Kontrastmöglichkeiten für die Magnetresonanztomografie der Maus im Hochfeld

Diplomarbeit

vorgelegt von

Lars Kasper

aus

Halle an der Saale

angefertigt

an der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH

am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen

vorgelegt

im Zweiten Physikalischen Institut

der Georg-August-Universität zu Göttingen

Göttingen,

im Juni 2008

Referent: Prof. Dr. Hans Christian Hofsäß

Korreferent: Prof. Dr. Jens Frahm

Danksagung

Dass diese Arbeit möglich wurde, ist das Verdienst vieler Menschen, von denen ich einige ganz besonders hervorheben und ihnen danken möchte:

Prof. Dr. Jens Frahm und Prof. Dr. Hans Christian Hofsäß, meine Betreuer an der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH und der Georg-August-Universität Göttingen, für die Eröffnung dieses spannenden Projekts, die hervorragende Betreuung und fachliche Beratung sowie Unterstützung bei der Umschiffung so mancher bürokratischer Klippen.

Dr. Susann Boretius für die unzähligen Ideen, beständig gute Laune und hochmotivierte Zusammenarbeit bis in die Nachtstunden sowie ihren respekt- und beinahe liebevollen Umgang mit unseren kleinen Nagern, ohne den ich mir Tierversuche nicht hätte vorstellen können.

Dem Tierscanner-Team Dr. Thomas Michaelis, Dr. Roland Tammer, Dr. Takashi Watanabe, Alireza Abaei und Sina Bode für die kollegiale Atmosphäre und sehr guten Arbeitsbedingungen an unseren Spektrometern.

Allen Teilnehmern der tagtäglichen Mittagsrunde im Seminarraum der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH für die nicht nur wissenschaftliche Zerstreuung und amüsanten Diskussionen während der schwierigsten Arbeitsphase des Tages.

Dipl.-Physiker Alexander Karaus und Dr. Dirk Voit darüber hinaus für ihre aufgeschlossene und aufmunternde Art, die mich nach und nach im Institut heimisch werden ließ und so manche Frustrationsphase überwinden half.

Dipl.-Chemiker Andreas Uhl für sein Vertrauen in meine Fähigkeiten und den Antrieb bei seiner Diplomarbeit, durch den auch die meine ihre Richtung gefunden hat.

Meiner Familie, d. i. meiner Mutti und meiner Tante für einen Ort, an den ich immer zurückkehren kann, die Förderung meines Studiums von Anfang an, die Mut zusprechenden Worte bei jedem Anruf und entspannenden Ferien auf See.

Ein ehrendes Angedenken möchte ich auch den wenigen Mäusen und Ratten, die im Zuge dieser Diplomarbeit leider geopfert wurden, bewahren, sowie Dutzenden weiteren, die meinetwegen mehrere Stunden anästhesiert im Scanner verbringen mussten. Was können wir über ihre Empfindungen wissen? Ich hoffe, es ging ihnen gut während der Messungen wie auch im Anschluss daran. Und ich wünsche mir, dass ihr Einsatz dadurch Würdigung findet, dass die nur mit ihrer Hilfe möglichen Forschungsergebnisse mehr als nur akademische Bedeutung besitzen werden.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis **viii**

1 Einleitung **1**

2 Grundlagen der quantitativen Magnetresonanztomografie **4**

2.1 MRT allgemein 5

2.1.1 Der Kernspin 5

2.1.2 Das Spinresonanz-Experiment 7

2.1.3 Das Messsignal: Spin- und Gradientenecho 9

2.1.3.1 Das Gradientenecho 10

2.1.3.2 Das Spinecho 11

2.1.4 Ortskodierung in 2 und 3 Dimensionen 13

2.2 Relaxationsprozesse 14

2.2.1 T_1-Relaxation 14

2.2.2 T_2-Relaxation 16

2.3 Pulssequenzen für die Bestimmung der T_1- und T_2-Karten 20

2.3.1 Generelle Konzepte 20

2.3.2 T_1-Karten 22

2.3.2.1 *Inversion Recovery*(IR)-Sequenzen 22

2.3.2.2 Die IR-FLASH-Sequenz 22

2.3.3 T_2-Karten 25

2.3.3.1 Einzel-Spinecho-Sequenzen 25
2.3.3.2 Multi-Spinecho-Sequenzen – CPMG 26
2.4 Parameterbestimmung und Kartenberechnung aus den Bilddaten 26
2.4.1 Die Methode der kleinsten Quadrate 26
2.4.2 Kritik und Alternativen 28

3 Methodenentwicklung **31**
3.1 Die segmentierte 3-D-IR-FLASH-Sequenz zur T_1-Messung 32
3.1.1 Sequenzaufbau 32
3.1.2 Berechnung der zeitlichen Signalentwicklung 33
3.1.3 Parameteroptimierung für die quantitative Bestimmung von T_1 . 37
3.1.3.1 Wahl der Auflösung und Aufnahmematrix 37
3.1.3.2 Artefaktfreiheit der Echobilder 38
3.1.3.3 Optimierung der Segmentierung und Echoanzahl . . . 38
3.1.3.4 Optimierung von *TR* 39
3.1.3.5 Optimierung des Kippwinkels 40
3.1.4 Darstellung der Ergebnisse und Diskussion 41
3.1.4.1 Quantitative Validierung *in vivo* 43
3.1.4.2 Korrektur der T_1-Werte durch vergleichende Simulation 46
3.2 Die segmentierte 3-D-IR-FLASH-Sequenz für T_1-gewichtete Aufnahmen 54
3.3 Die 3-D-CPMG-Spinecho-Sequenz zur T_2-Messung 57
3.3.1 Sequenzaufbau 57
3.3.2 Parameteroptimierung für die quantitative Bestimmung von T_2 . 58
3.3.2.1 Untersuchung der Schichtprofile und Wahl der Pulsparameter 58
3.3.2.2 Wahl von *TR* 62
3.3.2.3 Wahl der Echozeiten und Anzahl der Echos 63
3.3.2.4 Wahl des *Crusher*-Gradienten-Schemas 64
3.3.2.5 Wahl der Auflösung und Aufnahmematrix 65

3.3.3 Einsatz der RARE-Beschleunigung in der quantitativen 3-D-CPMG-Sequenz . . . 66
3.3.3.1 Simulation . . . 67
3.3.3.2 *In vivo*-Experiment . . . 68
3.3.3.3 Ausblick . . . 70
3.3.4 Darstellung der Ergebnisse und Diskussion . . . 71
3.3.4.1 Vergleich der T_2-Werte mit den Literaturdaten . . . 72
3.3.4.2 Quantitative Validierung durch vergleichende Spektroskopiemessung . . . 72

4 Relaxationskarten des Maushirns *in vivo* 77

4.1 Anatomische Grundlagen . . . 78
4.1.1 Kleinhirn . . . 78
4.1.2 Hippocampus . . . 79
4.2 Experimentelles Design . . . 80
4.2.1 MRT-Bilder . . . 80
4.2.2 Durchführung . . . 80
4.3 Analyse der T_1- und T_2-Karten . . . 81
4.3.1 Vergleich von Relaxationskarten mit T_1- und T_2-gewichteten MRT-Aufnahmen . . . 81
4.3.1.1 Quantitative Reproduzierbarkeit in ausgewählten Regionen . . . 81
4.3.1.2 Bildqualität und Detailreichtum . . . 85
4.3.2 Wiederholung der Messreihe nach Mangangabe . . . 88
4.3.2.1 Quantitative Reproduzierbarkeit in ausgewählten Regionen . . . 88
4.3.2.2 Bildqualität und Detailreichtum . . . 90
4.3.3 Protonendichte-Karten . . . 96
4.4 Kombination der Karteninformationen . . . 99
4.4.1 Gewichtete Addition der entstandenen Karten . . . 99

4.4.2 Generierte MRT-Kontraste 100

5 Zusammenfassung und Ausblick **103**

Literaturverzeichnis **107**

Abkürzungsverzeichnis

α	Kippwinkel der Hochfrequenzanregung
BW	Empfängerbandbreite bei der Datenaufnahme (*BandWidth*)
CPMG	Standard-Multi-Echo-Sequenz zur Messung der T_2-Relaxation (Carr-Purcell-Meiboom-Gill)
CSF	Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (*Cerebrospinal Fluid*)
FID	freier Induktionsabfall (*Free Induction Decay*)
FLASH	schnelle Gradientenecho-Bildgebung mit kleinen Kippwinkeln (*Fast Low-Angle Shot*)
FOV	Messfeld (*Field of View*)
GM	Graue Substanz im Gehirn (*Gray Matter*)
HF	Hochfrequenz
IR	Verfahren mit vorgeschaltetem 180°-Puls zur Magnetisierungs-Inversion (*Inversion Recovery*)
MR	Magnetresonanz
MRT	Magnetresonanztomografie
N_{echo}	Anzahl der Gradienten- bzw. Spinechos nach einer Anregung
N_{phase}	Anzahl der Phasenkodierschritte
NMR	Nuklearmagnetische Resonanz
PD	Protonendichte
ROI	Zielregion (*Region of Interest*)

SNR	Signal-Rausch-Verhältnis (*Signal-to-Noise Ratio*)
SSR	Summe der Fehlerquadrate (*Sum of Squared Residuals*)
STEAM	Sequenz mit Signalgebung durch stimulierte Echos (*Stimulated Echo Aquisition Mode*)
T_1	Spin-Gitter-Relaxationszeit
$T_1^\star$	scheinbare Spin-Gitter-Relaxationszeit
T_2	Spin-Spin-Relaxationszeit
$T_2^\star$	effektive Spin-Spin-Relaxationszeit
TE	Echozeit
TER	Zeit zwischen zwei FLASH-Anregungspulsen (*Time of Echo Repetition*)
TI	Zeit zwischen Inversionspuls und Anregungspuls (*Inversion Time*)
TR	Repetitionszeit
TTA	Gesamtdauer der Messung (*Total Acquisition Time*)
WM	Weiße Substanz im Gehirn (*White Matter*)

1 Einleitung

In den Krankenhäusern längst als diagnostisches Verfahren etabliert, kennen inzwischen vom Fußballfan (weil ein Nationalspieler sein Knie per Kernspintomografie untersuchen lassen musste) bis zum Intellektuellen (weil wieder eine neue Region im Gehirn entdeckt wurde, die auf das Hören von Beethovens Sinfonien spezialisiert ist) auch die meisten Fachfremden wenigstens eins der Kürzel MRT, NMR oder – internationaler – MRI (Magnetresonanztomografie, nukleare Magnetresonanz, *Magnetic Resonance Imaging*).

Dabei lässt sich ein klarer Trend zu immer höheren Magnetfeldstärken bei der Neubeschaffung der Geräte erkennen – den es zu hinterfragen und kritischer Prüfung zu unterziehen gilt: Für die klinische Anwendung reichen in vielen Bereichen 1,5 Tesla, auch in der Forschung und insbesondere bei der Untersuchung des Gehirns genügen 3 Tesla den meisten aktuellen Ansprüchen. In jüngster Zeit gibt es jedoch auch Versuche, MRT-Geräte mit 7 oder gar 9 Tesla für die Anwendung im Humanbereich zu etablieren, getrieben von der Hoffnung, durch höhere Signalstärke auch schärfere Bilder zu erhalten, kleinere Objekte auflösen zu können oder präzisere Aussagen zum Zusammenspiel kortikaler Regionen zu treffen.

In dieser Arbeit soll auf der einen Seite diese Hoffnung genährt werden, indem im Ultrahochfeld bei 9,4 Tesla hochaufgelöste anatomische Aufnahmen des Mäuse- und

Rattengehirns realisiert werden. Gleichzeitig stellt sie aber auch die Probleme exemplarisch dar, die höhere Feldstärken mit sich bringen.

Insbesondere umfasst dies das schwierigere Erzeugen „gewichteter Bilder“, die bei 1,5 bis 3 Tesla für den Radiologen das wichtigste Handwerkszeug in der MRT-Diagnostik bilden. Zwei Aspekte wirken sich dabei negativ aus, die die im stärkeren Magnetfeld veränderten Relaxationszeiten der Longitudinal- und Transversalmagnetisierung (T_1 bzw. T_2) betreffen: Die Longitudinalmagnetisierung erholt sich im Hirngewebe nach einer resonanten Hochfrequenzanregung gegenüber den üblichen Feldstärken von 1,5 bis 3 Tesla bei 9,4 Tesla nur halb so schnell ($T_1 \approx 2\,\mathrm{s}$ statt $1\,\mathrm{s}$). Sie ist jedoch die entscheidende Komponente, aus der das Messsignal entsteht, womit man zu längeren Pausen zwischen aufeinanderfolgenden Anregungen gezwungen ist, was seinerseits die Messdauer erhöht. Dagegen klingt die Transversalmagnetisierung bei 9,4 Tesla fast doppelt so schnell wie bei 3 Tesla ab ($T_2 \approx 40\,\mathrm{ms}$ statt $70\,\mathrm{ms}$). Sie gibt den zeitlichen Rahmen vor, in dem das erzeugte Signal abgerufen werden kann: Der Spielraum für mehrfache Messungen nach derselben Anregung schrumpft.

