met A de activiteit van de bron, $\frac{W}{e}$ ($= 33.97$ J/C) de energie nodig voor de ionisatie van 1C gelijksoortige ladingsdragers in droge lucht, $\left[\frac{(\mu_{en}/\rho)_w}{(\mu_{en}/\rho)_l} \right]$ een conversiefactor van lucht naar water (gel), $\dot{\Gamma} = 9.3 \cdot 10^{-19}$ C kg $^{-1}$ m 2 s $^{-1}$ Bq $^{-1}$ de exposie-tempoconstante voor Iridium en de polynoom van Meisberger

voor Ir^{192} gegeven door

$$K(r) = 1.013 + 5.019 \cdot 10^{-3} r - 1.178 \cdot 10^{-3} r^2 - 2.008 \cdot 10^{-5} r^3 \quad (5.5)$$

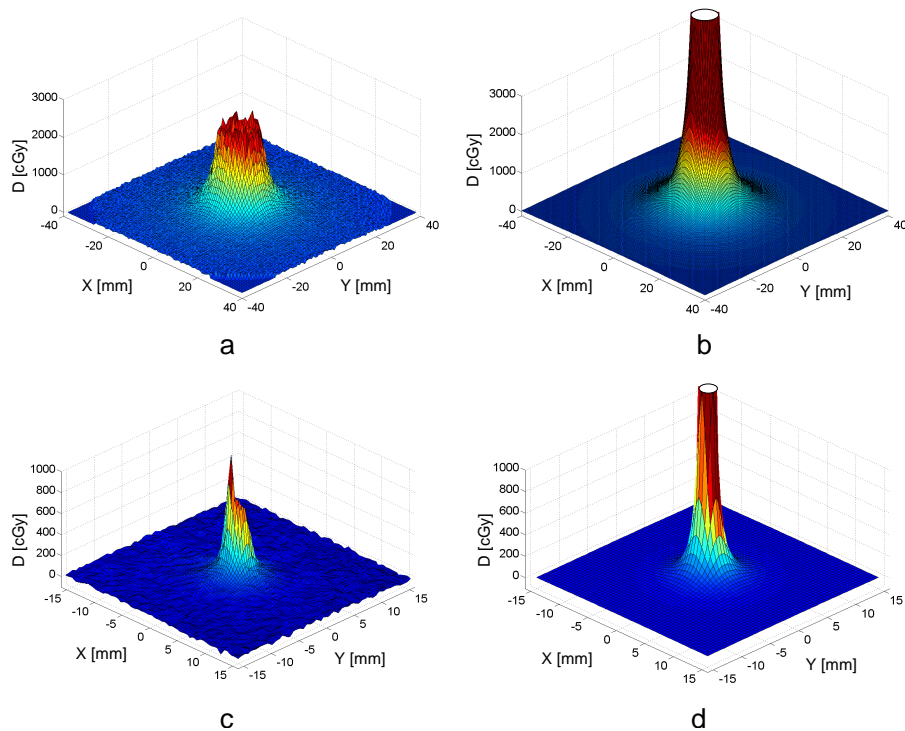
Merk op dat de isodosen in figuur 5.19 niet volledig circulair zijn maar een ‘deuk’ vertonen op de plaats van de catheter. Deze dosisverlaging is te wijten aan de absorptie van straling door de stalen geleiddraad die zich op het ogenblik van de bestraling in de catheter bevindt.



Figuur 5.20: Transversale R2-beelden voor een bestralingstijd van 1024 s ($D(1\text{cm}) = 10 \text{ Gy}$) (a) en voor een bestralingstijd van 32 s ($D(1\text{cm}) = 0.313 \text{ Gy}$) (c) en de corresponderende iso-dosisbeelden (b) ($t = 1024 \text{ s}$) en (d) ($t = 32 \text{ s}$). De iso-dosislijnen zijn aangebracht volgens een logaritmische schaal.

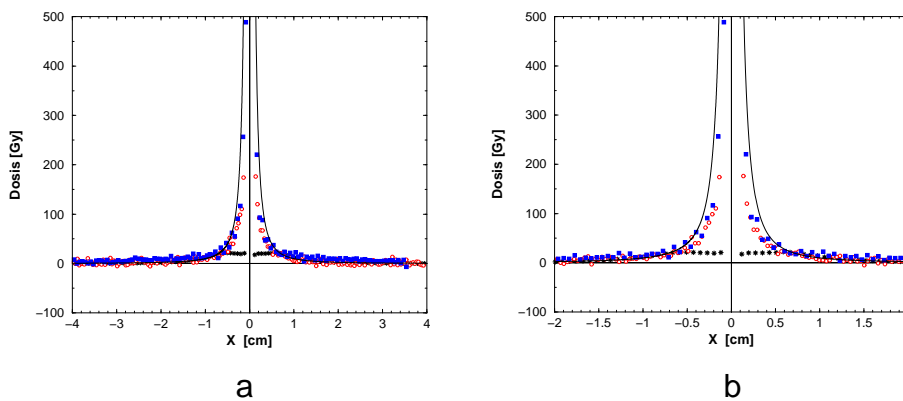
Voor beide dosisbeelden uit figuur 5.20 is een driedimensionale weergave van de dosisverdeling getoond in figuur 5.21(a,c). Het theoretisch dosisver-

loop zoals berekend volgens formule 5.4 is voor beide bestralingen weergegeven in figuur 5.21(b,d). Hieruit blijkt duidelijk dat beide gels slechts een beperkt deel van de dosisverdeling in beeld kunnen brengen. De eerste gel (met een bestralingstijd $t = 1024$ s) (figuur 5.21a-b) is niet in staat om de hoge dosis dicht bij de bron te volgen. Er treedt saturatie op voor een afstand kleiner dan 7 mm van de bron (zie ook figuur 5.24). Voor een bestraling met een tijdsduur van 1024 s wordt op die plaats een dosis verwacht van ongeveer 20 Gy wat inderdaad overeenkomt met het saturatieniveau (zie paragraaf 3.2.1). De tweede gel (met een bestralingstijd $t = 32$ s) (figuur 5.21c-d) daarentegen geeft de dosisverdeling weer tot zeer dicht bij de bron maar de dosisverdeling op grote afstanden is sterk onderhevig aan ruis.



Figuur 5.21: Driedimensionale voorstelling van het dosisverloop in een transversale snede voor de twee gels uit figuur 5.20 (a,c) en het corresponderend theoretisch verloop volgens vergelijking 5.4 (b,d) .

Om een meer kwantitatieve vergelijking van de dosisverdeling bekomen met behulp van geldosimetrie en bekomen volgens formule 5.4 toe te laten beperken we ons in figuur 5.22 tot het dosisverloop in één dimensie (X-richting). Alle dosiswaarden die in de grafieken voorkomen zijn herschaald naar een dosis zoals deze voorkomt bij een bestralingsduur van 1024 s (of een dosis van 10 Gy op 1 cm van de bron). Uit figuur 5.22b blijkt duidelijk dat de dosisgradiënt in de nabijheid van de bron volgens de theoretische benadering iets steiler verloopt dan de experimenteel opgemeten dosisgradiënt.



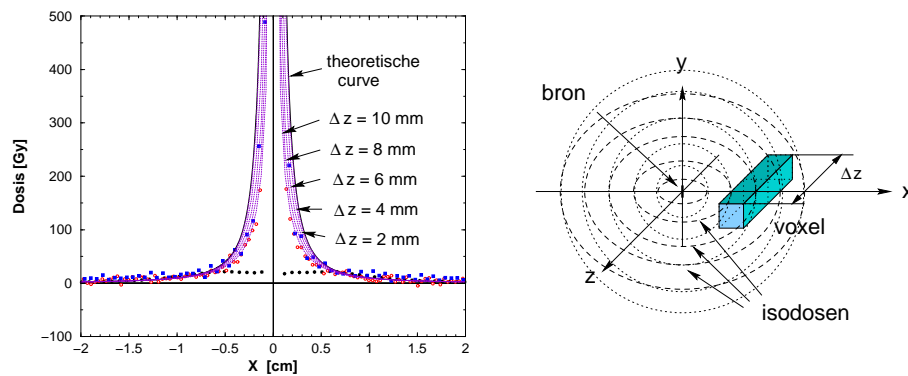
Figuur 5.22: Dosisprofiel doorheen de bron zoals opgemeten bij middel van de twee gels. De gevulde vierkantjes zijn opgemeten in een gel waarin de bron gebracht werd gedurende 32 s met een snede dikte van 2 mm. De holle cirkels zijn voor dezelfde gel maar met een snededikte van 3 mm. De stervormige symbolen staan voor dosissen opgemeten in een gel waarin de stralingsbron werd aangebracht gedurende 1024 s gescand met een snededikte van 2mm.

De reden dat de dosisgradiënt in de nabijheid van de bron steiler verloopt in het theoretisch dosisprofiel dan in de experimenteel bepaalde dosisprofielen is mogelijks te wijten aan verschillende fenomenen. Eerst en vooral dient opgemerkt te worden dat formule 5.4 in de onmiddellijke nabijheid van de bron niet noodzakelijk beantwoordt aan het werkelijk dosisverloop tengevolge van de afmetingen van de bron. Anderzijds is het niet uitgesloten dat lichte verschuivingen in de gel optreden tengevolge van mechanische krachten tijdens het in- en uitschuiven van de stralingsbron in de catheter.

Een belangrijke reden is echter ook het partieel-volume-effect bij de beeldvorming. De pixels in het dosisbeeld zijn immers het resultaat van

een uitmiddeling over de dimensies van een voxel. Het is juist om die reden dat de kleinste snededikte die haalbaar was met de scanner werd ingesteld (namelijk 2 mm). Reeds uit het verschil in de steilheid van de dosisprofielen die opgenomen werden met een snededikte van respectievelijk 2 mm (figuur 5.22 gesloten vierkanten) en 3 mm (figuur 5.22 open cirkels) blijkt dat de profielen opgenomen met de kleinste snededikte het nauwst aansluiten bij het theoretisch dosisprofiel.

Figuur 5.23a is een herhaling van figuur 5.22b maar waarbij nu het theoretisch dosisprofiel uitgemiddeld werd over voxels met variërende snededikte.



Figuur 5.23: Opgemeten en theoretische dosisprofielen voor verschillende snede dikten **(a)** en een schematische weergave van het partieel-volume-effect **(b)**.

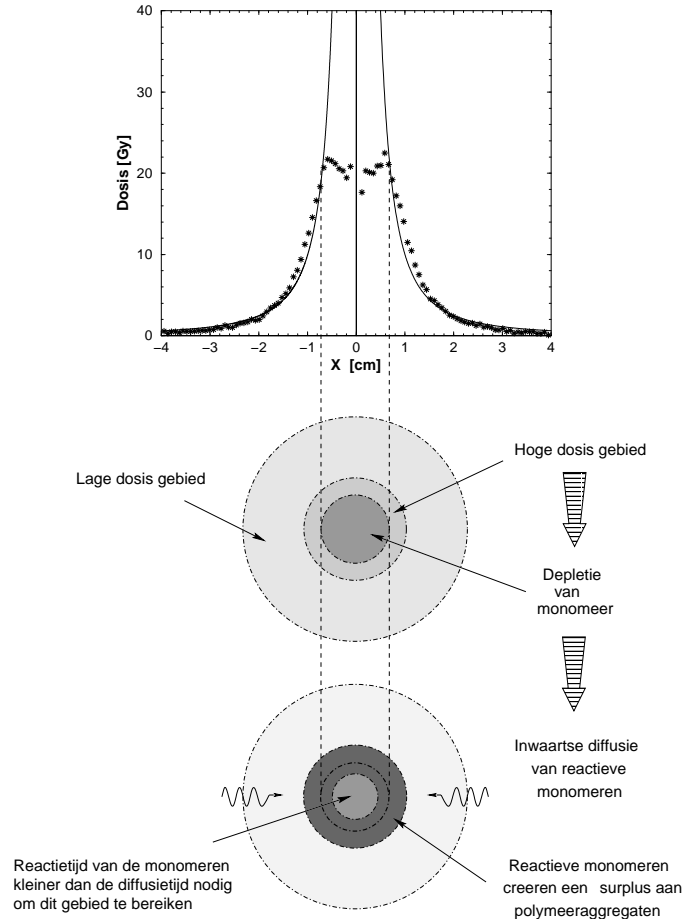
De uitmiddeling in het theoretisch model gebeurde via numerieke integratie van de dosisdistributie in elke voxel.

$$D(x_i, y_i, z_i) = \iiint_{\Delta V_i} D(x, y, z) dx dy dz \quad (5.6)$$

In de frequentie- en fasecoderende richting werd een resolutie van 0.5 mm/pixel aangenomen. m.a.w. $\Delta V_i \equiv 0.5 \text{ mm} \times 0.5 \text{ mm} \times \Delta z$.