Aufgrund der höheren technischen Anforderungen sind darüber hinaus die Feld- und Spuleninhomogenitäten bei 9,4 Tesla stärker, was die Größe des Messfeldes (*field of view*, FOV) beschränkt. Und auch innerhalb dessen liegt eine besondere Schwierigkeit der hohen Feldstärke darin, über eine angemessene Zahl von Schichten homogene Anregungsprofile zu erzeugen: Die Wellenlängen der dazu verwendeten Hochfrequenzpulse rücken in die Größenordnung des untersuchten Objekts. Ihre Eindringtiefe wird zu klein, um mit gleicher Energie die Spins in verschiedenen Regionen anzuregen. Bei Feldstärken von um die 9 Tesla ist dies vor allem für die Anwendung am Menschen ein Problem. Das nur zentimetergroße Gehirn einer Ratte oder Maus ist hiervon noch nicht betroffen. Seine geringe Größe stellt aber zusätzliche Anforderungen an die MRT-Sequenz: So gilt es, eine adäquate räumliche Auflösung im Mikrometerbereich bei ausreichendem Signal-Rausch-Verhältnis und begrenzter Messzeit zu erreichen.

Um diesen Herausforderungen zu begegnen, werden in der vorliegenden Arbeit die Möglichkeiten der quantitativen Bildgebung bei 9,4 Tesla untersucht, die die direkte Bestimmung der T_1- und T_2-Relaxationszeiten im Hirngewebe zum Ziel hat.

Dabei wird die aufgrund des höheren T_1-Wertes längere Wartezeit zwischen den Anregungen durch die Aufnahme multipler Echobilder effektiv genutzt, die dann zur Berechnung von T_1- und T_2-Karten verwendet werden. Somit erhält man beide magnetischen Kenngrößen von Gewebestrukturen direkt und bestenfalls sogar vergleichbar zwischen Probanden oder verschiedenen Forschungseinrichtungen. Jedes der erwähnten

gewichteten Bilder, die stets eine Art Mischung von T_1- und T_2-Unterschieden zur Kontrastierung vornehmen, lässt sich zugleich aus diesen einmal gemessenen Parametern errechnen – man erhält also eine Fülle von weiter verwendbarem Bildmaterial.

Bisher existieren jedoch bemerkenswerterweise nur sehr wenige Arbeiten, die versuchen, Relaxationskarten bei diesen hohen Feldstärken im Tierexperiment zu erzeugen, (vgl. [1], [2], [3] sowie [4]). Meist begnügt man sich auch hier mit der Bestimmung von niedrig aufgelösten Karten für einzelne Schichten, um mittlere Relaxationszeiten in größeren Hirnregionen angeben zu können. Der Wert der Karten als anatomische Bilder höchsten Kontrastreichtums wird kaum genutzt oder diskutiert, auch der gemeinsame Einsatz von T_1- und T_2-Messungen in der Kombination ihrer Vorteile wird nicht verfolgt.

Die wesentlichen Ziele dieser Arbeit bestehen daher in der

1. Entwicklung einer artefaktfreien MRT-Sequenz für T_1-Messungen bei 9,4 Tesla mit hoher räumlicher Auflösung (im Bereich 100 μm) zur Erzeugung kompletter anatomischer 3-D-Datensätze des Gehirns der Maus (T_1-*Karten*).

2. Entwicklung einer artefaktfreien MRT-Sequenz für T_2-Messungen mit gleicher Auflösung zur Erzeugung von 3-D-Datensätzen, die mit den T_1-Karten verglichen werden können (T_2-*Karten*).

3. Optimierung der Berechnungsverfahren für die Relaxationskarten aus den Einzelbildern.

4. Ermittlung der Relaxationszeiten für verschiedene Hirnregionen in der Maus und Validierung der quantitativen Informationen durch den Vergleich mit der Literatur und Spektroskopiemessungen.

5. Analyse der Identifizierbarkeit unterschiedlicher Regionen im Mäusehirn mittels Relaxationskarten im Vergleich zu gewichteten Bildern und Histologie.

6. Numerische Kombination der T_1- und T_2-Karten zur Kontrastmaximierung im Hirngewebe.

Wichtigste Nebenbedingung der prinzipiellen Machbarkeit ist die Anwendung der entwickelten Verfahren für bildgebende Versuchszwecke der Neurowissenschaften: Dadurch werden der Messdauer und schließlich gesundheitlichen Belastung der Tiere enge Grenzen gesetzt. Es gilt, die Frage zu klären, ob in diesem Rahmen hochaufgelöste 3-D-Relaxationskarten bei hohen Feldstärken realisierbar sind und eine echte Alternative zu den verfügbaren T_1- und T_2-gewichteten MRT-Aufnahmen darstellen.

2

Grundlagen der quantitativen Magnetresonanztomografie

Die allgemeinen Grundlagen der Magnetresonanztomografie wurden bereits an zahlreichen anderen Stellen hervorragend und erschöpfend dargestellt, wobei als erste Berührungspunkte mit dieser Technik die Einführung von Siemens [5] und die online verfügbare interaktive Lernumgebung von Hornak [6] wärmstens empfohlen werden können.

Hier sollen deshalb diese für den unvertrauten Leser sicherlich wichtigen Erläuterungen auf ein Mindestmaß begrenzt werden. Stattdessen wird die Relaxometrie im Kontext der quantitativen MRT tiefgreifender dargestellt werden: Die Relaxometrie umfasst die Methoden zur Bestimmung der T_1- und T_2-Relaxationszeiten durch MR-Pulssequenzen. Quantitativ ist diese Form der MR-Bildgebung, da sie exakte Rückschlüsse auf physikalische oder biologische Größen zulässt – eben die (gewebe-)charakteristischen Zeitkonstanten zur Erholung der Longitudinalmagnetisierung (T_1) oder aber Dephasierung der Transversalmagnetisierung (T_2).

Daher wird den im Körpergewebe ablaufenden Relaxationsprozessen in diesem Kapitel ebenfalls Raum gegeben.

2.1 MRT allgemein

Die Kernspinresonanz wurde erstmals 1946 unabhängig von Edward Mills Purcell und Felix Bloch beschrieben, die dafür bereits 1952 mit dem Nobelpreis für Physik ausgezeichnet wurden.

Mit Hilfe weiterer bedeutender Entdeckungen, u. a. des Spinechos 1950 durch Erwin Hahn, wurde die nukleare Magnetresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie) entwickelt.

Den Einsatz als nichtinvasives Bildgebungsverfahren ebneten Paul Lauterbur und später Sir Peter Mansfield in den frühen Siebzigern durch unterschiedliche Verfahren zur Ortskodierung des NMR-Signals; der Nobelpreis für Medizin oder Physiologie folgte 30 Jahre später im Dezember 2003.

Wesentliche Bausteine der nun als Magnetresonanztomografie (MRT) bezeichneten Technik blieben über diesen Zeitraum hinweg erhalten und bilden noch heute – wenn auch in veränderter Form – die Grundlage jedes MRT-Experiments. Neben den technischen Einheiten wie dem supraleitenden Magneten, den Gradienten- und Hochfrequenzspulen gilt das insbesondere für zwei physikalische Konzepte: Das quantenmechanische Phänomen der Kernspinresonanz und die Möglichkeit, das darauf beruhende Signal mit Hilfe der *kartesischen Ortskodierung* einem Teilvolumen des untersuchten Objekts zuzuordnen. So erhält man eine räumliche Auflösung der die Spinresonanz konstituierenden Eigenschaften.

Auf beide Aspekte soll im Folgenden etwas näher eingegangen werden.

2.1.1 Der Kernspin

Ein nicht verschwindender Kernspin ist die notwendige Voraussetzung für das Phänomen der nuklearen Magnetresonanz und damit der Magnetresonanztomografie. Zahlreiche Atomkerne, z. B. ^{1}H,^{13}C, ^{31}P, besitzen diese Eigenschaft, die erst quantenmechanisch vollständig beschrieben werden kann.

Für MRT-Messungen an Organismen dient zumeist der Kernspin des Protons – als Wasserstoffkern Bestandteil aller organischen Verbindungen und damit auch des (Hirn-)Gewebes.

Der Spin kann in Analogie zum Drehimpuls in der Mechanik als vektorielle elektromagnetische Größe $\vec{s}$ verstanden werden: Ein Ensemble solcher Spins in einem äußeren

statischen Magnetfeld $\vec{B}_0$ richtet sich parallel bzw. antiparallel zu diesem aus, und der Mittelwert ist ein magnetisches Moment

$$\langle \vec{s} \rangle = \vec{M} = \begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ M_z \end{pmatrix}. \tag{2.1}$$

Betrachten wir zunächst den Mittelwert von s_z, also M_z, der auch mit $M_\parallel$ bezeichnet wird, da die z-Achse des Koordinatensystems definitionsgemäß parallel zum äußeren Magnetfeld $\vec{B}_0$ gewählt wird. Der zur Richtung von $\vec{B}_0$ parallele Spinzustand $s_\uparrow$ besitzt ein geringfügig tieferes Energieniveau als der antiparallele $s_\downarrow$, falls die Stärke B_0 des äußeren Magnetfeldes ungleich 0 ist. Diese Existenz unterschiedlicher Energieniveaus bezeichnet man als ZEEMAN-Aufspaltung des Grundzustands. Für die zugehörige Energiedifferenz gilt:

$$\Delta E = E_{s_\downarrow} - E_{s_\uparrow} = \hbar \gamma B_0 \tag{2.2}$$

mit dem kernabhängigen *gyromagnetischen Verhältnis* $\gamma = 42{,}58\,\mathrm{MHz/T}$ (für das Proton), und dem *reduzierten* PLANCK*'schen Wirkungsquantum* $\hbar = h/2\pi = 1{,}055 \cdot 10^{-34}\,\mathrm{Js}$. Die Besetzung der Energiezustände folgt einer BOLTZMANN-Verteilung, wodurch der (bei üblichen Temperaturen T) kleine Überschuss an parallelen Spins mit der Magnetfeldstärke steigt, genauer

$$\frac{N_\uparrow}{N_\downarrow} = \exp\left(\frac{\hbar \gamma B}{kT}\right). \tag{2.3}$$

Dies erklärt auch den Wunsch nach immer höheren Feldstärken, denn nur aus dem Überschuss paralleler Spins resultiert das magnetischen Moment, aus dem das Messsignal der MRT gewonnen werden kann. Somit steigt auch das Signal-Rausch-Verhältnis

$$\mathrm{SNR} = \frac{\langle M_z \rangle_{ROI}}{\sigma_{\mathrm{Rauschen}}} \tag{2.4}$$

$\langle M_z \rangle_{ROI}$: mittleres Signal (Magnetisierung) in der Zielregion (ROI)
$\sigma_{\mathrm{Rauschen}}$: Standardabweichung des Hintergrund-Signals

mit größerer Feldstärke an und zwar nach EDELSTEIN [7]

$$\mathrm{SNR} \propto \begin{cases} B_0^{7/4} & \text{für kleine, homogene Messobjekte} \quad \text{(Spulenrauschen)} \\ B_0 & \text{für inhomogene, ausgedehnte Proben} \quad \text{(Objektrauschen).} \end{cases} \tag{2.5}$$

Im Falle von *in vivo*-Aufnahmen, auch des verhältnismäßig kleinen Mäusegehirns (Abmessungen ca. $14 \times 9 \times 6\,\mathrm{mm}^3$), ist stets von der ungünstigeren direkten Proportionalität der zweiten Gleichung auszugehen.

2.1.2 Das Spinresonanz-Experiment

Das Vorhandensein von Kernspins, die parallel zum äußeren Magnetfeld ausgerichtet sind, erzeugt für sich genommen kein messbares Signal. Hierfür wird das Phänomen der Kernspinresonanz ausgenutzt.

Neben der bereits betrachteten z-Komponente des Spinensembles, $\langle s_z \rangle = M_z$, stellt man quantenmechanisch eine Verteilung der zugehörigen Transversalkomponenten fest, die die erwähnte Drehimpulsanalogie für den Kernspin rechtfertigt:

Unter der Annahme einer einfachen Wechselwirkungs-Hamiltonfunktion $H = \gamma \vec{s} \cdot \vec{B}$ zwischen dem äußerem Magnetfeld $\vec{B}$ und dem Spin $\vec{s}$ erhält man (mit einem geeigneten Normierungsfaktor A der Wellenfunktion):

$$\begin{aligned} \langle s_x \rangle_t = 0 = \langle s_y \rangle_t \text{ , jedoch} \\ \langle s_x(t) \rangle = \hbar A \cos \omega t \\ \langle s_y(t) \rangle = \hbar A \sin \omega t \ . \end{aligned} \tag{2.6}$$

Die Transversalmagnetisierung

$$\vec{M}_\perp = \vec{M}_{x,y} = \begin{pmatrix} M_x \\ M_y \\ 0 \end{pmatrix} \tag{2.7}$$

rotiert demnach in der Ebene senkrecht zum statischen Magnetfeld (s. Abb. 2.1 auf Seite 9).

Man kann dies so interpretieren, als ob das äußere Magnetfeld $\vec{B}$ eine Lorentzkraft auf das magnetische Moment der Kerne ausübt, die zu einer Drehbewegung der Magnetisierung führt.

Als erster erkannte dies Felix Bloch und beschrieb die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung in der heute als Bloch-Gleichung bezeichneten Form:

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t} \vec{M} = -\gamma \vec{B} \times \vec{M} = -\vec{\omega} \times \vec{M} \tag{2.8}$$

Die dabei erreichte Larmorfrequenz der Drehbewegung $\omega = \gamma B$ ist abhängig von der Kernart (γ – gyromagnetisches Verhältnis) und direkt proportional zum äußeren Magnetfeld. Für ein Proton bei 9,4 Tesla ergibt sich daraus eine Frequenz $f = 42{,}58\,\mathrm{MHz/T} \cdot 9{,}4\,\mathrm{T} \approx 400\,\mathrm{MHz}$.

Auch das Magnetfeld einer einfallenden elektromagnetischen Welle führt zu dieser Auslenkung des magnetischen Moments. Dies wird ausgenutzt bei der Applikation von

Hochfrequenzpulsen in der MRT, die die Magnetisierung der Wasserstoffkerne „drehen“ bzw. kippen. Um diese Wirkung besser zu verstehen, kann zunächst das stets wirkende Hauptmagnetfeld $\vec{B}_0$ aus Gleichung (2.8) entfernt werden: Das gelingt, indem man den Wechsel in ein mit $\omega_0 = \gamma B_0$ rotierendes Bezugssystem vollzieht.

Die Welle $(B_{1,x}(t)\cos\omega_0 t, B_{1,y}(t)\sin\omega_0 t, 0)^T$, die aufgrund der gleichen Kreisfrequenz resonant zu den Spins ist, kann in diesem Bezugssystem allein durch ihre Einhüllende, also die Amplitudenmodulation $\vec{B}_1(t)$ beschrieben werden. Da sie nur Komponenten senkrecht zu $\vec{B}_0$ enthält, dreht sie nach der Bloch-Gleichung die Magnetisierung um die $\vec{B}_1$-Achse.

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\vec{M} = -\gamma \begin{pmatrix} B_{1,x}(t) \\ B_{1,y}(t) \\ 0 \end{pmatrix} \times \vec{M}. \tag{2.9}$$

Die Richtung dieser Drehachse gegenüber der x-Achse bezeichnet man als *Phase* φ des Pulses. Üblicherweise wird eine zirkulare Polarisation der Welle verwendet, also $B_{1,x}(t) = B_1(t)\cos\varphi$ und $B_{1,y}(t) = B_1(t)\sin\varphi$. Die Dauer des Pulses und seine Amplitude bestimmen den Kippwinkel α, um den die Magnetisierung aus der $\vec{B}_0$-Achse ausgelenkt wird, und zwar

$$\alpha(t) = \gamma \int_0^t B_1(t')\mathrm{d}t'. \tag{2.10}$$

Demgemäß bezeichnet man die eingestrahlten Wellen auch als α-*Pulse* (s. Abb. 2.1 auf der nächsten Seite).

Quantenmechanisch wechselt durch Energieaufnahme ein Teil der Spins in den energiereicheren angeregten Zustand (antiparallel zu $\vec{B}_0$), sodass das Ensemblemittel, also die Magnetisierung, in Richtung des Hauptmagnetfeldes abnimmt. Gleichzeitig präzediert die Magnetisierung aber um diese Richtung, sodass sich ein mit ω rotierender Anteil der Magnetisierung senkrecht zu $\vec{B}_0$ ergibt (s. Abb. 2.1 auf der nächsten Seite). Je länger der Puls andauert, also $\vec{B}_1$ wirkt, desto größer wird der Anteil der angeregten Spins: Dem System wird mehr Energie zugeführt, die zur Anhebung weiterer Spins auf das $s_\downarrow$-Niveau dient.

Wird die als Puls eingestrahlte Welle abgeschaltet, verschwindet das zusätzliche Magnetfeld $\vec{B}_1$ wieder. Nach und nach richten sich die angeregten Spins erneut parallel zum Hauptmagnetfeld $\vec{B}_0$ aus, wobei die Geschwindigkeit dieses Übergangs ins Gleichgewicht durch zwei Zeitkonstanten, die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 und die Spin-Spin-Relaxationszeit T_2, charakterisiert wird. Diese Erweiterung von Gleichung (2.8), die ebenfalls von Felix Bloch vorgeschlagen wurde und die Relaxation als Prozess 1.

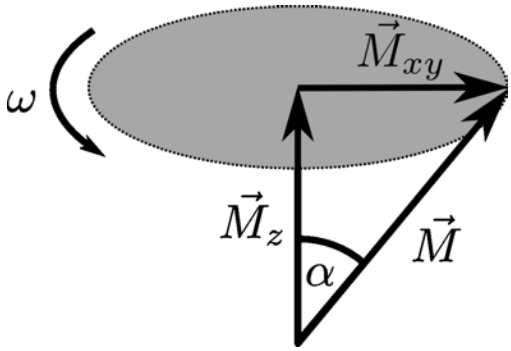


Abb. 2.1: *Semiklassische Vorstellung des magnetischen Moments: Der Transversalanteil der Magnetisierung $\vec{M}_{xy}$ rotiert mit der Kreisfrequenz ω um die Richtung des statischen Magnetfeldes $\vec{B}_0$, die konventionsgemäß die z-Richtung ist.*

Ordnung beschreibt, ist als *phänomenologische* BLOCH-*Gleichung* bekannt:

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\vec{M} = -\gamma\vec{B} \times \vec{M} - \frac{\vec{M}_{\parallel} - \vec{M}_0}{T_1} - \frac{\vec{M}_{\perp}}{T_2} \tag{2.11}$$

Dabei ist $\vec{M}_{\parallel} = (0, 0, M_z)^T$ die *Longitudinalmagnetisierung*, also der Anteil des magnetischen Moments parallel zum $\vec{B}_0$-Feld und $\vec{M}_{\perp} = (M_x, M_y, 0)^T$ die *Transversalmagnetisierung* senkrecht dazu.

Beide Relaxationszeiten, T_1 und T_2, sind stoffabhängig und spielen damit für den Kontrastreichtum der MRT im Weichgewebe eine wichtige Rolle.

2.1.3 Das Messsignal: Spin- und Gradientenecho

Das Signal, welches durch das im vorigen Abschnitt beschriebene Experiment erzeugt wird, ist der sogenannte freie Induktionsabfall (*free induction decay* (FID)). Die mit der Kreisfrequenz ω rotierende Transversalmagnetisierung erzeugt als zeitlich veränderliches Magnetfeld nach dem FARADAY'schen Gesetz in einer Empfängerspule eine Wechselspannung U_{ind} der Form

$$U_{ind}(t) = -\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\int\limits_A \vec{B}_{xy}(t) \cdot \mathrm{d}\vec{A} = -\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\int\limits_A \left(\vec{B}_1(t) + \mu_0\vec{M}_{\perp}(t)\right) \cdot \mathrm{d}\vec{A}. \tag{2.12}$$

A ist dabei die von der Leiterschleife der Spule umschlossene Fläche, $\vec{A}$ zeigt in Richtung der Flächennormale.

Da aufgrund der Relaxationsprozesse $M_{\perp}$ sehr schnell exponentiell abklingt und zudem vom $\vec{B}_1$-Feld des eingestrahlten Pulses zunächst überlagert wird, werden in der Regel für die MR-Bildgebung Echos dieses Signals erzeugt.

Man unterscheidet zwei Arten von Echos: Das Spin- und das Gradientenecho, die beide auf einer Rephasierung der Transversalmagnetisierung beruhen. Dadurch wird ein Teil der Dephasierung kompensiert, die den mit der Zeit steigenden Phasenunterschied der zum Signal beitragenden magnetischen Momente charakterisiert.

Die Relaxationsprozesse aufgrund von Magnetfeldinhomogenitäten, die zur Dephasierung und damit zum exponentiellen Abfall der Transversalmagnetisierung führen, werden in Kapitel 2.2 ausführlich dargestellt. An dieser Stelle ist für das Verständnis der Echoentstehung nur die Einsicht vonnöten, dass aufgrund lokal unterschiedlicher Magnetfelder $\vec{B}(\vec{x})$ die Spinensembles unterschiedliche Kreisfrequenzen ω besitzen: Diese unterschiedliche Geschwindigkeit der Rotation führt dazu, dass die anfangs in Phase befindlichen magnetischen Momente in gleicher Zeit andere Winkel überstreichen und so verschiedene Phasen φ aufsammeln:

$$\varphi(\vec{x},t) = \int_0^t \omega(\vec{x},t')\mathrm{d}t' = \gamma \int_0^t \vec{B}(\vec{x},t')\mathrm{d}t'. \tag{2.13}$$

2.1.3.1 Das Gradientenecho

Beim Gradientenecho wird das natürliche Auseinanderlaufen der Phasen der transversalen magnetischen Momente künstlich beschleunigt: Ein zusätzliches Magnetfeld wird nach dem Anregungspuls angelegt, das linear mit dem Ort variiert (daher *Gradienten*echo). Der FID klingt schneller ab, als die Spin-Spin-Relaxation erwarten ließe, da die Frequenzunterschiede zwischen den magnetischen Momenten erhöht werden (s. Abb. 2.2 auf der nächsten Seite).

Wird nach einiger Zeit ($TE/2$, der halben Echozeit) der Gradient genau in entgegengesetzter Richtung geschaltet, so ergibt sich eine Umkehrung des Effekts der aufgeprägten Dephasierung. Orte mit zuvor verringertem Magnetfeld und also langsamer Kreisfrequenz ω besitzen nun ein erhöhtes Magnetfeld: Die Magnetisierung rotiert schneller und holt so den „Rückstand“ auf die zuvor beschleunigten magnetischen Momente teilweise wieder auf.

Schließlich formiert sich ein Echo des ursprünglichen Signals, dessen Maximum der effektiven Spin-Spin-Relaxation T_2^* unterworfen ist. Der Betrag des magnetischen Moments und damit der induzierten Spannung ist also exponentiell gegenüber dem ursprünglichen FID abgefallen. Dies rührt von den natürlichen Inhomogenitäten des Magnetfeldes her, die durch die Gradientenschaltung nicht verringert werden können.

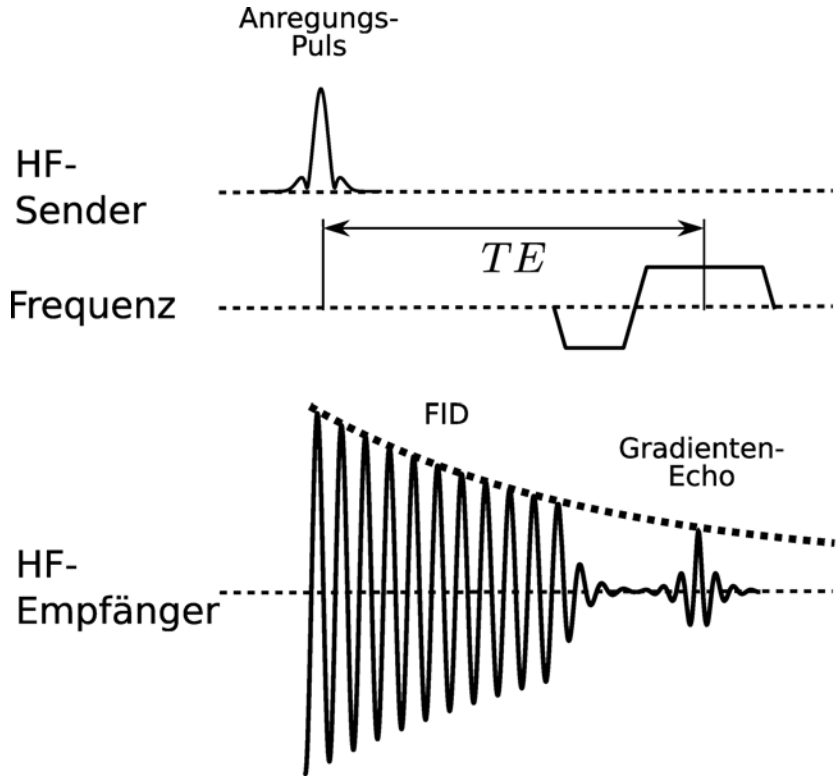


Abb. 2.2: *Formierung des Gradientenechos zur Echozeit TE. Im oberen Bildteil ist das Hochfrequenzsignal der Senderspulen in der zeitlichen Entwicklung zu erkennen. Darunter ist die maximale Amplitude des magnetischen Feldes (Gradientenfeld) in Abhängigkeit von der Zeit gezeigt. Sie bewirkt die lineare Variation des Magnetfeldes in einer Raumrichtung (Frequenzrichtung). Der Anregungspuls führt zum Aufbau von Transversalmagnetisierung, die den freien Induktionsabfall (FID) als Signal in der Empfängerspule erzeugt (unterer Bildteil). Durch das anschließend geschaltete Gradientenfeld wird dieser Abfall künstlich beschleunigt. Die Umkehrung des Gradientenfeldes macht diesen Effekt rückgängig, ohne jedoch den T_2^*-Abfall aufgrund anderer Magnetfeldinhomogenitäten zu beseitigen.*

2.1.3.2 Das Spinecho

Im Gegensatz zum Gradientenecho fügt das Spinecho-Verfahren den magnetischen Momenten keinen zusätzlichen Phasenunterschied zu, sondern entfernt vielmehr die durch zeitlich konstante Feldunterschiede bestehende Dephasierung.