Figuur 5.24 toont een fenomeen dat te wijten is aan hetzelfde fysico-chemisch mechanisme dat verantwoordelijk is voor het ‘schouder’-effect in laterale profielen bij externe bestraling. Door de hoge dosis in de nabijheid van de bron ontstaat daar tijdens de bestraling een depletie van monomeren. Op die plaats zijn echter wel ‘lang’-levende polymeerradicalen aanwezig. Diffusie van monomeren uit lagere-dosisgebieden (verderweg van de bron)

zorgen voor een aanvoer van monomeer naar deze gebieden waar ze reageren met de macroradicalen. De reactietijd tussen de monomeren en de macroradicalen is kleiner dan de tijd nodig voor de monomeren om te diffunderen tot in de dichtste regionen van de bron. Hierdoor treedt vooral een schijnbare dosisverhoging op aan de randen van de gesatureerde zone.



Figuur 5.24: Het dosisprofiel van de gel bestraald gedurende 1024 s vertoont niet alleen een saturatie bij hoge dosis maar ook een verhoging van de gemeten dosis aan de randen van de saturatiezone.

Hoofdstuk 6

Besluit en toekomstperspectieven

Dit onderzoek heeft geleid tot het uitwerken en perfectioneren van monomeer-polymeergeldosimetrie als driedimensionale dosimetrietechniek voor hoge-precisiebestraling van tumoren. Aanvankelijk werden twee verschillende concepten getest. Een eerste concept bestaat uit een agarose-gel waar ijzer(II)-ionen in ondergebracht zijn. Bij bestraling worden de ijzer(II)-ionen geoxideerd tot ijzer(III)-ionen. Doordat beide ionen een verschillend paramagnetisch moment bezitten, zal ook de spin-roosterrelaxatiesnelheid van naburige waterstofkernen verschillen. De ijzerionen blijken echter in staat om te diffunderen doorheen de agarose-matrix. Hierdoor blijft de opgemeten dosisverdeling niet gelokaliseerd. De grote uitdaging voor deze Fricke-gels is dan ook het reduceren van de diffusie van ijzerionen mits behoud van de mobiliteit van waterradicalen. Een dergelijke diffusie van ijzerionen veroorzaakt grote absolute opgemeten dosisverschillen op lokaties waar grote dosisgradiënten aanwezig zijn. Vermits grote dosisgradiënten kenmerkend zijn voor conforme radiotherapie werd deze Fricke-gel verlaten voor een monomeer-polymeergel. In dit tweede concept wordt gebruik gemaakt van het monomeer 'acrylamide' en het cross-linker monomeer 'N,N'-methylene-Bis-acrylamide' ingebed in een gelatine gel. Bij bestraling wordt een polymerisatiereactie teweeg gebracht wat resulteert in wijziging in de spin-spinrelaxatiesnelheid van naburige waterstofkernen. Deze gel bezit een grotere spatiale stabiliteit dan de Fricke-gel.

Bij gel dosimetrie dient gelet te worden op verschillende foutbronnen. Een stabiliteitsstudie op de monomeer-polymeergel toonde aan dat twee vor-

men van temporele instabiliteit optreden. Een eerste vorm van instabiliteit speelt zich af gedurende de eerste 10 uur na bestraling en is te wijten aan een verdergezette polymerisatie. Om hiervan geen fouten op de afgelezen dosisverdeling te ondervinden dient aldus een rusttijd van minimum 10 uur gerespecteerd te worden tussen de bestraling en het scannen van de gel. Een tweede vorm van instabiliteit vindt plaats binnen een tijdspanne van 30 dagen en is te wijten aan structurele wijzigingen in de gelatine-matrix. Alhoewel de wijzigingen in de relaxatiesnelheid ten gevolge van dit laatste effect veel kleiner zijn dan deze ten gevolge van een verdergezette polymerisatie is het toch aangewezen om de referentiebuiscs te scannen op dezelfde dag als het gelfantoom.

De nauwkeurigheid van de dosimetrietechniek wordt voor een groot deel ook bepaald door de beeldvorming. Enerzijds bevatten de dosisbeelden stochastische afwijkingen ten gevolge van ruis afkomstig van de thermische bewegingen van moleculen en electronen in de gel en in de electronische componenten van de scanner. Deze beeldruis kan geminimaliseerd worden door een gepaste keuze van beeldvormingsparameters. Een verdere reductie kan alleen bekomen worden door het aantal acquisities te verhogen. Dit gaat echter ten koste van de meettijd. Bij het scannen van een dosimeter gel geldt steeds een driehoeksrelatie tussen scantijd, signaal-ruisverhouding (SNR) en resolutie volgens:

$$SNR \propto \frac{\sqrt{\text{meetijd}}}{\text{voxelresolutie}} \cdot f(\text{scanner}, \text{sequentie}, \text{scan parameters}) \quad (6.1)$$

Naast deze stochastische afwijkingen ten gevolge van ruis kunnen tevens systematische afwijkingen voorkomen die het gevolg zijn van beeldvormingsartefacten. Zowel afwijkingen in dosis als in de geometrische verdeling van dosis komen voor. De artefacten kunnen gerelateerd zijn aan de scanner en de beeldvormingssequentie of aan het gescande object. Scanner gerelateerde geometrische vervormingen of verschuivingen van een dosisbeeld kunnen het gevolg zijn van een inhomogeen hoofd-magnetisch-veld of gradiëntinhomogeniteiten en van wervelstromen die ontstaan bij het schakelen van magnetische gradiënten. Deze vervormingen of verschuivingen kunnen in kaart worden gebracht bij middel van hiervoor-speciaal-ontwikkelde fantomen. Objectgerelateerde geometrische vervormingen of verschuivingen komen voor wanneer het fantoom is opgebouwd uit materialen met een verschillende magnetische susceptibiliteit of resonantiefrequentie. Deze artefacten kunnen gecompenseerd worden bij middel van speciale sequenties die de magnetische veldverdeling in kaart brengen. Scannergerelateerde

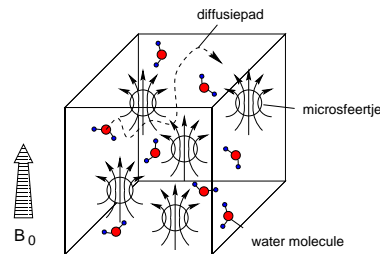
dosisfouten zijn het gevolg van wervelstromen, het voxelprofiel, een inhomogeen RF-veld en gestimuleerde echo's. Het effect van wervelstromen in combinatie met gestimuleerde echo's wordt gecompenseerd bij middel van een gradiëntentrein die de wervelstromen in een evenwichtstoestand brengt alvorens de magnetische momenten geëxciteerd worden. Het voxelprofiel kan beïnvloed worden bij middel van de vorm van de RF-puls. Een inhomogeen RF-veld kan vermeden worden door een adequate keuze van de RF-spoel. Eventueel kan een compensatiestrategie opgesteld worden waarbij het B_1 -veld van de gebruikte spoel wordt opgemeten en de correlatie tussen B_1 en R_2 bepaald wordt. Om artefacten ten gevolge van gestimuleerde echo's te vermijden dienen de intervallen tussen de verschillende echo tijden gelijk te zijn en de fase coherentie van de verschillende echo's bewaard te blijven. De belangrijkste objectgerelateerde dosisfout die optreedt is een temperatuursdrift ten gevolge van het ingestuurd RF-vermogen.

Mits voldoende compensaties voor de verschillende artefacten werd in een vergelijkend experiment tussen film dosimetrie en gel dosimetrie een gemiddeld kwadratische afwijking vastgesteld van minder dan 3% (van de dosis in het isocentrum). Dit valt binnen de dosistolerantie van 5% die we als streefcijfer hadden vooropgesteld.

Toekomstig onderzoek zal verricht worden in de richting van een verbetering van de sequenties met betrekking tot een verdere reductie van scantijd onder behoud van resolutie en signaal-ruisverhouding.

Vanuit chemisch oogpunt kan nagegaan worden hoe de gel kan verbeterd worden met betrekking tot stabiliteit. Andere gelerings-agentia dan gelatine kunnen hierbij getest worden. Hierbij dient er echter voor gezorgd te worden dat andere vereisten met betrekking tot de gel vervuld blijven zoals de R_2 -waarde van de gel, de spatiale immobilisatie van de gevormde polymeerclusters, een lage oplostemperatuur en waterequivalentie vanuit het oogpunt van de aangewende straling. Ook vanuit toxicologisch en ecologisch standpunt is het wenselijk om andere monomeren te gebruiken dan de acrylamide-monomeren. Een andere gel maakt gebruik van N-vinylpyrrolidon in plaats van acrylamide [225]. Een meer uitgebreide studie van de chemische structuur en eigenschappen van de hier besproken monomeer-polymeergel kunnen een substantiële bijdrage leveren aan het ontwikkelen van nieuwe gels. Hierbij kunnen allerhande fysico-chemische technieken gebruikt worden zoals viscosimetrie, optische metingen en spectroscopische technieken [226].

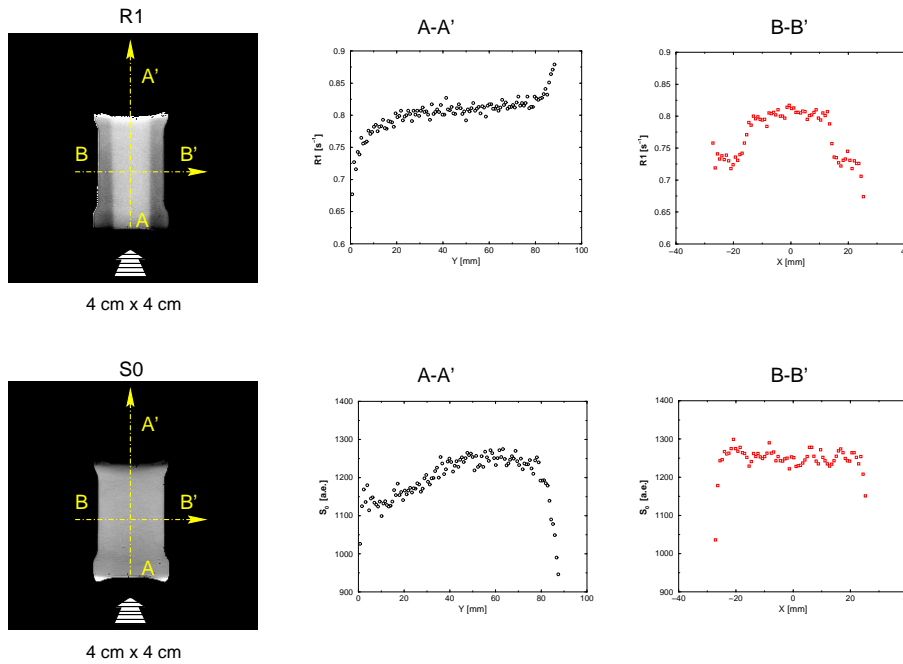
Long- en been-equivalente gels behoren eveneens tot de toekomstperspectieven. Om longequivalente gels te bekommen kan men de gel opschuimen door het doorborrelen met kleine stikstofbelletjes tijdens de afkoeling. Een andere manier bestaat uit het toevoegen van microsfeertjes aan de gel. Dit zijn kleine polystyreen-bolletjes gevuld met lucht. Een belangrijke uitdaging bij het aanmaken van dergelijke gels is het zuurstofvrij maken van de gels alsook het homogeniseren van de gel-versus-gasfractie over de gel. Dit laatste kan tevens geïllustreerd worden bij middel van magnetische-resonantiebeeldvorming [227]. Hierbij dient tevens de beeldvormingsmethode aangepast te worden vermits het aanbrengen van microscopische luchtcaviteiten een verstoring van het lokaal magnetisch veld veroorzaken (zie figuur 6.1). Deze lokale magnetische veldverstoringen kunnen aanzien worden als microscopische magnetische gradiënten [228, 229, 230].



Figuur 6.1: Tijdens het scannen voeren watermoleculen een Brownse beweging uit in aanwezigheid van magnetische veldverstoringen die veroorzaakt worden door het susceptibiliteitsverschil van de microsfeertjes en de omgevende gel.

Deze gradiënten veroorzaken een bijkomende diffusieweging van het MR-signaal [231, 232] met een schijnbare verhoging van de spin-spinrelaxatiesnelheid tot gevolg [233, 234, 235]. Bij het scannen van een gel die microsfeertjes bevat werd tevens een multi-exponentieel verval vastgesteld (i.p.v. het mono-exponentieel T2-verval). Daarenboven heeft de lagere waterinhoud van dergelijke gels een verlaging van SNR tot gevolg. In figuur 6.2 is een R1- en magnetisatie-beeld van een gel met een massadichtheid tussen 700 en 800 kg/m³ getoond. De spin-roosterrelaxatiesnelheid (R1) blijkt bij deze gels een beter contrastmechanisme dan R2 omwille van het bijkomend diffusie-

verval. Uit het magnetisatiebeeld blijkt duidelijk dat de gel niet homogeen is. Verder onderzoek zal moeten leiden tot een meer homogene gel en een verdere reductie van de densiteit.



Figuur 6.2: Op een R1 beeld van een lage-densiteitsgel is het dosisprofiel duidelijk zichtbaar. Het S0-beeld toont aan dat de gel niet volledig homogeen is.

Ondanks de bevredigende resultaten bekomen met geldosimetrie, blijft de implementatie in veel radiotherapiecentra uit. De reden hiervoor is ongetwijfeld de omslachtigheid van de methode zowel voor het aanmaken van de gel als voor de beeldvorming. Om de gel zuurstofvrij te maken is een complexe opstelling nodig. Voor de beeldvorming hoeft men niet alleen te beschikken over een betrouwbare beeldvormingssequentie maar dient ook rekening te worden gehouden met mogelijke artefacten. Dit vraagt een know-how die in de meeste radiotherapiecentra niet aanwezig is. Een goede wetenschappelijke samenwerking tussen de radiotherapie-afdeling en de radiologie-afdeling is hierbij noozakelijk.

Om een commercieel verantwoorde implementatie van geldosimetrie op een radiotherapie-afdeling mogelijk te maken kan men denken aan een automatisering van de aanmaak van gel of productie van gel door een gespecialiseerd bedrijf. Voor de MR-beeldvorming kan een standaard beeldvormingspakket ontwikkeld worden. Dit pakket zou bestaan uit een gepaste sequentie en beeldverwerkingssoftware. De beeldverwerkingssoftware dient te bevatten: een fittingsalgoritme voor de berekening voor het R2-beeld, een calibratieprocedure om de R2-beelden om te zetten naar dosisbeelden en visualisatie-software die een handige evaluatie van de dosisverdeling mogelijk maakt en die tevens toelaat om de dosisverdeling te vergelijken met bijvoorbeeld de berekende dosisverdeling bekomen bij de computerplanning. De nauwkeurigheid bij de beeldvorming dient tevens gecontroleerd te worden bij middel van testfantomen. De implementatie van beeldvormingssequenties alsook het soort sequentie hangt af van de scanner die in een bepaalde afdeling aanwezig is. Doordat de implementatie zo site-afhankelijk is, lijkt het wenselijk dat de implementatie en kwaliteitscontrole van geldosimetrie gebeurt door ervaren technici. Vooraf dient hierbij een studie te gebeuren van de uitrusting binnen het betreffende ziekenhuis.

Om niet afhankelijk te zijn van de magnetische-resonantiebeeldvorming, zijn een aantal groepen gestart met het ontwikkelen van een optische CT scanner [236]. De optische transmissie van de monomeer-polymeergel wordt immers sterk beïnvloed door bestraling [237]. In deze scantechiek wordt gebruik gemaakt van een laserstraal en optische detectoren die rond de bestraalde gel roteren. Een beeld wordt dan gereconstrueerd bij middel van terugprojectie (in analogie met een klinische CT-scanner). Op dit ogenblik is het gebruik van deze scanner beperkt tot cilindrische en relatief kleine gel fantomen. Ook al ligt het in het vooruitzicht dat deze methode zal kunnen toegepast worden op grotere en antropomorfe fantomen, zal het toch uiterst moeilijk blijven om deze methode toe te passen op inhomogene gels (met long- en been- equivalente structuren).

Ik hoop dat dit werk een significante bijdrage heeft mogen betekenen in de ontwikkeling van gel dosimetrie en dat het een aanzet mag zijn tot een verdere exploitatie van de mogelijkheden van gel dosimetrie.

Bibliography

- [1] H.S. Reinhold. *Tumorbiologie & Radiotherapie*. Integraal kankercentrum, Rotterdam, 1984.
- [2] A. Allisy. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Technical Report 50, International Commission on Radiation Units and Measurements, 1993.
- [3] L.E. Olsson. *Radiation Dosimetry using magnetic resonance imaging*. PhD thesis, Lund University, Malmö, Sweden, 1991.
- [4] L.E. Olsson, S. Petersson, L. Ahlgren, and S. Mattsson. Ferrous sulphate gels for determination of absorbed dose distributions using MRI technique: basic studies. *Physics in Medicine and Biology*, 34:43–52, 1989.
- [5] H.L. Andrews, R.E. Murphy, and E.J. LeBrun. Gel dosimeter for depth dose measurements. *Review of Scientific Instruments*, 28:329, 1957.
- [6] G.D. Adams and W.R. Blackwell. A stable, sensitive iron dosimeter. *Radiation Research*, 7:298, 1957.
- [7] H. Fricke and S. Morse. The chemical action of roentgen rays on dilute ferrous sulfate solutions as a measure of dose. *American Journal of Roentgenology and Radium Therapy*, 18:430–432, 1927.
- [8] A. Appleby, E.A. Christman, and A. Leghroux. Imaging of spatial radiation dose distribution in agarose gels using magnetic resonance. *Medical Physics*, 14:382–384, 1987.
- [9] J.D. Hazle, L. Hefner, C.E. Nyerick, L. Wilson, and A.L. Boyer. Dose-response characteristics of a ferrous-sulphate-doped gelatin system for

- determining radiation absorbed dose distributions by magnetic resonance imaging (Fe-MRI). *Physics in Medicine and Biology*, 36:1117–1125, 1991.
- [10] M.B. Podgorsak and L.J. Schreiner. Nuclear magnetic relaxation characterization of irradiated fricke solution. *Medical Physics*, 19:87–95, 1992.
- [11] C. Duzenli, R. Sloboda, and D. Robinson. A spin-spin relaxation rate investigation of the gelatin ferrous sulphate NMR dosimeter. *Physics in Medicine and Biology*, 39:1577–1592, 1994.
- [12] M.J. Maryanski, J.C. Gore, and R.J. Schulz. NMR relaxation enhancement in gels polymerized and cross-linked by ionizing radiation: A new approach to 3D dosimetry by MRI. *Magnetic Resonance Imaging*, 11:253–258, 1993.
- [13] Y. De Deene, C. De Wagter, B. Van Duyse, S. Derycke, W. De Neve, and E. Achten. Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 48:283–291, 1998.
- [14] G.K. Svensson. Quality assurance in radiation therapy: Physics efforts. *International Journal on Radiation Oncology, Biology and Physics*, 10:23–29, 1984.
- [15] Y. De Deene and C. De Wagter. Gel dosimetry in conformal radiotherapy: Validation, optimization and MR artifacts. In *Proceedings of the 1st International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry*, 1999.
- [16] Y. De Deene, R. Van de Walle, E. Achten, and C. De Wagter. Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry. *Signal Processing*, 70:85–101, 1998.
- [17] Y. De Deene, C. De Wagter, B. Van Duyse, S. Derycke, W. De Neve, and E. Achten. Validation of MR-based polymer gel dosimetry as a preclinical three-dimensional verification tool in conformal radiotherapy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 43:116–125, 2000.

- [18] M. McJury, M. Oldham, M.O. Leach, and S. Webb. Dynamics of polymerization in polyacrylamide gel (pag) dosimeters: (i) ageing and long-term stability. *Physics in Medicine and Biology*, 44:1863–1873, 1999.
- [19] Y. De Deene, P. Hanselaer, C. De Wagter, E. Achten, and W. De Neve. An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter. *Physics in Medicine and Biology*, 45, 2000.
- [20] L. Apostel. *Gebroken orde: De vergeten toekomst van de filosofie*. Kritak, Leuven, 1992.
- [21] C. Boers. *Wetenschap, techniek en samenleving: Bouwstenen voor een kritische wetenschapstheorie*. Boom Meppel, Amsterdam, 1981.
- [22] J. Kruithof. *Een wereld zonder stuurman*. Nygh & Van Ditmar, Amsterdam, 1995.
- [23] S. Toulmin. *Cosmopolis: The Hidden Agenda of Modernity*. The Free Press, New York, 1990.
- [24] B. De Moor. Wereldbeelden, wetenschap en technologie. In D. Aerts, editor, *Cirkelen om de wereld: Concrete invullingen van het Wereldbeeldenproject*. Pelckmans, Kapellen, 1994.
- [25] A. Sokal and J. Bricmont. *Intellectueel bedrog: Postmodernisme, wetenschap en antiwetenschap*. EPO De Geus, Breda, 1997.
- [26] J.R. Greening. *Fundamentals of Radiation Dosimetry*. Adam Hilger Ltd, Bristol, 1981.
- [27] A.R. Smith. *Radiation Therapy Physics*. Springer-Verlag, Berlin, 1995.
- [28] F.M. Khan. *The Physics of Radiation Therapy*. Williams - Wilkins, Baltimore, 1984.
- [29] J.R. Williams and D.I. Thwaites. *Radiotherapy Physics in Practice*. Oxford University Press, Oxford, 1993.
- [30] M. Alonso and E.J. Finn. *Fundamentele Natuurkunde: Kernfysica*. Elsevier, Amsterdam, 1979.
- [31] A. Yariv. *Quantum Electronics*. John Wiley and Sons, New York, 1989.