Nach der Anregung und Erzeugung des FID durch einen 90°-Puls erfolgt eine Dephasierung der Transversalmagnetisierung durch Feldinhomogenitäten $\Delta\vec{B}(x,t) = \vec{B}_c(x) + \vec{B}_t(x,t)$, wobei $\vec{B}_c(x)$ eine zeitlich konstante Ortsinhomogenität des Feldes symbolisiert. Nach der halben Echozeit $TE/2$ wird nun ein weiterer Hochfrequenzpuls mit einem Kippwinkel von 180° geschaltet, ein sogenannter *Refokussierungspuls*. Dieser Puls

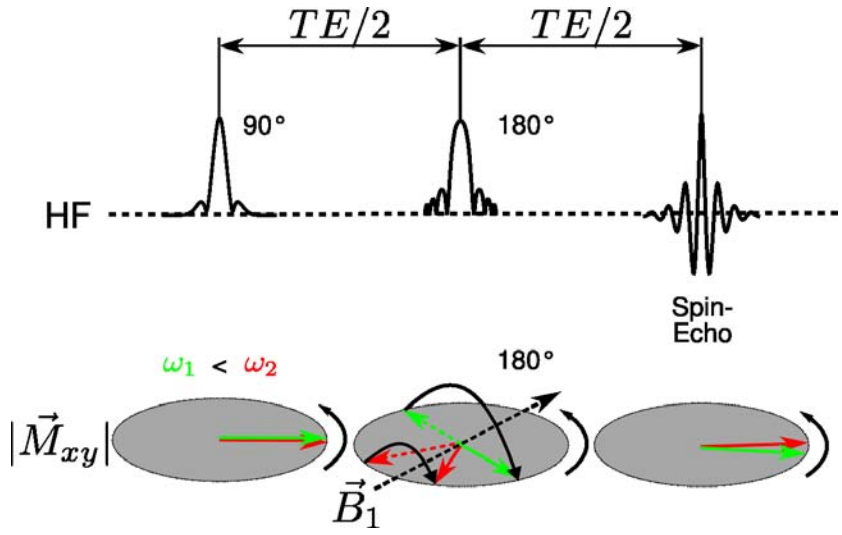


Abb. 2.3: *Formierung des Spinechos. Im oberen Bildteil ist das Hochfrequenzsignal der Sender- und Empfängerspule in der zeitlichen Entwicklung zu erkennen. Darunter ist die Wirkung des Refokussierungspulses auf die Magnetisierungen unterschiedlicher Phase veranschaulicht: Alle zeitunabhängigen (konstanten) Magnetfeldinhomogenitäten werden zur Echozeit TE ausgeglichen, da die bis $TE/2$ aufgesammelten Phasenunterschiede nach dem Umklappen durch den 180°-Puls ihr Vorzeichen ändern: Die langsamer rotierenden Magnetisierungen erhalten einen Phasen-„Vorsprung“ gegenüber den schnelleren, den diese in genau der gleichen halben Echozeit wieder aufholen, die sie zur Erzeugung des Phasenunterschiedes vor dem Refokussierungspuls benötigten. Dies gilt allerdings nur für die zeitlich konstanten Feld- und Frequenzunterschiede. Inhomogenitäten, die zeitlichen Änderungen unterliegen, können hierdurch nicht ausgeglichen werden. Sie erzeugen eine nicht verschwindende Dephasierung der Transversalmagnetsierung zum Zeitpunkt des Echos (untere Abb. rechts) – den T_2-Abfall.*

rotiert nach Gleichung (2.10) die Transversalmagnetisierung um die Achse seines Wellenvektors auf die gegenüberliegende Seite der Transversalebene (s. Abb. 2.3). Damit kehren sich die Phasenbeziehungen der unterschiedlich schnell rotierenden Magnetisierungen um: Das Spinensemble mit der niedrigsten Resonanzfrequenz ist am weitesten voraus, das mit der höchsten am weitesten zurück. Durch seine höhere Rotationsfrequenz gleicht es diesen Rückstand in der folgenden halben Echozeit aber wieder aus. Somit haben sich nach der Echozeit TE die Phasendifferenzen durch die Frequenzunterschiede aufgrund von $\vec{B}_c(x)$ genau aufgehoben: Ein Echo des Signals entsteht, das nur durch die zeitlich variablen Inhomogenitäten $\vec{B}_t$ des Magnetfeldes gegenüber dem FID abgeschwächt ist. Die Echo-Amplitude ist damit einem exponentiellen Zerfall mit der Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 unterworfen.

2.1.4 Ortskodierung in 2 und 3 Dimensionen

Nachfolgend werden nur die zum Verständnis der Methoden dieser Arbeit, insbesondere der Pulssequenzdiagramme, notwendigen Begriffe eingeführt. Für eine tiefere Behandlung sei auf Hornak [6] verwiesen, dem eine umfassende Erläuterung ohne NMR-spezifische Vorkenntnisse gelingt. Anschaulich vermittelt der MRT-Geräte-Hersteller Siemens [5] die wichtigsten Ideen der Ortskodierung. Der exakte mathematische Formalismus wird u. a. in den ersten Kapiteln des generell höchst empfehlenswerten *„Handbook of MRI Sequences“* beschrieben [8].

Die grundlegende Einsicht in den Vorgang der Ortskodierung ist, dass bei geeigneter zeitlicher Variation des äußeren Magnetfeldes das gemessene Spulensignal die Fouriertransformierte der Transversalmagnetisierung ist:

$$S(t) = \int_V \vec{M}_\perp(x,y,z)\mathrm{e}^{-\mathrm{i}\vec{k}(t)\vec{x}}\,\mathrm{d}x\,\mathrm{d}y\,\mathrm{d}z \tag{2.14}$$

mit der *k-Raum-Trajektorie*

$$\vec{k}(t) = \gamma \int_0^t \vec{G}(t')\mathrm{d}t'. \tag{2.15}$$

Dabei ist das Konzept der Magnetfeldgradienten $\vec{G} = (G_x, G_y, G_z)^T$ fundamental, die über zusätzliche Spulen erzeugt werden: Allgemein gilt für ein Gradientenfeld

$$\vec{G}(\vec{x}) = \left(0, 0, \begin{pmatrix} G_x \\ G_y \\ G_z \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} x - x_0 \\ y - y_0 \\ z - z_0 \end{pmatrix}\right)^T, \tag{2.16}$$

wobei die $G_{x,y,z}$ den Anstieg der Magnetfeldstärke (Gradienten) in Richtung der Koordinatenachsen symbolisieren.

Nur noch im *Isozentrum* $(x_0, y_0, z_0)^T$ des Magneten herrscht dann die Hauptmagnetfeldstärke B_0. Zu beachten ist, dass der Vektor des Gradienten parallel zum Hauptmagnetfeld ist und also die *Richtung* des Gesamtmagnetfeldes unverändert $\vec{e}_z$ bleibt.

Der Zeitpunkt, zu dem diese Gradienten geschaltet werden, bestimmt die Art der Ortskodierung:

Schichtselektion Der Gradient wirkt während des gesamten Anregungspulses und wird anschließend abgeschaltet.

Phasenkodierung Der Gradient wirkt nach Ende des Anregungspulses und vor Messung des Echosignals.

Frequenzkodierung Der Gradient wirkt während der Messung des Spin- oder Gradientenechos.

In der Regel werden für ein MRT-Experiment alle drei Ortskodierungen für jeweils senkrechte Raumdimensionen verwendet (z. B. G_x – Frequenz, G_y – Phase, G_z – Schicht). Anstelle der Schichtselektion ist auch eine weitere Phasenkodierrichtung möglich, sofern man 3-D-Datensätze mit einer Vielzahl von Partitionen (≥ 32) aufnimmt.

Neben dieser *kartesischen* Ortskodierung, bei der die Höhe des Gradienten nach dem Einschalten nicht mehr variiert wird und die k-Raum-Trajektorie daher parallel zum kartesischen Koordinatensystem verläuft, gibt es auch alternative Verfahren der Abtastung, u. a. Spiral- und Radialtrajektorien. Während $\vec{k}(t)$ bei der erstgenannten vom k-Raum-Ursprung aus spiralförmig nach außen wandert, werden bei der radialen Bildgebung Speichen durch den Ursprung abgetastet, die jeweils Geradenabschnitte sind und unterschiedliche Winkel mit der k_x-Achse einschließen.

2.2 Relaxationsprozesse

2.2.1 T_1-Relaxation

Die resonante Anregung ist ein Prozess, bei dem das Spinensemble durch Energieaufnahme in einen energiereicheren Zustand übergeht. Sobald diese Störung erlischt, ist das System wieder bestrebt, seinen energetisch minimalen Gleichgewichtszustand einzunehmen, der durch das Equilibriumsverhältnis von parallelen und antiparallelen Spins charakterisiert ist (Gleichung (2.3)). Dafür ist es jedoch notwendig, dass das Ensemble an seine Umgebung Energie abgeben kann – im Festkörper, wo dies zuerst untersucht wurde, nimmt ein atomares Gitter diese Energie auf, weswegen man den Vorgang als *Spin-Gitter-Relaxation* bezeichnet. Der Energieaustausch tritt nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit auf, abhängig davon, wie häufig die Energielücke $\hbar\omega B(\vec{x})$ zwischen $s_\uparrow$ und $s_\downarrow$ an einem Ort $\vec{x}$ den erlaubten Energieübergängen in der unmittelbaren Umgebung entspricht (s. Abb. 2.4 auf der nächsten Seite).