- [32] D. Sivoukhine. *Cours de Physique Générale: Physique Atomique et Nucléaire*. Editions MIR, Moscou, 1986.
- [33] C.P. Slichter. *Principles of Magnetic Resonance*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978.
- [34] I.I. Rabi, J.R. Zacharis, S. Millman, and P. Kusch. A new method of measuring nuclear magnetic moment. *Physical Review*, 53:318, 1938.
- [35] J.M.B. Kellogg, I.I. Rabi, and N.F. Ramsey. The magnetic moment of the proton and the deuteron: The radiofrequency spectrum of h^2 in various magnetic fields. *Physical Review*, 56:728–743, 1939.
- [36] L.W. Alvarez and F. Bloch. A quantitative determination of the neutron moment in absolute nuclear magnetons. *Physical Review*, 57:111–122, 1940.
- [37] P.G. Morris. *Nuclear Magnetic Resonance Imaging in Medicine and Biology*. Clarendon Press, Oxford, 1986.
- [38] E.M. Purcell, H.C. Torrey, and R.V. Pound. Resonance absorption by nuclear magnetic mome. *Physical Review*, 69:37–38, 1946.
- [39] F. Bloch. Nuclear induction. *Physical Review*, 70:460–474, 1946.
- [40] E.L. Hahn. Spin echoes. *Physical Review*, 80:580–594, 1950.
- [41] E.L. Hahn. Free nuclear induction. *Physics Today*, 6:4–9, 1953.
- [42] N. Bloembergen, E.M. Purcell, and R.V. Pound. Relaxation effects in nuclear magnetic resonance absorption. *Physical Review*, 73:679–712, 1948.
- [43] R.V. Pound. Nuclear electric quadrupole interactions in crystals. *Physical Review*, 79:685–702, 1950.
- [44] A. Abragam and R.V. Pound. Influence of electric and magnetic fields on angular correlations. *Physical Review*, 92:943–962, 1953.
- [45] H.C. Torrey. Nuclear spin relaxation by translational diffusion. *Physical Review*, 92:962–969, 1953.
- [46] V.D. Barger and M.G. Olsson. *Classical Electricity and Magnetism: A contemporary perspective*. Allyn and Bacon, Boston, 1987.

- [47] I. Solomon. Relaxation processes in a system of two spins. *Physical Review*, 99:559–565, 1955.
- [48] D.E. Woessner. Nuclear spin relaxation in ellipsoids undergoing rotational brownian motion. *The Journal of Chemical Physics*, 37:647–654, 1962.
- [49] R.V. Damadian. Tumor detection by nuclear magnetic resonance. *Science*, 171:1151–1153, 1971.
- [50] P. Lauterbur. Image formation by induced local interactions: Examples employing nuclear magnetic resonance. *Nature*, 242:190–191, 1973.
- [51] P. Mansfield and I.L. Pykett. Biological and medical imaging by NMR. *Journal of Magnetic Resonance*, 29:355–373, 1978.
- [52] A. Kumar, D. Welti, and R.R. Ernst. NMR Fourier Zeugmatography. *Journal of Magnetic Resonance*, 18:69, 1975.
- [53] D. Chien and R.R. Edelman. Ultrafast imaging using gradient echoes. *Magnetic Resonance Quarterly*, 7:31–56, 1991.
- [54] J. Listerud, S. Einstein, E. Outwater, and H.Y. Kressel. First principles of fast spin echo. *Magnetic Resonance Quarterly*, 8:199–244, 1992.
- [55] H.Y. Carr and E.M. Purcell. Effects of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Physical Review*, 94:630–638, 1954.
- [56] E.O. Stejskal and J.E. Tanner. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *The Journal of Chemical Physics*, 42:288–292, 1965.
- [57] D. LeBihan and E. Breton. Imagerie de diffusion in vivo par rsonance magntique nuclaire. *Comptes Rendus de l'Académie de Sciences de Paris, Série II*, 301:1109–1112, 1985.
- [58] A. Connely, G.D. Jackson, R.S.J. Frackowiak, J.W. Belliveau, F. Vargha-Kadem, and D.G. Gadian. Functional mapping of activated human primary cortex with a clinical MR imaging system. *Radiology*, 188:125–130, 1993.

- [59] M.J. Fulham, A. Bizzi, M.J. Dietz, H.H. Shih, R. Raman, G.S. Sobering, J.A. Frank, A.J. Dwyer, and G.D. Chiro. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: Clinical relevance. *Radiology*, 185:675–686, 1992.
- [60] C.J. Lewa and Z. Majeska. Temperature relationships of proton spin-lattice relaxation time T1 in biological tissues. *Bulletin of Cancer*, 67:525–530, 1980.
- [61] D. LeBihan, J. Delannoy, and R. Levin. Temperature mapping with MR imaging of molecular diffusion: Application to hyperthermia. *Radiology*, 171:853–857, 1989.
- [62] B.A. Berkowitz, J.T. Hand, and C.A. Wilson. Perfluorocarbon temperature measurements using 19F NMR. *NMR in Biomedicine*, 5:65–68, 1992.
- [63] K. Kuroda, N. Tamai, Y. Suzuki, Y. Ishihara, and K. Okamoto. Temperature mapping using proton chemical shift: Comparison between phase mapping and MRSI methods. In *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance Second Meeting*, page 1171, Nice, 1995.
- [64] W.T. Dixon, H. Engels, and M. Castillo. Incidental magnetization transfer contrast in standard multislice imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, 8:417–, 1990.
- [65] E. Rommel and R. Kimmich. T1 ρ dispersion imaging and volume-selective T1 ρ dispersion weighted NMR spectroscopy. *Magnetic Resonance in Medicine*, 12:390–, 1989.
- [66] J.W.T. Spinks and R.J. Woods. *An Introduction to Radiation Chemistry*. John Wiley & Sons, New York, London, Sydney, 1964.
- [67] G. Robbrecht. Algemene natuurkunde: Aanvullingen - II. transportverschijnselen. Universiteit Gent - Faculteit van de wetenschappen, Gent.
- [68] J.L. Magee and A. Chatterjee. Track reactions of radiation chemistry. In G.R. Freeman, editor, *Kinetics of Nonhomogeneous Processes*, chapter 4. John Wiley and Sons, 1996.
- [69] L.E. Olson. *Radiation dosimetry using magnetic resonance imaging*. PhD thesis, Lund University, 1991.

- [70] M.B. Podgorsak and L.J. Schreiner. Nuclear magnetic relaxation characterization of irradiated fricke solution. *Medical Physics*, 19:87–95, 1992.
- [71] C. Duzenli, R. Sloboda, and D. Robinson. A spin-spin relaxation rate investigation of the gelatin ferrous sulphate NMR dosimeter. *Physics in Medicine and Biology*, 39:1577–1592, 1992.
- [72] L. E. Olsson, J. Arndt, A. Fransson, and B. Nordell. Three-dimensional dose mapping from gamma knife treatment using a dosimeter gel and MR-imaging. *Radiotherapy and Oncology*, 24:82–86, 1992.
- [73] R.J. Schulz, M.J. Maryanski, G.S. Ibbot, and J.E. Bond. Assessment of the accuracy of stereotactic radiosurgery using fricke-infused gels and MRI. *Medical Physics*, 20:1731–1734, 1993.
- [74] T. Kron and J.M. Pope. Dose distribution measurements in superficial x-ray beams using NMR dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 39:1337–1349, 1994.
- [75] M.F. Chan and K.M. Ayyangar. Confirmation of target localization and dosimetry for 3D conformal radiotherapy treatment planning by MR imaging of a ferrous sulfate gel head phantom. *Medical Physics*, 22:1171–1175, 1995.
- [76] A. Appleby and A. Leghrouz. Imaging of radiation dose by visible color development in ferrous-agarose-xylene orange gels. *Medical Physics*, 18:309–312, 1991.
- [77] L.E. Olsson, B.A. Westrin, A. Fransson, and B. Nordell. Diffusion of ferric ions in agarose dosimeter gels. *Physics in Medicine and Biology*, 37:2243–2252, 1992.
- [78] B.J. Balcom, T.J. Lees, and A.R. Sharp. Diffusion of Fe(III) in agarose radiation dosimetry phantoms. In *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance Second Meeting*, page 771, San Francisco, 1994.
- [79] G.V. Buxton, C.L. Greenstock, W.P. Helman, and A.B. Ross. Critical-review of rate constants for reactions of hydrated electrons, hydrogen atoms and hydroxyl radicals ($\cdot\text{OH}/\cdot\text{O}$) in aqueous-solution. *Journal of Physical Chemistry Reference Data*, 17:513–886, 1988.

- [80] M.S. Panajkar, S.N. Guha, and C. Gopinathan. Reactions of hydrated electron with n,n'-methylenebisacrylamide in aqueous-solution - a pulse-radiolysis study. *Journal of Macromoleclar Science, Pure and Applied Chemistry*, A32:143–156, 1995.
- [81] Technical brochure: Gelatine. Sanofi Bio-industries.
- [82] H. Huang and C.M. Sorensen. Shear effects during the gelation of aqueous gelatin. *Physical Review E*, 53:5075–5078, 1996.
- [83] P. Calvert. Polyacrylamide gels. *Nature*, 254:104, 1973.
- [84] T. Hsu and C. Cohen. Observations on the structure of a polyacrylamide gel from electron micrographs. *Polymer*, 25:1419–1423, 1984.
- [85] R. Rüchel and M.D. Brager. Scanning electron microscopic observations of polyacrylamide gels. *Analytical Biochemistry*, 68:415–428, 1975.
- [86] J. Comyn. *Polymer Permeability*. Elsevier Applied Science Publishers, London and New York, 1986.
- [87] Acrylamide cas no. 79-06-1: Sixth annual report on carcinogens. United States Department of Health and Human Service National Toxicology Program (Web-page) <http://www.niehs.nih.gov/>.
- [88] C.H. Martenson, M.P. Sheetz, and D.G. Graham. In vitro acrylamide exposure alters growth cone morphology. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 131:119–129, 1995.
- [89] L.G. Costa, H. Deng, C.J. Calleman, and E. Bergmark. Evaluation of the neurotoxicity of glycidamide, an epoxide metabolite of acrylamide: behavioral, neurochemical and morphological studies. *Toxicology*, 98:151–161, 1995.
- [90] M. Batiste-Alentorn, N. Xamena, and R. Marcos. Genotoxic evaluation of ten carcinogens in the drosophila melangaster wing spot test. *Experientia*, 51:73–76, 1995.
- [91] Sigma-Aldrich: Material Safety Data Sheet. (Web-page) <http://www.sigma-aldrich.com>, 1999.
- [92] Mallinckrodt J.T. Baker: Material Safety Data Sheet. (Web-page) http://www.jtbaker.com/msds_desc.htm, 1997.

- [93] P. Bosch, J. Serrano, J.L. Mateo, P. Calle, and C. Sieiro. Kinetic investigations on the photopolymerization of di- and tetrafunctional (meth)acrylic monomers in polymeric matrices. esr and calorimetric studies. 1. reactions under irradiation. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 36:2775–2783, 1998.
- [94] H. Tobita and A.E. Hamielec. Control of network structure in free-radical crosslinking copolymerization. *Polymer*, 33:3647–3657, 1992.
- [95] H. Tobita and A.E. Hamielec. Crosslinking kinetics in polyacrylamide networks. *Polymer*, 31:1546–1552, 1990.
- [96] H. Tobita and A.E. Hamielec. Kinetics of free-radical copolymerization: the pseudo-kinetic rate constant method. *Polymer*, 32:2641–2647, 1991.
- [97] A.V. Chernyshev, A.E. Soini, I.V. Surovtsev, V.P. Maltsev, and Soini E. A mathematical model of dispersion radical polymerization kinetics. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, 35:1799–1807, 1997.
- [98] M.S. Panajkar, A. A. Majmudar, and C. Gopinathan. Radiation induced polymerisation of n,n'-methylenebisacrylamide in aqueous solution. *Journal of Macromolecular Science, Pure and Applied Chemistry*, A34:2423–2433, 1997.
- [99] N. Yang. Fundamentals of a sensitive encoding system for 3-dimensional radiation profiles - vinylpolymerization in aqueous medium. In *Proceedings of the first International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry*, pages 19–29, Lexington, Kentucky, 1999.
- [100] J. Simpson and H. Carr. Diffusion and nuclear spin relaxation in water. *Physical Review*, 111:1201, 1958.
- [101] M.J. Maryanski, P. Eastman, G.S. Ibbott, R.J. Schulz, and J.C. Gore. Effects of crosslinking and temperature on the dose response of a BANG polymer gel dosimeter. *Physics in Medicine and Biology*, 42:303–311, 1997.
- [102] C. Audet. *NMR-Dose Response Studies of the Gels Used for 3-D Radiation Dosimetry by Magnetic Resonance Imaging*. PhD thesis, McGill University, Montréal, 1995.

- [103] C. Gelfi and P.C. Righetti. Polymerization kinetics of polyacrylamide gels: I. effect of different cross-linkers. *Electrophoresis*, 2:213–219, 1981.
- [104] C. Gelfi and P.C. Righetti. Polymerization kinetics of polyacrylamide gels: II. effect of temperature. *Electrophoresis*, 2:220–228, 1981.
- [105] A.R. Mackie, A.P. Gunning, M.J. Ridout, and V.J. Morris. Gelation of gelatin: observation in the bulk and at the air-water interface. *Biopolymers*, 46:245–252, 1998.
- [106] R. Bozena. A percolation approach to dye fluorescence quenching during the gelation process. *Journal of Physics B: Atomic and Molecular Optical Physics*, 32:3463–3468, 1999.
- [107] H.B. Bohidar, S.S. Jena, S. Maity, and A. Saxena. Dielectric behaviour of gelatin solutions and gels. *Colloid Polymer Science*, 276:81–86, 1998.
- [108] J. Maquet, H. Théveneau, M. Djabourov, J. Leblond, and P. Papon. State of water in gelatin solutions and gels: An ^1H N.M.R. investigation. *Polymer*, 27:1103–1110, 1986.
- [109] J.R. Gillmor, R.W. Connelly, R.H. Colby, and J.S. Tan. Effect of poly(styrene sulfonate) on thermoreversible gelation of gelatin. *Journal of Polymer Science: Part B: Polymer Physics*, 37:2287–2295, 1999.
- [110] Daoud M. Polymerization and aggregation during gelation. In G.R. Freeman, editor, *Kinetics of Nonhomogeneous Processes*, chapter 12. Wiley & Sons, New York, 1987.
- [111] E. Del Gado, L. Arcangelis, and A. Coniglio. A percolation dynamic approach to the sol-gel transition. *Journal of Physics A: Mathematics General*, 31:1901–1910, 1998.
- [112] Inc. Mallinckrodt Baker. Material safety data sheet: Sodium azide. Mallinckrodt J.T. Baker MSDS (Web-page) [http : //www.jtbaker.com/msds/s2906.htm](http://www.jtbaker.com/msds/s2906.htm).
- [113] A. Fransson, A. Ericsson, and G.O. Sperber. MRI measurements of the dependence on T1 of the echo amplitudes using a multiple spin-echo scheme. *Magnetic Resonance Imaging*, 11:1185–1192, 1993.

- [114] A. Fransson, A. Ericsson, B. Jung, and G.O. Sperber. Properties of the phase-alternating phase-shift (PHAPS) multiple spin-echo protocol in MRI: A study of the effects of imperfect RF pulses. *Magnetic Resonance Imaging*, 11:771–784, 1993.
- [115] A. Fransson. *Analysis of relaxation time measurements with spin-echo Magnetic Resonance Imaging*. PhD thesis, University of Stockholm, 1992.
- [116] P.R. Locher. Computer simulation of selective excitation in n.m.r. imaging. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, B289:537–542, 1980.
- [117] Yuan Chu, G.T. Gullberg, and D.L. Parker. The solution of bloch equations for flowing spins during a selective pulse using a finite difference method. *Medical Physics*, 16:914–921, 1987.
- [118] J.S. Petersson, J.-O. Christoffersson, and K. Golman. MRI simulation using the k-space formalism. *Magnetic Resonance Imaging*, 11:557–568, 1993.
- [119] A.R. Brenner, J. Kürsch, and T.G. Noll. Distributed large-scale simulation of magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 5:129–138, 1997.
- [120] L. Kaufman, D.M. Kramer, L. Crooks, and D. Ortendahl. Measuring signal-to-noise ratios in MR imaging. *Radiology*, 173:265–267, 1989.
- [121] E. Krestel. *Imaging systems for medical diagnostics*. Siemens Aktiengesellschaft, Berlin and Munich, 1990.
- [122] O. Ocaly and E. Atalar. Ultimate intrinsic signal-to-noise ratio in MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39:462–473, 1998.
- [123] D.I. Hoult and R.E. Richards. The signal-to-noise ratio of the nuclear magnetic resonance experiment. *Journal of Magnetic Resonance*, 24:71–85, 1976.
- [124] D.I. Hoult and P.C. Lauterbur. The sensitivity of the zeugmatographic experiment involving human samples. *Journal of Magnetic Resonance*, 34:425–433, 1979.
- [125] H. Gudbjartsson and S. Patz. The rician distribution of noisy MRI data. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34:910–914, 1995.

- [126] R.M. Henkelman. Measurement of signal intensities in the presence of noise in MR images. *Medical Physics*, 12:232–233, 1985.
- [127] A.J. Miller and P.M. Joseph. The use of power images to perform quantitative analysis on low SNR MR images. *Magnetic Resonance Imaging*, 11:1051–1056, 1993.
- [128] W.A. Edelstein, P.A. Bottomley, and L.M. Pfeifer. A signal-to-noise calibration procedure for NMR imaging systems. *Medical Physics*, 11:180–185, 1984.
- [129] G. McGibney and M.R. Smith. An unbiased sn ratio measure for magnetic resonance images. *Medical Physics*, 20:1077–1078, 1993.
- [130] R. Price, L. Axel, T. Morgan, R. Newman, W. Perman, N. Schneiders, N. Selikson, M. Wood, and S. Thomas. Quality assurance methods and phantoms for magnetic resonance imaging: report of AAPM nuclear magnetic resonance task group nr. 1^a. *Medical Physics*, 17:287–295, 1990.
- [131] B.W. Murphy, P.L. Carson, J.H. Ellis, Y.T. Zhang, R.J. Hyde, and T.L. Chenevert. Signal-to-noise measures for magnetic resonance imagers. *Magnetic Resonance Imaging*, 11:425–428, 1993.
- [132] R.M. Sano. *NEMA standards: Performance standards for clinical magnetic resonance systems*, pages 185–189. R.L. Dixon, 1988.
- [133] A. Edwards. The history of likelihood. *International Statistics Review*, 42:9–15, 1974.
- [134] M. Priestley. *Spectral Analysis and Time Series*. Academic Press, London, 1981.
- [135] M. Oldham, M. McJury, I.B. Baustert, S. Webb, and M.O. Leach. Improving calibration accuracy in gel dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 43:2709–2720, 1998.
- [136] R.A. Lerski and J.D. De Certaines. Performance assessment and quality control in MRI eurospin test objects and protocols. *Magnetic Resonance Imaging*, 11:817–833, 1993.
- [137] F.J. Prott, U. Haverkamp, N. Willich, A. Resch, U. Stöber, and R. Pötter. Comparison of imaging accuracy at different MRI units based on phantom measurements. *Radiotherapy and Oncology*, 37:221–224, 1995.

- [138] J. Michiels, H. Bosmans, Pelgrims P., D. Vandermeulen, J. Gybels, Marchal G., and P. Suetens. On the problem of geometric distortion in magnetic resonance images for stereotactic neurosurgery. *Magnetic Resonance Imaging*, 12:749–765, 1994.
- [139] L.R. Schad, H. Ehrlicke, B Wowra, G. Layer, R. Engenhart, H. Kauczor, H. Zabel, G. Brix, and W.J. Lorenz. Correction of spatial distortion in magnetic resonance angiography for radiosurgical treatment planning of cerebral arteriovenous malformations. *Magnetic Resonance Imaging*, 10:609–621, 1992.
- [140] M.A. Moerland, R. Beersma, R. Bhagwandien, H.K. Wijrdeman, and C.J.G. Bakker. Analysis and correction of geometric distortions in 1.5 T magnetic resonance images for use in radiotherapy treatment planning. *Physics in Medicine and Biology*, 40:1651–1664, 1995.
- [141] R.M. Henkelman and M.J. Bronskill. Artifacts in magnetic resonance imaging. *Reviews of Magnetic Resonance in Medicine*, 2:1–126, 1987.
- [142] P. Jehenson, M. Westphal, and N. Schuff. Analytical method for the compensation of eddy-current effects induced by pulsed magnetic field gradients in NMR systems. *Journal of Magnetic Resonance*, 90:264–278, 1990.
- [143] C.B. Ahn and Z.H. Cho. Analysis of the eddy-current induced artefacts and the temporal compensation in NMRI. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 10:47–51, 1991.
- [144] R.E. Wysong and I.J. Low. A simple method of measuring gradient induced eddy currents to set compensation networks. *Journal of Magnetic Resonance*, 90:52–70, 1990.
- [145] C.B. Ahn. Analysis of eddy currents in nuclear magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 17:149–163, 1991.
- [146] Q. Liu, D.G. Hughes, and Allen P.S. Quantitative characterization of the eddy current fields in a 40-cm bore superconducting magnet. *Magnetic Resonance in Medicine*, 31:73–76, 1994.
- [147] Ch. Boesch, R. Gruetter, and E. Martin. Temporal and spatial analysis of fields generated by eddy current in superconducting magnets: Optimization of corrections and quantitative characterization of magnet/gradient systems. *Magnetic Resonance in Medicine*, 20:268–284, 1991.

- [148] S. Robertson, D.G. Hughes, Q. Liu, and P.S. Allen. Analysis of the temporal and spatial dependence of the eddy current fields in a 40-cm bore magnet. *Magnetic Resonance in Medicine*, 25:158–166, 1992.
- [149] J.J. Van Vaals and A.H. Bergman. Optimization of eddy-current compensation. *Journal of Magnetic Resonance*, 90:52–70, 1990.
- [150] H.M. Gach, I.J. Lowe, D.P. Madio, A. Caprihan, S.A. Altobelli, D.O. Kuethe, and E. Fukushima. A programmable pre-emphasis system. *Magnetic Resonance in Medicine*, 40:427–431, 1998.
- [151] J.F. Schenk. The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds. *Medical Physics*, 23:815–850, 1996.
- [152] R. Bhagwandien, R. Van Ee, R. Beersma, C.J.G. Bakker, M.A. Moerland, and J.J.W. Lagendijk. Numerical analysis of the magnetic field for arbitrary magnetic susceptibility distributions in 2D. *Magnetic Resonance Imaging*, 10:299–313, 1994.
- [153] C.J.G. Bakker, R. Bhagwandien, M.A. Moerland, and M. Fuderer. Susceptibility artifacts in 2D-FT spin-echo and gradient-echo imaging: The cylinder model revisited. *Magnetic Resonance Imaging*, 11:539–548, 1993.
- [154] R. Bhagwandien, M.A. Moerland, C.J.G. Bakker, R. Beersma, and J.J.W. Lagendijk. Numerical analysis of the magnetic field for arbitrary magnetic susceptibility distributions in 3D. *Magnetic Resonance Imaging*, 12:101–107, 1994.
- [155] S. Li, G.D. Williams, and T.A. Frisk. A computer simulation of the static magnetic field distribution in the human head. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34:268–275, 1995.
- [156] S. Li, B.J. Dardzinski, C.M. Collins, Q.X. Yan, and M.B. Smith. Three-dimensional mapping of the static magnetic field inside the human head. *Magnetic Resonance in Medicine*, 36:705–714, 1996.
- [157] Z.H. Cho, D.J. Kim, and Y.K. Kim. Total inhomogeneity correction including chemical shifts and susceptibility by view angle tilting. *Medical Physics*, 15:7–11, 1988.