Da die Wahrscheinlichkeit für Übergänge in den Grundzustand direkt proportional zur Anzahl der Spins im angeregten Zustand ist, rechtfertigt sich die Annahme einer

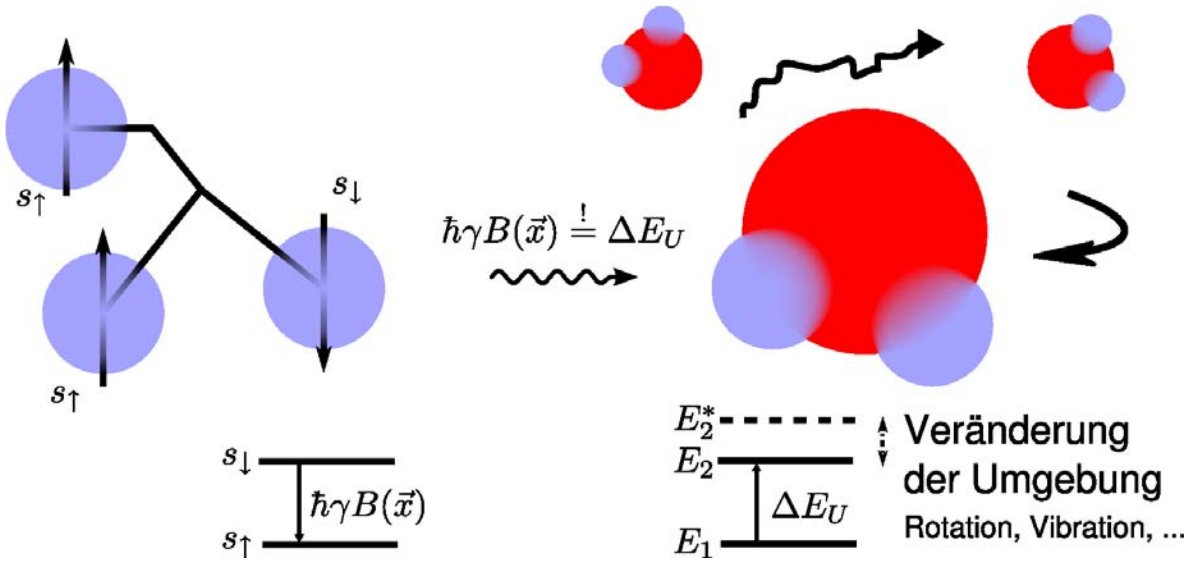


Abb. 2.4: *Schematische Darstellung der T_1-Relaxation der Longitudinalmagnetisierung: Das Wasserstoffatom im angeregten Spinzustand $s_\downarrow$ kann nur dann in den Grundzustand $s_\uparrow$ wechseln, wenn in der Umgebung ein Energiezustand E_2 mit gleicher Energielücke ΔE das Energiequant aufnehmen kann. Da sich die Moleküle in ständiger thermischer Bewegung befinden, fluktuiert auch die Höhe dieser freien Energieniveaus (E_2^*).*

exponentiellen zeitlichen Abhhängigkeit der Relaxation:

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\vec{M}_\parallel = -\frac{1}{T_1}(\vec{M}_0 - \vec{M}_\parallel) \Rightarrow \vec{M}_\parallel(t) = \vec{M}_0\left(1 - \exp\left(-\frac{t}{T_1}\right)\right) \tag{2.17}$$

Die zugehörige charakteristische Erholungszeit der Longitudinalmagnetisierung bezeichnet man mit T_1. Sie ist bei *in vivo*-Messungen abhängig von der Gewebeart und Feldstärke (s. Abbildung 2.5 auf Seite 17).

Durch die ständige Bewegung der Moleküle und Ionen aufgrund der hohen kinetischen Energie bei Raumtemperatur wird der für diese Übergänge notwendige exakte Abgleich der Energien überhaupt erst möglich. Andererseits verkürzt eine zu schnelle Variation der Umgebungsfelder und damit Energieniveaus das Zeitfenster, in dem solche Übergänge stattfinden können: Je höher die Beweglichkeit der Moleküle ist, desto länger dauert demnach die Relaxation: Freies Wasser bei 9,4 Tesla hat eine longitudinale Relaxationszeit von 3,3 s [4, S. 5], während für protein- und fettreiches Körpergewebe Werte von $T_1 \approx 2$ s üblich sind [2, 3]: Die Beweglichkeit solcher Makromoleküle ist eingeschränkt, die Energieniveaus durch unterschiedliche Freiheitsgrade wie Vibration und Rotation stimmen mit der Anregungsenergie der Spins überein, und mit den so möglichen Übergängen kann die Relaxation deutlich schneller stattfinden. Bereits 1948 lieferten Bloembergen, Purcell und Pound eine heute als BPP-Theorie bezeich-

nete quantitative Beschreibung dieser Prozesse durch Einführung einer Korrelationszeit τ_C, in der die Wechselwirkung zwischen angeregtem Kern und Umgebung effektiv stattfinden kann [9]. Ihre Gültigkeit ist jedoch auf schwach viskose Lösungen beschränkt und ermöglicht keine quantitativen Voraussagen für Relaxationszeiten *in vivo* [10, S. 149f.]).

Generell verlängert sich für alle Substanzen die Spin-Gitter-Relaxationszeit bei höherer Feldstärke, was an T_1-Vergleichswerten von ca. 1 s für Hirngewebe bei drei Tesla exemplarisch deutlich wird. Qualitativ sind hierfür dieselben Mechanismen verantwortlich, die schon zur Variabilität der T_1-Zeiten bei unterschiedlichen Gewebearten führen.

Diese Abhängigkeit wurde für die im wesentlichen aus Proteinen und Wasser aufgebauten Gewebestrukturen theoretisch als nichtlinear vorhergesagt [11], sie folgt einem Potenzgesetz der Form

$$T_1(B_0) = \frac{1}{AB_0^{-b} + C}. \tag{2.18}$$

A bezeichnet hierbei eine gewebespezifische Konstante und C das bei sehr hoher Feldstärke in jeder Gewebeart erreichbare Relaxationsplateau, das der Relaxationszeit des Lösungsmittels (Wasser) entspricht. b drückt die Feldstärkeabhängigkeit in Form eines Potenzgesetzes aus, das zwischen $b = 0{,}5$ (hydratisiertes Protein) und $b = 0{,}8$ (trockenes Protein) liegt.

Eine Metastudie zu empirischen Daten *in vivo* lässt jedoch nur den wesentlich schwächeren Schluss einer positiven Korrelation zwischen Feldstärke und Spin-Gitter-Relaxationszeit zu (van den Ven et al. [4, S. 4]). Auch eine lineare Abhängigkeit ist nicht auszuschließen, da die verwendeten Messmethoden und herangezogenen Gewebearten sehr stark variieren.

Dieser Anstieg der T_1-Relaxationszeit bei höherer Feldstärke hat unmittelbare Auswirkungen auf die meisten MRT-Messsequenzen, da durch die längere Erholungszeit der Longitudinalmagnetisierung die Abstände zwischen den Anregungspulsen größer gewählt werden müssen, um die gleiche Signalintensität zu erreichen.

2.2.2 T_2-Relaxation

Die Phasen der Spins, die durch eine Hochfrequenz-Anregung ($s_\uparrow \rightarrow s_\downarrow$) auf das höhere Energieniveau der Zeeman-Aufspaltung wechseln, werden durch die Anregung zunächst synchronisiert (Abb. 2.6 auf Seite 18). Dadurch können sich die Magnetisierungsvektoren mehrerer benachbarter Spinensembles konstruktiv zu einer Gesamtmagnetisierung addieren. Weil, wie schon in Kapitel 2.2.1 erläutert, die Umgebung der

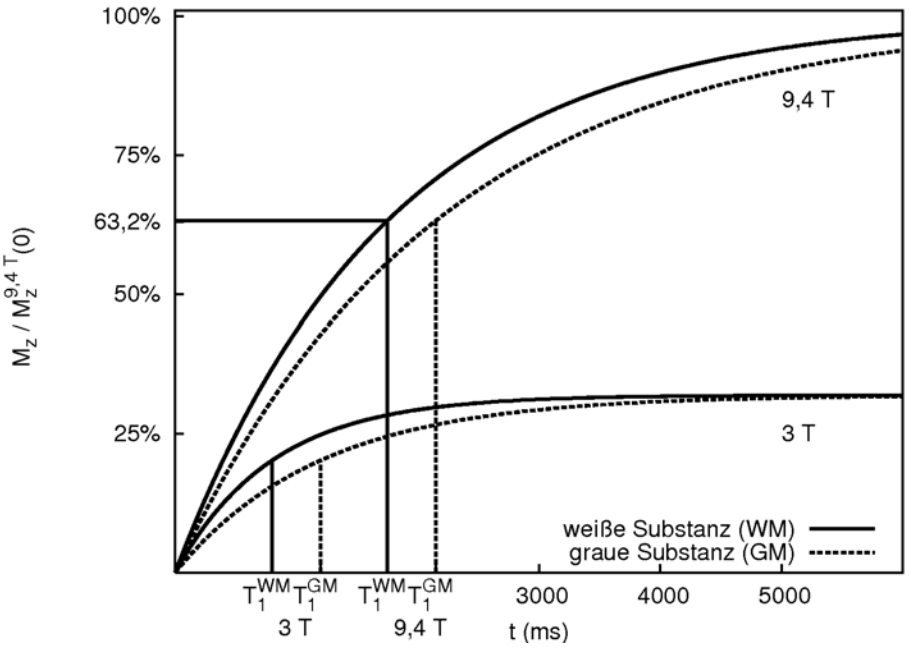


Abb. 2.5: *T_1-Relaxation: Zeitliche Entwicklung der Longitudinalmagnetisierung nach einer resonanten Anregung durch einen Hochfrequenzpuls. Aufgetragen sind die Kurvenverläufe der exponentiellen Erholung für relevante Hirngewebearten (graue und weiße Substanz) bei 3,0 und 9,4 Tesla. Der Zuwachs von M_0 ergibt sich aufgrund der* Boltzmann*-Verteilung der Magnetisierung nach Gleichung (2.3). Wegen $\hbar\gamma B_0 \ll k_B T$ wächst M_0 linear mit B_0 in diesem Feldstärkebereich.*

einzelnen Ensembles fluktuiert, wirken auf die magnetischen Momente an verschiedenen Orten verschiedene Magnetfelder $\vec{B}(\vec{x}) = \vec{B}_0 + \Delta\vec{B}(\vec{x})$. Dies wiederum bedingt eine Frequenzverschiebung $\gamma\Delta B = \omega$.

Aufgrund dessen rotieren diese Magnetisierungen unterschiedlich schnell und sammeln jeweils andere Phasen auf, wodurch sie dephasieren: Ihre Magnetisierungen addieren sich nicht länger konstruktiv und der Betrag ihres Summenvektors schrumpft exponentiell mit der Zeit.

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}\vec{M}_\perp = -\frac{1}{T_2}(\vec{M}_\perp) \Rightarrow \vec{M}_\perp(t) = \vec{M}_\perp(0)\exp\left(-\frac{t}{T_2}\right) \tag{2.19}$$

mit der Spin-Spin-Relaxationszeit T_2. Wie im Falle der T_1-Relaxation ist dies natürlich nur eine Näherung der Dephasierung als Prozess 1. Ordnung. Sie ist im allgemeinen schlechter erfüllt als für die T_1-Relaxation, da die benachbarten Spins u. a. durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen ihre Resonanzfrequenzen auf komplexe Weise gegenseitig beeinflussen. Dennoch wird z. B. bei jedem Übergang eines Spins $s_\downarrow \rightarrow s_\uparrow$ die Phasenbeziehung zu seinen Nachbarn zerstört. Damit hängt die Dephasierung für diesen Fall von