- [158] H.W. Park, Y.M. Ro, and Z.H. Cho. Measurement of the magnetic susceptibility effect in high-field NMR imaging. *Physics in Medicine and Biology*, 33:339–349, 1988.
- [159] Z.H. Cho, D.J. Kim, and Y.K. Kim. Chemical-shift artifact correction scheme using echo-time encoding technique. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2:253–261, 1985.
- [160] H.W. Park and Z.H. Cho. High-resolution human in vivo spectroscopic imaging using echo-time encoding technique. *Magnetic Resonance in Medicine*, 3:448–453, 1986.
- [161] R. Kaiser, E. Bartholdi, and Ernst R.R. Diffusion and field-gradient effects in NMR Fourier spectroscopy. *The Journal of Chemical Physics*, 60:2966–2979, 1974.
- [162] A.P. Crawley and R.M. Henkelman. Errors in T2 estimation using multislice multiple-echo imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 4:34–47, 1987.
- [163] R. Graumann, A. Oppelt, and E. Stetter. Multiple-spin-echo imaging with a 2D Fourier method. *Magnetic Resonance in Medicine*, 3:707–721, 1986.
- [164] M. Kim and L. Soonchil. Spin echoes after arbitrary n pulses. *Journal of Magnetic Resonance*, 125:114–119, 1997.
- [165] S. Meiboom and D. Gill. Modified spin-echo method for measuring nuclear relaxation times. *Review of Scientific Instruments*, 29:688–691, 1958.
- [166] A.A. Maudsley. Modified carr-purcell-meiboom-gill sequence for NMR Fourier imaging applications. *Journal of Magnetic Resonance*, 69:488–491, 1986.
- [167] T. Gullion, D.B. Baker, and M.S. Conradi. New compensated carr-purcell sequences. *Journal of Magnetic Resonance*, 89:479–484, 1990.
- [168] A.J. Shaka, S.P. Rucker, and A. Pines. Iterative carr-purcell trains. *Journal of Magnetic Resonance*, 77:606–611, 1988.
- [169] Y. Zur and S. Stokar. A phase-cycling technique for canceling spurious echoes in NMR imaging. *Journal of Magnetic Resonance*, 71:203–220, 1987.

- [170] R. Tycko, H.M. Cho, E. Schneider, and A. Pines. Composite pulses without phase distortion. *Journal of Magnetic Resonance*, 61:90–101, 1985.
- [171] W.D. Foltz, J.A. Stainsby, and G.A. Wright. Accurate T2 measurements with composite refocussing pulses. In *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance Ninth Meeting*, page 1563, New York, 1996.
- [172] C.F.M. Williams, T.W. Redpath, and Smith. The influence of stimulated echoes on contrast in fast spin-echo imaging. *Magnetic Resonance Imaging*, 14:419–428, 1996.
- [173] R.V. Mulkern, S.T.S. Wong, P. Jakab, A.R. Bleier, T. Sandor, and F.A. Jolesz. CPMG imaging sequences for high field in vivo transverse relaxation studies. *Magnetic Resonance in Medicine*, 16:67–79, 1990.
- [174] G.O. Sperber, A. Ericsson, A. Hemmingsson, B. Jung, and K.A. Thomas. Improved formulae for signal amplitudes in repeated NMR sequences: Applications in NMR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 3:685–698, 1986.
- [175] T. Carsten, K.E. Jensen, M. Jensen, E.R. Olsen, and O. Henriksen. MR pulse sequences for selective relaxation time measurements: A phantom study. *Magnetic Resonance Imaging*, 8:43–50, 1990.
- [176] A. Fransson, A. Ericsson, and G.O. Sperber. Dependence on T1 of the echo amplitudes from multiple spin-echo sequences with equidistant echoes: simulation studies. *Magnetic Resonance Imaging*, 11:197–205, 1993.
- [177] R.V. Mulkern, S.T.S. Wong, P. Jakab, T. Sandor, and F.A. Jolesz. Influence of T1 and slice selection on T2 measurements made from 128 echo CPMG imaging sequences. In *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance Ninth Meeting*, page 598, New York, 1990.
- [178] M. Chui, D. Blakesley, and S. Mohapatra. Test method for MR image slice profile. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 9:1150–1152, 1985.
- [179] C.W. Coffey, R. Taylor, and G. Umstead. A slice geometry phantom for cross sectional tomographic images. *Medical Physics*, 16:273–278, 1989.

- [180] R.A. Lerski and J.D. De Certaines. II. performance assessment and quality control in MRI by eurospin test objects and protocols. *Magnetic Resonance Imaging*, 11:817–833, 1993.
- [181] R.A. Lerski. Iii. trial of modifications to eurospin MRI test objects. *Magnetic Resonance Imaging*, 11:835–839, 1993.
- [182] D.W. McRobbie, R.A. Lerski, K. Straughan, P. Quilter, and J.S. Orr. Investigation of slice characteristics in nuclear magnetic resonance imaging. *Physics in Medicine and Biology*, 31:613–626, 1986.
- [183] R.R. Price, L. Axel, T. Morgan, and R. Newman. Quality assurance methods and phantoms for MR. report of aapm NMR Task Group no. 1. *Medical Physics*, 17:287–295, 1990.
- [184] M. Selikson and T. Fearon. Averaging error in NMR slice profile. *Magnetic Resonance in Medicine*, 7:280–284, 1988.
- [185] I.R. Young, D.J. Bryant, and J.A. Payne. Variations in slice shape and absorption as artifacts in the determination of tissue parameters in NMR imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2:355–389, 1985.
- [186] D.W. McRobbie, R.A. Lerski, and K. Straughan. Slice profile effects and their calibration and correction in quantitative NMR imaging. *Physics in Medicine and Biology*, 32:971–983, 1987.
- [187] P. Devoulon, L. Emsley, P. Weber, R. Meuli, M. Decorps, and G. Bodenhausen. Methods for reconstructing phase sensitive slice profiles in magnetic resonance imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 31:178–183, 1994.
- [188] S.T.S. Wong and M.S. Roos. Effects of slice selection and diffusion on T2 measurements. *Magnetic Resonance in Medicine*, 5:358–365, 1987.
- [189] F. Chan, J. Pauly, and A. Macovski. Effects of RF amplifier distortion on selective excitation and their correction by prewarping. *Magnetic Resonance in Medicine*, 23:224–238, 1992.
- [190] J. Slotboom, J.H.N. Creyghton, D. Korbee, A.F. Mehlkopf, and W.M.M. Bovée. Spatially selective RF pulses and the effects of digitization on their performance. *Magnetic Resonance in Medicine*, 30:732–740, 1993.

- [191] P.A. Bottomley and E.R. Andrew. RF magnetic field penetration, phase shift and power dissipation in biological tissue: Implications for NMR imaging. *Physics in Medicine and Biology*, 23:630–643, 1978.
- [192] G.C. Scott, M.L.G. Joy, R.L. Armstrong, and R.M. Henkelman. RF current density imaging in homogeneous media. *Magnetic Resonance in Medicine*, 28:186–201, 1992.
- [193] C.M. Collins, S. Li, Q.X. Yang, and M.B. Smith. A method for accurate calculation of B1 fields in three dimensions. effects of shield geometry on field strength and homogeneity in the birdcage coil. *Journal of Magnetic Resonance*, 125:233–241, 1997.
- [194] T.K.F. Foo, C.E. Hayes, and Y-W. Kang. An analytical model for the design of RF resonators for MR body imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, 21:165–177, 1991.
- [195] S. Li, Q.X. Yang, and M.B. Smith. RF coil optimization: Evaluation of B1 field homogeneity using field histograms and finite element calculations. *Magnetic Resonance Imaging*, 12:1079–1087, 1994.
- [196] J.C. Maxwell. *A Treatise on Electricity and Magnetism*, chapter III. On the induction of electric currents, pages 528–545. Dover Publications, Inc., New York, 1891.
- [197] V.D. Barger and M.G. Olsson. *Classical Electricity and Magnetism: A contemporary perspective*, chapter 10-6. Antenna design, pages 448–455. Allyn and Bacon, Inc., Massachusetts, 1987.
- [198] P.A. Bottomley and W.A. Edelstein. Power deposition in whole-body NMR imaging. *Medical Physics*, 8:510–512, 1981.
- [199] P. Röschmann. Radiofrequency penetration and absorption in the human body: Limitations to high-field whole-body nuclear magnetic resonance imaging. *Medical Physics*, 14:922–931, 1987.
- [200] F.G. Shellock, D.J. Schaefer, and J.V. Crues. Alterations in body and skin temperatures caused by magnetic resonance imaging: Is the recommended exposure for radiofrequency radiation too conservative? *The British Journal of Radiology*, 62:904–909, 1989.
- [201] R. Buchli, M. Saner, D. Meier, E.B. Boskamp, and P. Boesiger. Increased RF power absorption in MR imaging due to RF coupling be-

- tween body coil and surface coil. *Magnetic Resonance in Medicine*, 9:105–112, 1989.
- [202] D. Simunić, P. Wach, W. Renhart, and R. Stollberger. Spatial distribution of high-frequency electromagnetic energy in human head during mri: Numerical results and measurements. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 43:88–94, 1996.
- [203] C. De Wagter. *Elektromagnetische en Thermische Computermodellen; Toepassingen in de Simulatie en Applicatie van Klinische Hyperthermie*. PhD thesis, Universiteit van Gent, 1986.
- [204] J. De Poorter. *Niet-invasieve thermometrie in biologische weefsels met behulp van magnetische resonantie*. PhD thesis, Universiteit van Gent, 1996.
- [205] N.W. Lutz, A.C. Kuesel, and W.E. Hull. A ^1H -NMR method for determining temperature in cell culture perfusion systems. *Magnetic Resonance in Medicine*, 29:113–118, 1993.
- [206] Y. Ishihara, A. Calderon, H. Watanabe, K. Mori, K. Okamoto, Y. Suzuki, K. Sato, K. Kuroda, N. Nakagawa, and S. Tsutsumi. A precise and fast temperature mapping method using water proton chemical shift. In *Works in Progress: Society of Magnetic Resonance in Medicine: 11th Annual Scientific Meeting*, page 4803, Berlin, 1992.
- [207] J. De Poorter, C. De Wagter, Y. De Deene, C. Thomsen, F. Stahlberg, and E. Achten. The proton-resonance-frequency method compared with molecular diffusion for quantitative measurement of two-dimensional time dependent temperature distributions in a phantom. *Journal of Magnetic Resonance, Series B*, 103:234–241, 1994.
- [208] J. De Poorter, C. De Wagter, Y. De Deene, C. Thomsen, F. Stahlberg, and E. Achten. Noninvasive MRI thermometry with the proton resonance frequency method: In vivo results in human muscle. *Magnetic Resonance in Medicine*, 33:74–81, 1995.
- [209] A.J. Swallow. *Radiation chemistry*. Longman Group Limited, London, 1973.
- [210] E.R. Epp, M.N. Loughheed, and J.W. McKay. Ionization build-up in upper respiratory air passages during teletherapy with Cobalt-60 radiation. *British Journal of Radiology*, 31:361–367, 1958.

- [211] W.K. Kan, P.M. Wu, H.T. Leung, T.C. Lo, C.W. Chung, D.L.W. Kwong, and S.T. Sham. The effect of the nasopharyngeal air cavity on x-ray interface doses. *Physics in Medicine and Biology*, 43:529–537, 1998.
- [212] T.K. Haider and E.E. El-Khatib. Differential scatter integration in regions of electronic non-equilibrium. *Physics in Medicine and Biology*, 40:31–43, 1995.
- [213] K. De Vlamynck, C. De Wagter, and W. De Neve. Diamond detector measurements near simulated air channels for narrow photon beams. *Radiotherapy and Oncology*, 53:155–159, 1999.
- [214] M. Bengtsson, T. Furre, J. Rodal, A. Skretting, and D.R. Olsen. Measurement of dynamic wedge angles and beam profiles by means of MRI ferrous sulphate gel dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 41:269–277, 1996.
- [215] S.A. Johansson, P. Magnusson, A. Fransson, and L.E. Olsson. Dosimeter gel and MR imaging for verification of calculated dose distributions in clinical radiation therapy. *Acta Oncologica*, 36:283–290, 1997.
- [216] S.A.B. Johansson, P. Magnusson, A. Fransson, L.E. Olsson, A. Montelius, O. Holmberg, P. Andreo, and S. Mattson. Improvements in absorbed dose measurements for external radiation therapy using ferrous dosimeter gel and MR imaging (FeMRI). *Physics in Medicine and Biology*, 43:261–276, 1998.
- [217] G.S. Ibbott, M.J. Maryanski, P. Eastman, S.D. Holcomb, Y. Zhang, R.G. Avison, M. Sanders, and J.C. Gore. Three-dimensional visualization and measurement of conformal dose distributions using magnetic resonance imaging of BANG polymer gel dosimeters. *International Journal on Radiation Oncology, Biology, Physics*, 38:1097–1103, 1997.
- [218] S.L. Meeks, F.J. Bova, M.J. Maryanski, L.A. Kendrick, M.K. Ranade, J.M. Buatti, and W.A. Friedman. Image registration of BANG gel dose maps for quantitative dosimetry verification. *International Journal on Radiation Oncology, Biology, Physics*, 43:1135–1141, 1999.
- [219] Y. De Deene. Experimentele verificatie van de dosisverdeling bij hoge-precisie radiotherapie. Master's thesis, Universiteit Gent, 1996.

- [220] G.W. Sherouse and E.L. Chaney. The portable virtual simulator. *International Journal on Oncology, Biology and Physics*, 21:475–482, 1991.
- [221] M. van Herk and H.M. Kooy. Automatic three-dimensional correlation of CT-CT CT-MRI and CT-SPECT using chamfer matching. *Medical Physics*, 21:1163–1178, 1994.
- [222] E.C. McCullough and T.W. Holmes. Acceptance testing computerized radiation therapy treatment planning systems: direct utilization of CT scan data. *Medical Physics*, 12:237–242, 1985.
- [223] S.G. Prasad, K. Parthasaradhi, and W.D. Bloomer. Effective atomic numbers of composite materials for total and partial interaction processes for photons, electrons, and protons. *Medical Physics*, 24:883–885, 1997.
- [224] B. Mersseman and C. De Wagter. Characteristics of a commercially available film digitizer and their significance for film dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 43:1803–1812, 1998.
- [225] E. Pappas, T. Maris, A. Angelopoulos, M. Papparigopoulou, L. Sakelliou, P. Sandilos, S. Voyiatzi, and L. Vlachos. A new polymer gel for magnetic resonance imaging (MRI) radiation dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 44:2677–2684, 1999.
- [226] C. Baldock, L. Rintou, S.F. Keevil, J.M. Pope, and G.A. George. Fourier transform raman spectroscopy of polyacrylamide gels (PAGs) for radiation dosimetry. *Physics in Medicine and Biology*, 43:3617–3627, 1998.
- [227] B.A. Prause, J.A. Glazier, S.J. Gravina, and C.D. Montemagno. Three-dimensional magnetic resonance imaging of a liquid foam. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 7:L511–L516, 1995.
- [228] J. Wansapura and S.K. Holland. A model which predicts NMR line shape for protons diffusing in susceptibility induced field gradients: Simulations and measurements. In *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance Seventh Scientific Meeting*, page 655, Philadelphia, USA, 1999.
- [229] V.G. Kiselev and D.S. Novikov. Analytical model of susceptibility induced MR signal dephasing by small spherical particles. In *Proceed-*

ings of the Society of Magnetic Resonance Seventh Scientific Meeting, page 657, Philadelphia, USA, 1999.

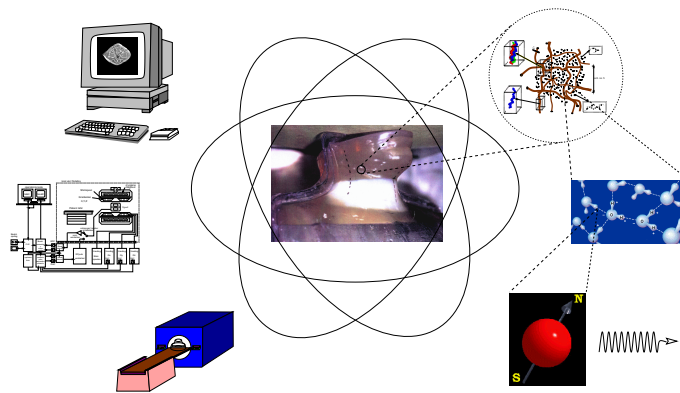
- [230] D.A. Yablonskiy. Quantitation of intrinsic magnetic susceptibility-related effects in a tissue matrix. phantom study. *Magnetic Resonance in Medicine*, 39:417–428, 1998.
- [231] J. Zhong and J.C. Gore. Studies of restricted diffusion in heterogeneous media containing variations in susceptibility. *Magnetic Resonance in Medicine*, 19:276–284, 1991.
- [232] P. Bendel. Spin-echo attenuation by diffusion in nonuniform field gradients. *Journal of Magnetic Resonance*, 19:509–515, 1990.
- [233] M. Kveder, I. Zupancic, G. Lahajnar, R. Blinc, D. Suput, D.C. Ailion, K. Ganesan, and C. Goodrich. Water proton NMR relaxation mechanisms in lung tissue. *Magnetic Resonance in Medicine*, 7:432–441, 1988.
- [234] R.L. Kleinberg and M.A. Horsfield. Transverse relaxation processes in porous sedimentary rock. *Journal of Magnetic Resonance*, 88:9–19, 1990.
- [235] J.H. Jensen and R. Chandra. Transverse relaxation time field dependence for tissues with microscopic magnetic susceptibility variations. In *Proceedings of the Society of Magnetic Resonance Seventh Scientific Meeting*, page 656, Philadelphia, USA, 1999.
- [236] J.C. Gore, M. Ranade, M.J. Maryanski, and R.J. Schulz. Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: I. development of an optical scanner. *Physics in Medicine and Biology*, 41:2695–2704, 1996.
- [237] M.J. Maryanski, Y.Z. Zastavker, and J.C. Gore. Radiation dose distributions in three dimensions from tomographic optical density scanning of polymer gels: II. optical properties of the BANG polymer gel. *Physics in Medicine and Biology*, 41:2705–2717, 1996.

Universiteit Gent
Faculteit Geneeskunde



Verificatie van de dosisverdeling bij hogeprecisie-radiotherapie met behulp van NMR-geldosimetrie

Deel II: Publicaties



door
Yves De Deene

Promotor: Prof. Dr. ir. C. De Wagter
Co-Promotor: Dr. E. Achten

Proefschrift ingediend tot het behalen van
de graad van Doctor in de Medische Wetenschappen

Gent 2000

Deel II
Publicaties

Publicaties:

1. "Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer", Y. De Deene, C. De Wagter, B. Van Duyse, S. Derycke, W. De Neve and E. Achten, *Radiotherapy and Oncology* **48**: 283-291, 1998.
2. "An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter", Y. De Deene, P. Hanselaer, C. De Wagter and E. Achten, *Physics in Medicine and Biology* **45**: 859-878, 2000.
3. "Gel Dosimetry in Conformal Radiotherapy: Validation, Optimization and MR Artifacts", Y. De Deene and C. De Wagter, *1st International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry*, Lexington, Kentucky, 75-89, 1999.
4. "Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry", Y. De Deene, R. Van de Walle, E. Achten and C. De Wagter, *Signal Processing* **70**: 85-101, 1998.
5. "Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: I. Analysis and compensation of eddy currents", Y. De Deene, C. De Wagter, W. De Neve and E. Achten, *Physics in Medicine and Biology* **45**: 1807-1823, 2000.
6. "Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: II. Analysis of B1 field inhomogeneity", Y. De Deene, C. De Wagter, W. De Neve and E. Achten, *Physics in Medicine and Biology* **45**: 1825-1839, 2000.
7. "Validation of MR-Based Polymer Gel Dosimetry as a Preclinical Three-Dimensional Verification Tool in Conformal Radiotherapy", Y. De Deene, C. De Wagter, B. Van Duyse, S. Derycke, B. Mersseman, W. De Gerssem, T. Voet, E. Achten and W. De Neve, *Magnetic Resonance in Medicine* **43**: 116-125, 2000.

Publicatie 1

Three-dimensional dosimetry using polymer gel and magnetic resonance imaging applied to the verification of conformal radiation therapy in head-and-neck cancer

Y. De Deene, C. De Wagter, B. Van Duyse, S. Derycke, W. De Neve, E. Achten

Verschenen in het tijdschrift:

Radiotherapy and Oncology **48**: 283-291, 1998.

Achtergrond en Opzet: Het was onze bedoeling om de aanwendingsmogelijkheden van NMR-gebaseerde BANG-geldosimetrie als drie-dimensionale dosimetrie-techniek in conforme radiotherapie na te gaan.

Materialen en Methodes: De BANG-gel samengesteld uit gelatine, water en comonomeren werd in een cilindrisch recipiënt gegoten en gevalideerd voor de bestraling met een enkelvoudige canonische bundel. Vervolgens, werd BANG-gel in een mal gegoten die de vorm aanneemt van een menselijke hals. Dit gelfantoom werd onderworpen aan een conforme radiotherapie behandeling en de dosisverdeling werd vergeleken met deze bekomen via computerplanning. De R2-beelden werden bij middel van kalibratie omgezet tot dosisverdelingen. De dosisbeelden werden tevens vergeleken met dosisverdelingen bekomen bij middel van radiografische film.

Resultaten: De bij-middel-van-gel-gemeten dosisprofielen van standaardbundels waren in overeenstemming met profielen gemeten b.m.v. diamantdetectoren binnen een 3% RMSD tolerantie. Bij de conforme behandeling, werd in de verschilbeelden van gelgemeten en filmgemeten dosisverdelingen een ruiscomponent en meer systematische afwijkingen met inbegrip van structurele of ruimtetelecoherente patronen teruggevonden. De gemiddeld absolute waarde van de afwijkingen bedroeg 8%. Een aantal mogelijke redenen voor deze afwijkingen worden besproken.

Conclusie: Polymeer-geldosimetrie gebruikmakend van magnetische-resonantie-beeldvorming is een veelbelovende methode voor dosimetrise verificatiedoeleinden in conforme radiotherapie.

Publicatie 2

An investigation of the chemical stability of a monomer/polymer gel dosimeter

Y. De Deene, P. Hanselaer, C. De Wagter, E. Achten

Verschenen in het tijdschrift:

Physics in Medicine and Biology **45**: 859-878, 2000.