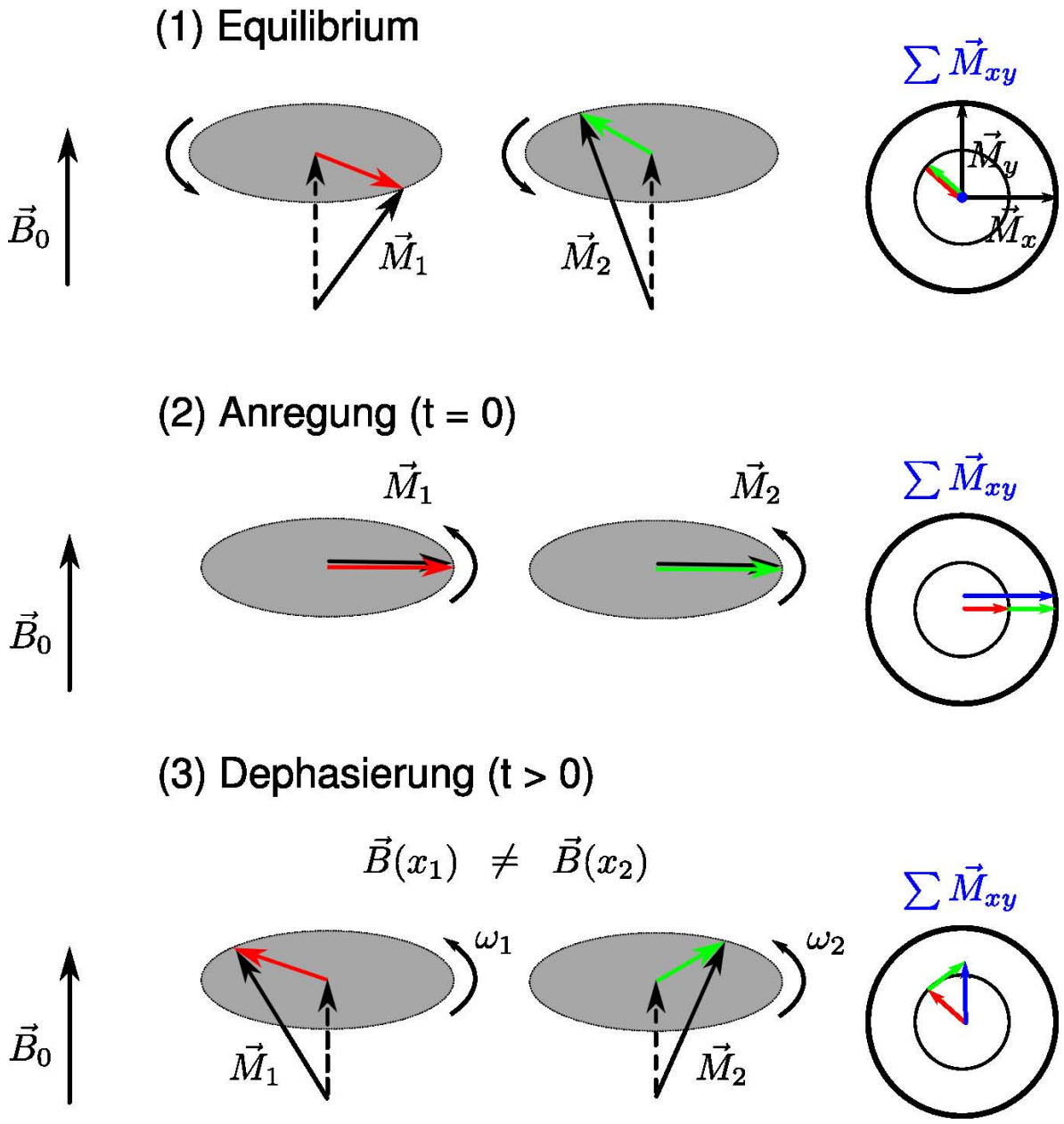


Abb. 2.6: *Dephasierung der Transversalmagnetisierung: (1) Im Equilibrium sind die magnetischen Momente benachbarter Spinensembles dephasiert, ihre Nettotransversalmagnetisierung addiert sich zu 0. (2) Durch die Einstrahlung eines Hochfrequenzpulses werden die Phasen der angeregten Spinensembles ($\vec{M}_3, \vec{M}_4$) synchronisiert. Ihre magnetischen Momente addieren sich konstruktiv. (3) Durch die lokal variierenden Magnetfelder unterscheiden sich die Kreisfrequenzen der magnetischen Momente. Die Phasen der angeregten Spinensembles laufen auseinander, die Vektoren addieren sich nicht maximal konstruktiv. Ihre Summe fällt mit der Zeitkonstante T_2 exponentiell ab.*

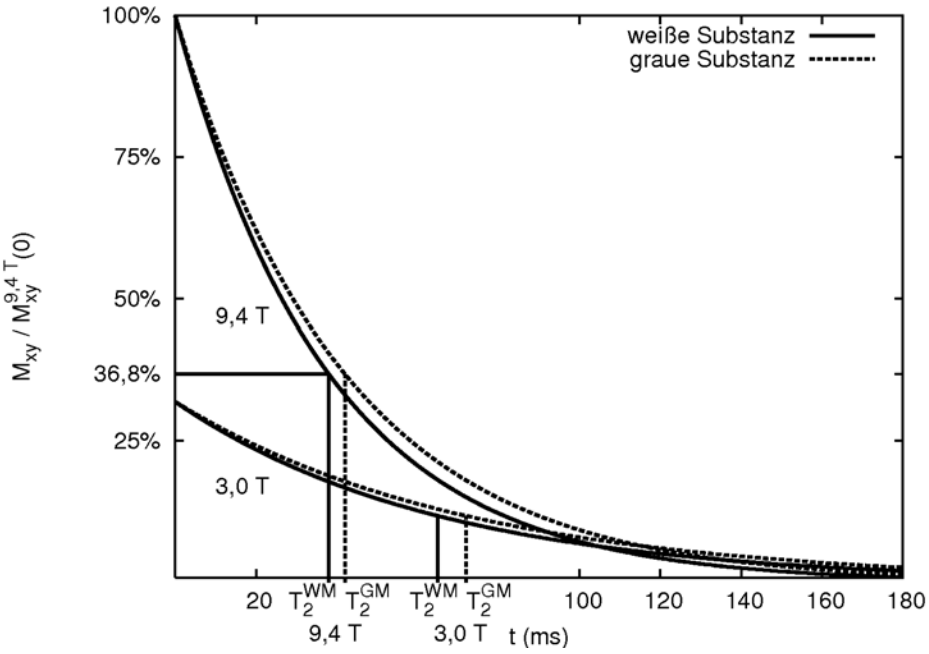


Abb. 2.7: *T_2-Relaxation: Zeitliche Entwicklung der Transversalmagnetisierung nach einer resonanten Anregung durch einen Hochfrequenzpuls. Aufgetragen sind die Kurvenverläufe des exponentiellen Abfalls für relevante Hirngewebearten (graue und weiße Substanz) bei 3,0 und 9,4 Tesla. M_0 steigt linear mit der Feldstärke, womit sich der höhere Kurvenverlauf bei 9,4 Tesla ergibt (s. Bildunterschrift der Abb. 2.5).*

der Anzahl angeregter Spins, also der Magnetisierung, ab, was durch Gleichung (2.19) beschrieben wird.

Experimentell stellt man eine deutliche Verkürzung von T_2 bei hohen Feldstärken fest: Für Hirngewebe *in vivo* beträgt $T_2(3\,\mathrm{T}) \approx 60\,\mathrm{ms}$, gegenüber $T_2(9{,}4\,\mathrm{T}) \approx 40\,\mathrm{ms}$ (s. Abb. 2.7). Diese ernsthaft verringerte T_2-Zeit stellt neue Anforderungen an die Signalaufnahme, die im Hochfeld schneller erfolgen muss. Damit wird die Möglichkeit, das erzeugte Signal mehrmals zur Datenaufnahme zu verwenden (Multi-Echo-Sequenzen), eingeschränkt.

Zudem ist die tatsächliche Abklingzeit der Transversalmagnetisierung noch kürzer als T_2, da in dessen Herleitung nur mikroskopisch-dynamische Dephasierungseffekte zusammengefasst sind. Damit wird also von einem homogenen äußeren Magnetfeld ausgegangen, das in der Praxis nicht realisierbar ist. Stattdessen variiert die Feldstärke über die Ausdehnung des Messpunktes (Bildelements), wodurch eine inhomogene Freqenzverteilung der Spins verursacht wird. Es ergibt sich eine nochmals kürzere *effektive Spin-Spin-Relaxationszeit* T_2^*.

Da diese Inhomogenität jedoch zeitlich konstant ist, spielt sie nur für das Abklingen des Gradientenechos eine Rolle, während sich beim Spinecho solche statischen Effekte aufheben. Das nach der Echozeit gemessene Signal unterliegt daher einem reinen T_2-Abfall.

2.3 Pulssequenzen für die Bestimmung der T_1- und T_2-Karten

2.3.1 Generelle Konzepte

Sowohl die T_1- als auch T_2-Relaxationszeit beschreiben die zeitliche Signalabhängigkeit relativ zur Anregung durch einen Hochfrequenzpuls. Ein vielen Relaxationsmessungen gemeinsames Prinzip besteht daher darin, die zeitliche Abfolge aus Pulsen und Signalaufnahme zu variieren. Die gemessene Signalintensität kann dann im Verlauf betrachtet und mit dem theoretisch zu erwartenden Zusammenhang verglichen werden.

Für die T_1-Messung gelingt dies, indem man das gleiche Spin- oder Gradientenecho-Experiment mit unterschiedlichen Abständen (TR) zwischen den Anregungen durchführt. Dadurch stellt sich bei jedem Messpunkt das Gleichgewicht der Longitudinalmagnetisierung an anderer Stelle ein und das daraufhin gemessene Signal ist abhängig vom Verhältnis zwischen TR und T_1 (s. Abb. 2.8 auf der nächsten Seite).

Im Falle der T_2-Bestimmung verändert man dagegen den Abstand zwischen der Anregung und der Messung (Echozeit TE), wodurch das mit T_2 abfallende Signal in jedem Versuch mit anderer Intensität aufgenommen wird (s. Abb. 2.9 auf der nächsten Seite).

Beiden Verfahren gemeinsam sind die als Messergebnis erhaltenen multiplen Echobilder, d. h. „Schnappschüsse“ zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Relaxationsprozesses. Aus den Signalintensitäten jedes Bildpunktes können dann T_1 und T_2 über eine Parameteranpassung an den theoretisch zu erwartenden Signalverlauf bestimmt werden. Das daraus neu erstellte Bild bezeichnet man auch als Relaxationskarte.

Darüber hinaus gibt es weitere Messkonzepte, die statt der zeitlichen Abhängigkeit den Einfluss einer anderen kontrollierbaren Größe auf das Signal ausnutzen, z. B. des Kippwinkels, der dann in den Einzelmessungen variiert wird. Ein Nachteil dieser Varianten liegt darin, dass der Wert solcher Größen oftmals nicht mit der gleichen Genauigkeit bestimmt werden kann, wie es bei einer zeitlichen Abfolge der Fall ist. Anregungspulse

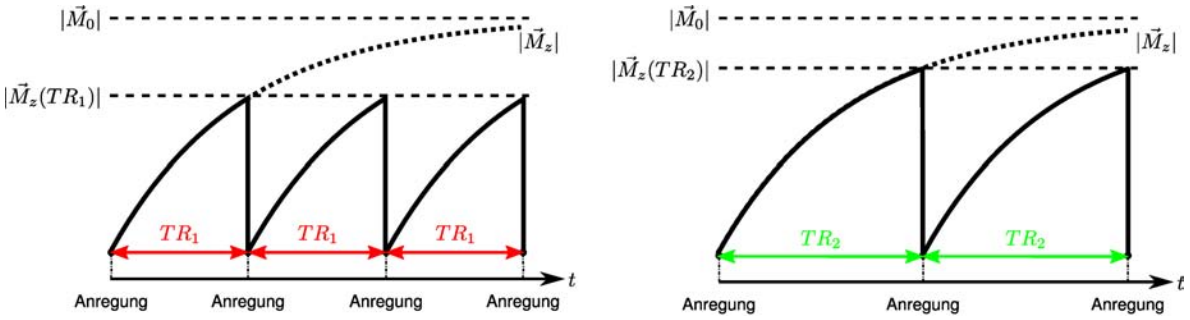


Abb. 2.8: *Grundprinzip der T_1-Messung. Abhängig vom Abstand TR zwischen zwei Anregungen stellt sich ein anderes Gleichgewicht der Longitudinalmagnetisierung ein, das von dessen Verhältnis zu T_1 bestimmt wird. Durch Variation von TR in verschiedenen Durchführungen des Experiments lässt sich die Erholung der Longitudinalmagnetisierung verfolgen und dadurch die Spin-Gitter-Relaxationszeit errechnen.*

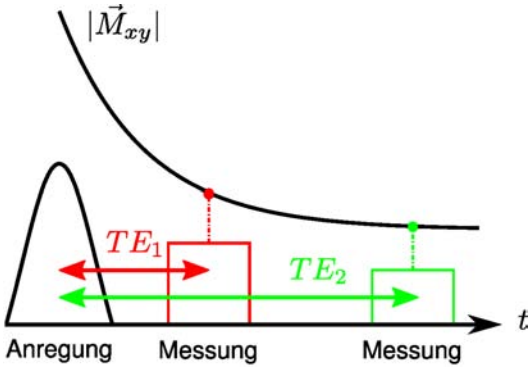


Abb. 2.9: *Grundprinzip der T_2-Messung. Nach der Anregung durch einen Hochfrequenzpuls fällt die Transversalmagnetisierung exponentiell ab. Die Signalintensität bei der Messung hängt damit von der bis dahin vergangenen Zeit seit der Anregung ab (TE). Durch Wiederholung dieses Versuchs mit veränderten Echozeiten gelingt es, die Signalentwicklung zu verfolgen und daraus T_2 zu errechnen.*

in der MRT, beispielsweise, besitzen ein Schichtprofil unterschiedlicher Kippwinkel, sodass ein nomineller α-Puls an den Schichträndern in der Regel Energien überträgt, die einer kleineren Auslenkung entsprechen.

Dies ist generell ein Problem von zweidimensionalen Bildgebungsverfahren mit Schichtselektion, da die Kippwinkelverteilung innerhalb der Schicht für kleine Kippwinkel die Fouriertransformierte der Einhüllenden des Anregungspulses ist [8, S. 62]. Je dünner die Schicht, desto deutlicher wirken sich also die Randeffekte aufgrund der endlichen Pulsbreite aus.