De bedoeling van dit werk was om de stabiliteit van MR-gebaseerde polymeergeldosimetrie na te gaan. Heel recentelijk werden langetermijn instabiliteiten in polymeergel gerapporteerd. In deze publicatie tonen we compleet verschillende resultaten.

Twee verschillende soorten van lange-termijn instabiliteiten worden beschreven. De eerste soort heeft invloed op de richtingscoëfficiënt van de dosis-R2 curve en is te wijten aan verdergezette polymerisatie van comonomeer-polymeeraggregaten na bestraling. We stelden vast dat deze polymerisatie plaatsvond gedurende de eerste 12 uren na bestraling. De tweede soort van instabiliteit had een invloed op het intercept van de dosis-R2-curve en is gerelateerd aan het geleringsproces van gelatine. Deze laatste instabiliteit kan verschillende dagen duren maar kan beïnvloed worden door de aanwezigheid van andere chemicaliën. Er wordt aangetoond dat de temperatuurbehandeling tijdens het aanmaken van de gel de absolute R2-waarde ervan beïnvloed maar niet het tijdsverloop. Metingen van zowel de spin-spin- als de spin-rooster-relaxatiesnelheid werden gecombineerd met diffusiemetingen en optische metingen om het moleculair mechanisme die aan de oorsprong ligt van deze vorm van instabiliteit beter te begrijpen. Deze resultaten kunnen bijdragen tot de productie van stabielere monomeer-polymeergeldosimeters.

Publicatie 3

Gel Dosimetry in Conformal Radiotherapy: Validation, Optimization and MR Artifacts

Y. De Deene and C. De Wagter

Invited Lecture:

Verschenen in het tijdschrift:

1st International Workshop on Radiation Therapy Gel Dosimetry, Lexington, Kentucky, 75-89, 1999.

De beoogde meetnauwkeurigheid bij geldosimetrie voor conforme radiotherapie dosisverificatie bedraagt 3% tot 5%. Bij metingen verricht met een conventionele MR-scanner kunnen verschillende beeldvormingsartefacten die voorkomen in de T2-gewogen basisbeelden resulteren in afwijkingen in de afgeleide R2-beelden. Deze afwijkingen manifesteren zich onder de vorm van deformaties van de dosisbeelden en als fouten in de geëstimeerde dosis in elke voxel. De artefacten komen voort uit spatiale en temporele verstoringen van het magnetisch veld en spatiale afwijkingen in uitgezonden RF-signaal tijdens het scannen.

Naast deze bronnen van systematische afwijkingen is op de basisbeelden tevens stochastische ruis gesuperponeerd die voortkomt van de elektronica en van de Brownse beweging van de moleculen in het gescande object. Dientengevolge zullen ook de dosisbeelden stochastische ruis bevatten. De signaal-ruisverhouding (SNR) kan vergroot worden door het opnemen van veel beelden en uitmiddelen. Dit is echter ten koste van de meettijd. Vereenvoudigd kan men stellen dat volgende uitdrukking geldig is:

$$SNR \propto \frac{\sqrt{\text{meettijd}}}{\text{voxel resolutie}} \cdot f(\text{scanner, soortsequentie, sequentieparameters}) \quad (6.2)$$

De uiteindelijke nauwkeurigheid van de geldosimeter kan geëvalueerd worden door vergelijking van de dosisbeelden met dosisverdelingen bekomen bij middel van andere dosimetrietechnieken en computerplanning.

Publicatie 4

Mathematical analysis and experimental investigation of noise in quantitative magnetic resonance imaging applied in polymer gel dosimetry

Y. De Deene, R. Van de Walle, E. Achten, C. De Wagter

Verschenen in het tijdschrift:

Signal Processing **70**: 85-101, 1998.

In polymeer-geldosimetrie is de spin-spin-relaxatiesnelheid, $R_2 = 1/T_2$, gerelateerd aan de stralingsdosis geabsorbeerd in een gelfantoom bij bestraling met hoog-energetische bundels. In een twee-puntsmethode wordt R_2 berekend uitgaande van twee verschillend T_2 -gewogen beelden. In de meer-puntsmethode wordt R_2 berekend door de pixel-intensiteiten van een set verschillend T_2 -gewogen beelden te fitten tegen een exponentiële functie. Een analyse van de invloed van ruis op de resulterende R_2 -beelden helpt de nauwkeurigheid van de dosisverdeling substantieel te verbeteren. De relatie tussen het ruisniveau in de verschillend T_2 -gewogen beelden en het ruisniveau in het R_2 -beeld werd mathematisch bepaald. Deze relatie is afhankelijk van de actuele R_2 , de keuze van de echotijden in de sequentie en het aangewend fittingsalgoritme. Zowel een kleinste-kwadraten fit aan de semi-logaritmische T_2 -relaxatiecurve als een 'maximum-likelihood'-estimatie aan de T_2 -relaxatiecurve werden onderzocht. Dosisbeelden bekomen uit R_2 -beelden bij middel van een bijkomende kalibratie zullen gecontamineerd zijn met ruis afkomstig van het R_2 -beeld en van de waarschijnlijkheidsverdeling van de coëfficiënten van de kalibratiecurve. In deze publicatie wordt tevens een methode voorgesteld ter optimalisatie van de echotijden met betrekking tot het maximaliseren van de signaal-ruisverhouding in de resulterende R_2 -beelden en dit zowel voor beide meetmethoden als voor beide fittingsalgoritmen. De hier beschreven wiskundige beschouwingen aangaande signaal-ruisverhouding kunnen tevens aangewend worden op andere datasets die gekarakteriseerd worden door een mono-exponentieel verloop (zoals diffusiemetingen, T_1 -relaxatie,...).

Publicatie 5

Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: I. Analysis and compensation of eddy currents

Y. De Deene, C. De Wagter, W. De Neve, E. Achten

Verschenen in het tijdschrift:

Physics in Medicine and Biology **45**: 1807-1823, 2000.

In BANG-geldosimetrie is de spin-spin-relaxatiesnelheid, $R2=1/T2$, gerelateerd met de stralingsdosis die in een gelfantoom geabsorbeerd wordt. $R2$ wordt berekend door de pixel-intensiteiten te fitten over een set van verschillend T2-gewogen basisbeelden. In geldosimetrie aangewend binnen radiotherapie wordt een nauwkeurigheid van 5% in dosis en 3 mm in ruimtelijke afwijking als maximale afwijking tot streefdoel vooropgesteld. Om dit te bereiken moeten mogelijke bronnen van beeldvormingsartefacten onderzocht worden en aangepaste compensatiemethoden ontwikkeld worden.

Om een set basisbeelden te bekomen wordt een multi-echosequentie gebruikt. In een conventionele MR-scanner worden echter wervelstromen in de cryogene magneet opgewekt door het schakelen van beeldvormingsgradienten. Als deze wervelstromen gedurende het verloop van de sequentie veranderen wordt ook de magnetisatie van de magnetische spin-momenten beïnvloed. Op die manier kunnen wervelstromen een noemenswaardige invloed hebben op de $R2$ -beelden alsook op hun snedepositie.

In deze studie wordt een analyse gegeven van de wervelstromen zoals deze optreden in een multi-echosequentie. Wervelstromen werden opgemeten b.m.v. de frequentie-verschuivingsmethode opgetekend in wervelstroomveldverdelingen. De snede-verplaatsingen werden opgemeten b.m.v. een piramidaal fantoom. De $R2$ -versus-dosiscurve werd opgemeten in de drie orthogonale hoofdrichtingen van de magneet. Een richtingsafhankelijkheid van de gemeten $R2$ werd op die manier aangetoond en verklaart tegen het licht van de wervelstromen. Het opgemeten tijdsverloop van de wervelstromen werd dan gebruikt als input van computersimulaties om de effecten die deze veroorzaken te bestuderen. Een compensatiemethode voor de wervelstromen in multi-echo-T2-beeldvorming wordt besproken.

Publicatie 6

Artefacts in multi-echo T2 imaging for high-precision gel dosimetry: II. Analysis of B1 field inhomogeneity

Y. De Deene, C. De Wagter, W. De Neve, E. Achten

Verschenen in het tijdschrift:

Physics in Medicine and Biology **45**: 1825-1839, 2000.

In BANG-geldosimetrie is de spin-spin relaxatie snelheid, $R_2=1/T_2$, gerelateerd met de stralingsdosis die in een gel fantoom geabsorbeerd wordt. R_2 wordt berekend door de pixel-intensiteiten te fitten over een set van verschillend T2-gewogen basisbeelden. In geldosimetrie aangewend binnen radiotherapie wordt een nauwkeurigheid van 5% in dosis en 3 mm in ruimtelijke afwijking als maximale afwijking tot streefdoel vooropgesteld. Nochtans liggen in een conventionele MR-scanner verschillende beeldvormingsartefacten aan de grondslag van afwijkingen in de uiteindelijke dosisverdelingen. Deze afwijkingen vertonen zich ofwel als ruimtelijke vervormingen van de dosisverdelingen of als een onnauwkeurigheid van de gemeten dosis in corresponderende pixels. Onnauwkeurigheden in de dosisverdelingen worden veroorzaakt door zowel spatiale als tijdsafhankelijke afwijkingen in signaalintensiteiten tijdens het scannen.

Deze studie gaat in op de RF-veldinhomogeniteiten als oorzaak tot dosisonnauwkeurigheden. In het bijzonder wordt de invloed van RF-veldinhomogeniteiten op snedeprofielen bestudeerd. Een FLASH-sequentie wordt aangewend om het B1-veld op te meten via de effectieve fliphoek in elke pixel van het FLASH-beeld.

Zowel de experimentele bevindingen als computersimulaties tonen aan dat afwijkingen in het B1-veld aanleiding geven tot afwijkingen in R_2 in de corresponderende pixels. Dientengevolge kan de R_2 -inhomogeniteitsdistributie voorspeld worden uit de FLASH-beelden zodat dit als methode kan aangewend worden voor correctie van de R_2 -beelden.

Publicatie 7

Validation of MR-Based Polymer Gel Dosimetry as a Preclinical Three-Dimensional Verification Tool in Conformal Radiotherapy

Y. De Deene, C. De Wagter, B. Van Duyse, S. Derycke, B. Mersseman, W. De Gerssem, T. Voet, E. Achten, W. De Neve

Verschenen in het tijdschrift:

Magnetic Resonance in Medicine **43**: 116-125, 2000.

Deze studie had tot doel MR-gebaseerde polymeer-geldosimetrie als 3D-dosimetrie techniek met aanwending in conforme radiotherapie kwantitatief te evalueren. Een cilindrisch recipiënt gevuld met polymeergel werd in een water-gevuld torso-fantoom geplaatst voor de verificatie van een behandelingsplan voor de conforme bestraling van een mediastinale tumor gelokaliseerd ter hoogte van de slokdarm. Magnetische-resonantie-spin-spin-relaxatiesnelheidsbeelden werden opgemeten en na kalibratie omgezet tot dosisdistributies. De dosisbeelden werden vergeleken met dosisverdelingen opgemeten met behulp van radiografische film. De gemiddeld-kwadratische structurele afwijking bedroeg, voor de ganse dosisverdeling, minder dan 3% tussen gel en film-dosisbeelden. Het ligt in de lijn der verwachtingen dat MR-geldosimetrie een waardevol middel zal worden in de verificatie van 3D dosisverdelingen. De invloed van beeldvormingsartefacten afkomstig van wervelstromen, temperatuurdrijf tijdens het scannen, en RF-veldinhomogeniteiten werd in deze studie in rekening gebracht en geminimaliseerd.