2.3.2 T_1-Karten

2.3.2.1 *Inversion Recovery*(IR)-Sequenzen

Neben der soeben erläuterten Variation von TR, um die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 zu bestimmen, hat sich die Messung mit variabler Inversionszeit TI etabliert. Dabei wird der eigentlichen bildgebenden Sequenz, also der 90°-Anregung mit nachfolgendem Spin- bzw. Gradientenecho, ein 180°-Puls vorgeschaltet, der die Magnetisierung antiparallel zum Hauptmagnetfeld $\vec{B}_0$ ausrichtet. Der Relaxationsprozess beginnt demnach bei $-\vec{M}_0$, und aus der phänomenologischen Bloch-Gleichung (2.11) ergibt sich für die Longitudinalmagnetisierung

$$M_{\parallel}(TI) = M_{0,\parallel}\left(1 - 2\exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right)\right). \tag{2.20}$$

Der Vorteil dieser Methode gegenüber den auch als Sättigungs-Erholung (*saturation recovery* (SR)) bezeichneten Sequenzen mit 90°-Anregungen und TR-Variation liegt in der höheren Effizienz bei der T_1-Messung [12]: Die dynamische Reichweite während der Relaxation wird größer (von $-M_0$ bis M_0, also doppelt so groß wie bei den SR-Sequenzen) bei gleichem Signal-Rausch-Verhältnis, sodass bei einer Mehrpunktmessung ein größerer Wertebereich entsteht. Messwerte zu unterschiedlichen Zeitpunkten des Erholungsprozesses sind schärfer getrennt, und die Schätzung von Parametern wie T_1 wird genauer.

Ein entscheidender Nachteil ist jedoch die lange Messdauer – insbesondere bei vollständiger Relaxation mit $TR \approx 10\,\mathrm{s}$ für eine Feldstärke von 9,4 Tesla.

Daher lässt man in der Praxis als Kompromiss nach der Inversion und Datenaufnahme nur eine unvollständige Erholung von $M_{\parallel}$ zu. Die dynamische Reichweite verringert sich bei gleichzeitiger Verkürzung der Messzeit ($TR < 5 \cdot T_1 \approx 10\,\mathrm{s}$). Nach ca. 5 Wiederholungen stellt sich ein Gleichgewichtszustand der Longitudinalmagnetisierung zum Zeitpunkt der Inversion ein, und Gleichung (2.20) erweitert sich nach [13, S. 117] zu

$$M_{\parallel}(TI) = M_{0,\parallel}\left(1 - 2\exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right) + \exp\left(-\frac{TR}{T_1}\right)\right). \tag{2.21}$$

2.3.2.2 Die IR-FLASH-Sequenz

Dieses Verfahren verfolgt die Relaxation der Longitudinalmagnetisierung nach einer initialen Inversion, indem kurz aufeinanderfolgende Anregungspulse mit kleinen Kippwinkeln ($< 10°$) zahlreiche Gradientenechos erzeugen. Das entspricht im Grunde der

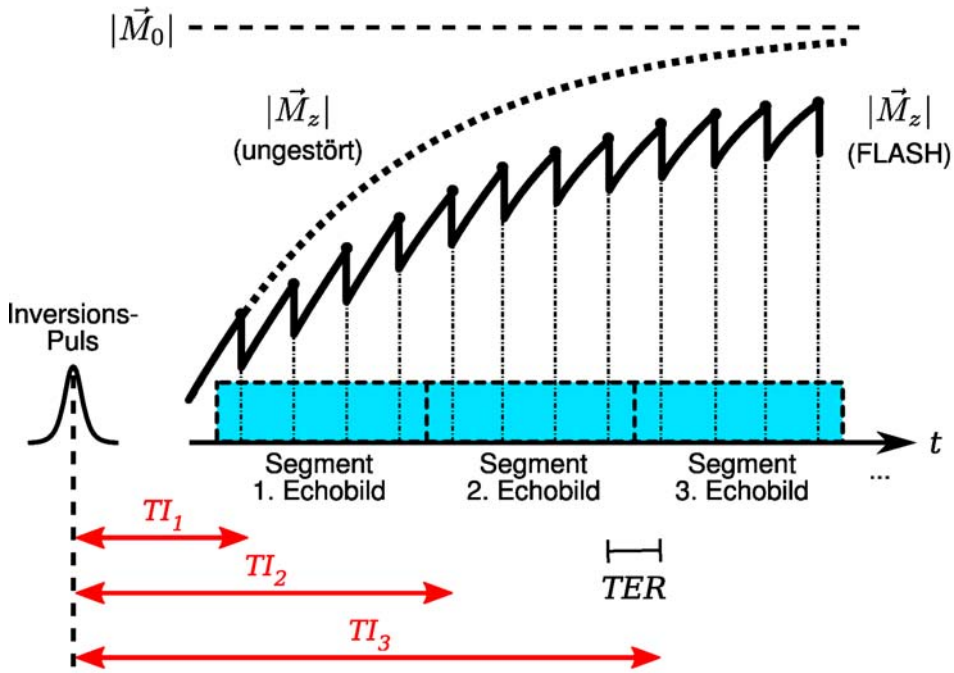


Abb. 2.10: *Sequenzdiagramm der IR-FLASH-Sequenz. Auf einen Inversionspuls folgen in kurzem Abstand Anregungspulse mit kleinem Kippwinkel, während sich die Longitudinalmagnetisierung erholt. Die so erzeugte Transversalmagnetisierung wird zur Gewinnung eines Gradientenechos benutzt. Mehrere Echos dieser auch als* Look-Locker *bekannten Sequenz werden zur Aufnahme unterschiedlicher Phasenkodierschritte desselben Bildes verwendet („Schnappschuss"-Technik nach* Haase, *[16]). In der Abbildung wurde dies für 4 k-Raum-Linien dargestellt, die bei zentrischer Phasenkodierung einem Echobild mit der gleichen effektiven Inversionszeit ($TI_{1,2,3}$) zugeordnet werden.*

von Haase und Frahm entwickelten FLASH-Sequenz (*Fast Low-Angle Shot*) [14] mit vorgeschaltetem Inversionsmodul: Die Pulse wandeln nur einen Teil der Longitudinalmagnetisierung in Transversalmagnetisierung um, der zur Erzeugung eines messbaren Gradientenechos ausreicht (s. Abb. 2.10). Für die Spektroskopie wurde diese Methode der T_1-Quantifizierung ursprünglich von Look und Locker 1970 vorgeschlagen [15], wobei die aufeinanderfolgenden Echos also nicht für verschiedene Ortskodierungen, sondern die Verlaufsbestimmung der T_1-Erholung an einem Ort genutzt wurden.

Als bildgebende 2-D-Sequenz führten Haase und Deichmann 20 Jahre darauf diese Methode unter dem Namen Snapshot-FLASH ein. Sie lösten die Frage der Ortskodierung im Hinblick auf eine Messzeitminimierung: Für die Aufnahme eines Echobildes mit N_{Phase2D} Phasenkodierschritten wurden gerade die ersten N_{Phase2D} Echos zu einem Bild zusammengefasst und dieses einer mittleren Echozeit zugeordnet.

Inwieweit diese Aufnahme aller k-Raum-Linien nach ein und derselben Inversion die ermittelten T_1-Werte beeinflusste, blieb offen. Allerdings klärten Haase und Deichmann den Einfluss auf die T_1-Schätzung analytisch, den die Störung der T_1-Erholung durch die FLASH-Bildgebung hat [17]: In der Regel führt sie zu einer Unterschätzung von T_1 (vgl. Abb. 2.10 auf der vorherigen Seite für eine schematische Darstellung der Störung).

Anstelle des klassischen Signalverlaufs nach einer Inversion wie in Gleichung (2.20) fanden schon Look und Locker einen Zusammenhang der Form

$$M(TI) = A - B \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right) \tag{2.22}$$

für die Zeitabhängigkeit des gemessenen Signals. A entspricht dabei $M_{0,\parallel}$, während B den Grad der Inversion angibt. Für einen perfekten 180°-Puls geht Gleichung (2.22) in Gleichung (2.20) durch die Beziehung $B = 2 \cdot A$ über.

Das so erhaltene T_1 ist zunächst aber ein scheinbares, das zur Kenntlichmachung mit T_1^* bezeichnet wird: Tatsächlich ist die Relaxationszeit größer, da durch die fortwährende Umwandlung eines Teils der Longitudinalmagnetisierung in Transversalmagnetisierung vorzeitig ein Gleichgewichtszustand eingestellt wird, der nicht zur Anfangsmagnetisierung M_0 zurückkehrt (s. dazu auch Abschnitt 3.1.2).

Für kleine Kippwinkel ist eine lineare Näherung dieser Gleichgewichtsmagnetisierung zulässig. Wird zudem nach dem letzten Puls der FLASH-Sequenz eine vollständige Relaxation der Magnetisierung bis zum nächsten Inversionspuls abgewartet, erhält man nach [17]

$$T_1 = T_1^* \left(\frac{B}{A} - 1\right) \tag{2.23}$$

als Korrekturformel zwischen scheinbarer und tatsächlicher Spin-Gitter-Relaxationszeit.

Die Vorteile dieser Messmethode liegen gegenüber der klassischen Inversions- oder Repetitionszeitvariation in der erheblich verkürzten Messdauer: Bei genügend großen T_1-Zeiten kann man nach einer einzigen Inversion mehrere vollständige Echobilder unterschiedlicher Inversionszeit aufnehmen. Selbst mit mehreren Mittelungen, um die schlechte Signalqualität aufgrund der kleinen Kippwinkel auszugleichen, bleibt man bei Messzeiten im Bereich weniger Minuten.

Allerdings liegt der Nachteil eindeutig in dem kurzen Zeitfenster, das zur Aufnahme eines Echobildes verwendet werden kann: Schlägt man zu viele aufeinanderfolgende Echos einem Echobild zu, so wird die Verwendung einer mittleren Echozeit zu ungenau, um eine quantitative Verwendbarkeit der ermittelten Relaxationszeit zu gewährleisten.

Dadurch ist die Anzahl an Phasenkodierschritten praktisch limitiert (in den Originalveröffentlichungen gar auf 64 k-Raum-Linien), was das Auflösungsvermögen stark begrenzt.

2.3.3 T_2-Karten

2.3.3.1 Einzel-Spinecho-Sequenzen

Ähnlich wie bei der Bestimmung der longitudinalen Relaxationszeit besteht auch für die T_2-Charakterisierung der naive Ansatz einer Aufnahme einzelner Echobilder zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Typischerweise wird dabei das klassische Spinecho-Experiment durch Variation der Echozeit eingesetzt: Auf eine Anregung durch einen 90°-Puls folgt nach der halben Echozeit $TE/2$ ein refokussierender 180°-Puls. Zur Echozeit TE formiert sich aufgrund dessen das Spinecho mit der bekannten exponentiellen Abhängigkeit von der Spin-Spin-Relaxationszeit.

$$M_\perp(TE) = M_{0,\perp} \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) + C \tag{2.24}$$

wobei $M_{0,\perp}$ die Transversalmagnetisierung unmittelbar nach dem 90°-Anregungspuls und C das durch Spule und Messobjekt erzeugte Rauschniveau bezeichnet.

Dieses Verfahren ist durch die Aufnahme nur eines Messpunktes des T_2-Abfalls pro Anregung äußerst ineffizient. Noch deutlicher spricht insbesondere bei langen Echozeiten der Einfluss der Diffusion gegen den Einsatz dieser Einzel-Echo-Sequenz. Dies zeigten schon Carr und Purcell in ihrer grundlegenden Arbeit [18]: Je größer die Echozeit, desto länger auch das Intervall zwischen Einstrahlung des 180°-Pulses und Messung des Spinechos. In dieser Zeit können durch die diffusive Bewegung der Moleküle mit angeregten Spins zusätzliche Dephasierungsphänomene auftreten, die die Transversalmagnetisierung senken. Das Signal verringert sich also schneller als durch die reinen Spin-Spin-Wechselwirkungen. Statt T_2 wird ein effektiver Wert T_2^{eff} ($\neq T_2^*$!), bestimmt, der die tatsächliche Relaxationszeit unterschätzt [19]:

$$\frac{1}{T_2^{\text{eff}}} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{12} G^{\text{eff}} \gamma^2 D \cdot TE^2 \tag{2.25}$$

D bezeichnet die Diffusionskonstante (für Wasser $2{,}2 \cdot 10^{-5}\,\mathrm{cm}^2/\,\mathrm{s}$), G^{eff} die zum Echozeitpunkt wirkende Gradientenfeldstärke und γ wie zuvor das gyromagnetische Verhältnis.

Bei Multi-Echo-Sequenzen werden die 180°-Pulse dagegen in kurzem Abstand appliziert, und nur die während dieser Zeit auftretende Diffusion schwächt das Signal zusätzlich ab.

2.3.3.2 Multi-Spinecho-Sequenzen – CPMG

Bereits 1954 schlugen Carr und Purcell die Erzeugung mehrerer aufeinanderfolgender Spinechos vor, um so den Abfall der Transversalmagnetisierung nach einem initialen Anregungspuls zu verfolgen [18]. Meiboom und Gill erweiterten 1958 diese Idee, um das Problem der unvollständigen Refokussierung durch nicht perfekte 180°-Pulse zu lösen: Sie prägten jeweils direkt aufeinanderfolgenden Refokussierungspulsen entgegengesetzte Phasen auf [20].

Dementsprechend fand die Methode unter dem Namen Carr-Purcell-Meiboom-Gill-Sequenz (CPMG) auch ihren Weg in die NMR-Bildgebung, und ihr Potenzial für die quantitative MRT wurde früh genutzt. Gegen Ende der 80er und Anfang der 90er Jahre wurden insbesondere in den Arbeiten der Gruppe um Mark R. Henkelman [21], [22] weitere Verbesserungen vorgeschlagen, die sich umfassender mit der Frage der Unterdrückung „falscher“ Signalanteile neben den erwünschten Spinechos beschäftigten: Ohne den Einsatz sogenannter *Spoiler*- oder *Crusher*-Gradienten treten durch die wiederholte nicht perfekte 180°-Refokussierung verbliebener Transversalmagnetisierung sogenannte stimulierte Echos auf, die den charakteristischen T_2-Abfall verfälschen.

Dabei beschränken sich die meisten Arbeiten auf die Verwendung von schichtselektiven Pulsen mit 2-D-Phasenkodierung, und nur neuere Veröffentlichungen nehmen zugunsten der Vorteile einer 3-D-Messung die erhebliche höhere Messzeit in Kauf [19].

2.4 Verfahren zur Parameterbestimmung und Kartenberechnung aus den Bilddaten

2.4.1 Die Methode der kleinsten Quadrate

Carl Friedrich Gauss entwickelte um 1795 die Methode der kleinsten Quadrate und verwandte sie sechs Jahre später erfolgreich zur Berechnung der Bahn des Asteroiden Ceres, was den Weltruhm des Mathematikers begründete. Dank dieses Verfahrens

ist es möglich, die Parameter einer Funktion – als theoretische Beschreibung eines physikalischen Modells – bestmöglich an die Ergebnisse einer Messreihe anzupassen. Das Auswahlkriterium für die Parameter $\vec{\theta} = (\theta_1, \ldots, \theta_p)^T$ besteht dabei in der Minimierung der quadrierten Abweichung zwischen Messwert y_i und vorhergesagtem Wert der Modellfunktion $M(t_i, \vec{\theta})$, und zwar an jeder Stelle $t_i, i = 1 \ldots N$.

Dazu wird die Summe dieser „Fehlerquadrate“ (SSR, *Sum of Squared Residuals*) minimiert, also:

$$SSR(\vec{\theta}) = \sum_{n=1}^{N} \left(y_i - M(t_i, \vec{\theta}) \right)^2 \rightarrow \min \tag{2.26}$$

Für die Relaxationskarten bezeichnen t_i die Zeiten, zu denen Echobilder aufgenommen wurden, $M(t_i, \theta)$ die zeitliche Entwicklung der Longitudinal-(T_1-) bzw. Transversal-(T_2-)Magnetisierung und $\vec{\theta}$ einen Parametervektor, der je nach Messverfahren neben den Relaxationszeiten $T_{1,2}$ und der (Pseudo-)Protonendichte M_0 auch das Rauschniveau C der Messung sowie die Güte der Inversionspulse B enthalten kann.

Die numerische Umsetzung der Methode der kleinsten Quadrate erfolgt oftmals durch die Implementation des Levenberg-Marquardt-Algorithmus [23,24]. Er stellt eine Kombination des iterativen Gauss-Newton-Verfahrens mit der Methode des steilsten Gradientenabstiegs dar. Das Gauss-Newton-Verfahren versucht, das Minimum von SSR bezüglich des Parametervektors $\vec{\theta}$ zu bestimmen, indem die Nullstelle der Ableitung $\nabla_{\vec{\theta}} SSR$ berechnet wird. Hierfür wird M durch die Taylorapproximation 1. Ordnung linearisiert, und als Bedingung für die Änderung $\vec{\delta}$ der Parameterschätzung $\vec{\theta}_0$ im nächsten Iterationsschritt ergibt sich

$$J^T J \vec{\delta} = J^T (\vec{y} - \vec{M}(\vec{t}, \vec{\theta}_0)) \ . \tag{2.27}$$

Es bezeichnet $J = \nabla_{\vec{\theta}} \vec{M}(\vec{t}, \vec{\theta}_0)$ die Ableitung von $\vec{M}(\vec{t}, \vec{\theta}_0) = (M(t_1, \vec{\theta}_0), \ldots, M(t_N, \vec{\theta}_0))$ bezüglich des Parametervektors $\vec{\theta}$, also die Jacobi-Matrix.

Im Gradientenabstiegsverfahren wird hingegen der Ansatz verwendet, dass das Minimum von SSR, ausgehend von der momentanen Schätzung von $\vec{\theta}$, genau in Richtung der Ableitung, also des Gradienten $\nabla_{\vec{\theta}} SSR$, liegt. Der Iterationsschritt besteht folglich aus

$$\vec{\delta} = J^T (\vec{y} - \vec{M}(\vec{t}, \vec{\theta}_0)) \ . \tag{2.28}$$

Die gewichtete Kombination beider Iterationsschritte nach Levenberg führt auf

$$\left(J^T J + \lambda I \right) \vec{\delta} = J^T (\vec{y} - \vec{M}(\vec{t}, \vec{\theta}_0)) \ , \tag{2.29}$$

wobei I die Einheitsmatrix und λ der Gewichtungsfaktor ist, der abhängig vom Erfolg des Iterationsschrittes angepasst wird: Verringert sich die Summe der Fehlerquadrate mit dem neuen Parametervektor $\vec{\theta}_0 + \vec{\delta}$, so befindet man sich nahe dem Minimum. Die lineare Approximation nach Gauss-Newton ist gültig, entsprechend verringert man λ, um den Gradientenabstieg schwächer zu gewichten. Umgekehrt wird λ erhöht und gleichzeitig das alte $\vec{\theta}$ beibehalten, falls sich SSR nach der Iteration nicht verringert hat.

Da aber auch in diesem Fall der Gradient sehr flach und damit die Iterationsschritte zum Minimum sehr klein sein können, schlug Marquardt vor, die Parameterrichtungen $\theta_1, \ldots, \theta_p$ mit unterschiedlichen Schrittweiten zu iterieren: Dazu musste die Einheitsmatrix in Gleichung (2.27) durch ein Krümmungsmaß ersetzt werden: Je flacher die Krümmung der Kurve in einer Richtung, desto größer kann die Schrittweite gewählt werden, ohne das Minimum zu überschreiten.

Realisiert wird diese Krümmungsgewichtung durch die Diagonaleinträge der Matrix $J^T J$, die eine Approximation der Hesse-Matrix von $\vec{M}$ darstellt. Schließlich lautet der Iterationsschritt dann

$$\left(J^T J + \lambda \mathrm{diag}(J^T J)\right) \vec{\delta} = J^T (\vec{y} - \vec{M}(\vec{t}, \vec{\theta}_0)). \tag{2.30}$$

2.4.2 Kritik und Alternativen

Der intuitive Ansatz der Kleinsten-Quadrate-Methode lässt leicht vergessen, dass sie bestimmte Voraussetzungen an die statistische Verteilung der Messwerte stellt, und nur dann die optimale Schätzung der Parameter liefert, wenn diese Anforderung erfüllt sind. So müssen die Stichproben- oder Messdaten Gauss-verteilt um den wahren Wert sein, was zunächst für die komplexen Daten der Spulenspannung in der MRT angenommen werden kann.

Im Falle der verwendeten rekonstruierten Bilder, die letztlich für die Berechnung der Relaxationskarten zum Einsatz kommen, werden jedoch Real- und Imaginärteil der gemessenen Spannung U zum Absolutbetrag des Signals

$$S = \sqrt{\Re(U)^2 + \Im(U)^2}, \tag{2.31}$$

verrechnet, der dann linear als Helligkeit eines Bildpunktes $H = a \cdot S + b$ skaliert wird.

Die für die Berechnung der Relaxationskarten verwendeten Bilddaten folgen damit einer anderen Wahrscheinlichkeitsverteilung, der RICE-Verteilung

$$p(S|f(\vec{\theta}) = \frac{S}{\sigma^2} \exp\left(-\frac{S^2 + f^2(\vec{\theta})}{2\sigma^2}\right) I_0\left(\frac{f(\vec{\theta})S}{\sigma^2}\right) \ . \tag{2.32}$$

$\vec{\theta}$: Vektor der zu schätzenden Parameter, d. i. (M_0, T_1) oder (M_0, T_2, C)
$f(\vec{\theta})$: Erwartungswert des Signals mit den gegebenen Parametern
σ^2 : Varianz/Rauschniveau der komplexen Daten
$I_0(z)$: modifizierte Besselfunktion 0. Ordnung der 1. Gattung ($\frac{1}{2\pi}\int_0^{2\pi} \exp(z\cos\varphi)\mathrm{d}\varphi$)

Hierdurch ist die Methode der kleinsten Quadrate nicht mehr ein erwartungstreuer Schätzer der Relaxationszeit, sondern liefert systematisch zu niedrige Werte für T_1 und systematisch zu hohe Werte für T_2 [25, S. 37–44].

Dies spielt insbesondere für Datensätze mit niedrigem SNR eine Rolle. Als Alternative werden *Maximum Likelihood*-Schätzer vorgeschlagen, insbesondere für kleine Werte des mittleren SNR

$$\langle \mathrm{SNR} \rangle = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^{N} \mathrm{SNR}_{\mathrm{Echo}\ k} \ . \tag{2.33}$$

Schon für ein $\langle \mathrm{SNR} \rangle > 6$ liegen die angegebenen Abweichungen der T_1- und T_2-Werte, die mittels der Methode der kleinsten Quadrate ermittelt wurden, bei unter 5 % [25, S. 43f.]. Andere physikalische Einflüsse, z. B. die Ungenauigkeit des Kippwinkels um 1° bei der T_1-Messung oder das Schichtprofil der 180°-Pulse in den T_2-Sequenzen haben hier einen erheblich stärkeren Einfluss auf die Schätzung der Relaxationszeiten als die Wahl des optimalen Schätzers.

Zum gleichen Schluss kommt man, wenn man statt des Betrags der Signalintensität die komplexen, phasenkorrigierten Messwerte als Datengrundlage nimmt: Diese unterliegen einer GAUSS'schen Rauschverteilung, womit die Methode der kleinsten Quadrate korrekter Schätzer der Relaxationsparameter ist: BJARNASON ET. AL erhalten hierdurch im Mausgehirn (Weißer Balken, *corpus callosum*) T_2-Werte bei 9,4 Tesla von $44{,}15 \pm 0{,}64$ ms gegenüber $42{,}8 \pm 1{,}4$ ms für die unkorrigierten Absolutdaten, die einer zu niedrigen Schätzung von 3 % entsprechen [26]. Erst jenseits von $T_2 = 320$ ms wirkt sich die Phasenkorrektur signifikant aus, was *in vivo* weder für die graue noch die weiße Hirnsubstanz eine Rolle spielt, sondern einzig für die Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (*liquor cerebrospinalis*, engl. *cerebrospinal fluid* (CSF)).

Ein weiterer Punkt spielt insbesondere im Vergleich mit anderen wissenschaftlichen Arbeiten eine Rolle: Alle im Rahmen dieser Arbeit recherchierten Literaturdaten für Relaxationszeiten im Hochfeld (s. Tab. 3.3 auf Seite 52 und 3.8 auf Seite 73) beinhalten Parameterschätzungen nach der Methode der kleinsten Quadrate. Sicherlich ist dies auch der mitunter trügerischen Eigenschaft geschuldet, dass die erhaltenen Kurven in den Messdiagrammen optisch am besten dem Signalverlauf entsprechen – das Auge ist an die Bewertung nach minimalen Abständen gewöhnt, weniger an die Schätzung nicht-Gauss'scher Wahrscheinlichkeitsdichten.

3 Methodenentwicklung

Dieses Kapitel stellt die Auswahl und Optimierung der Messsequenzen für die Bestimmung der T_1- und T_2-Karten unter Berücksichtigung der in Kapitel 2.3 erläuterten Kriterien dar. Insbesondere die Weiterentwicklung der dort vorgestellten Sequenzen für das hohe statische Magnetfeld von 9,4 Tesla und die leistungsfähigen Gradientenrohre (max. 300 mT/m) werden behandelt. Alle *in vivo*-Messungen wurden mit einem Quadratur-Resonator als Anregungsspule und einer der Anatomie des Mausgehirns angepassten Oberflächen-Empfangsspule durchgeführt. Für Messungen an größeren Wasserphantomen wurde der Quadratur-Resonator als Sender und Empfänger benutzt.

Auf die eigentliche Implementation der Sequenzen für das *Bruker BioSpec 94/30*-System in einer firmenspezifischen, C-basierten Programmierumgebung kann leider nicht eingegangen werden, obwohl auch darin ein erheblicher Teil dieses Arbeitsabschnitts bestand.

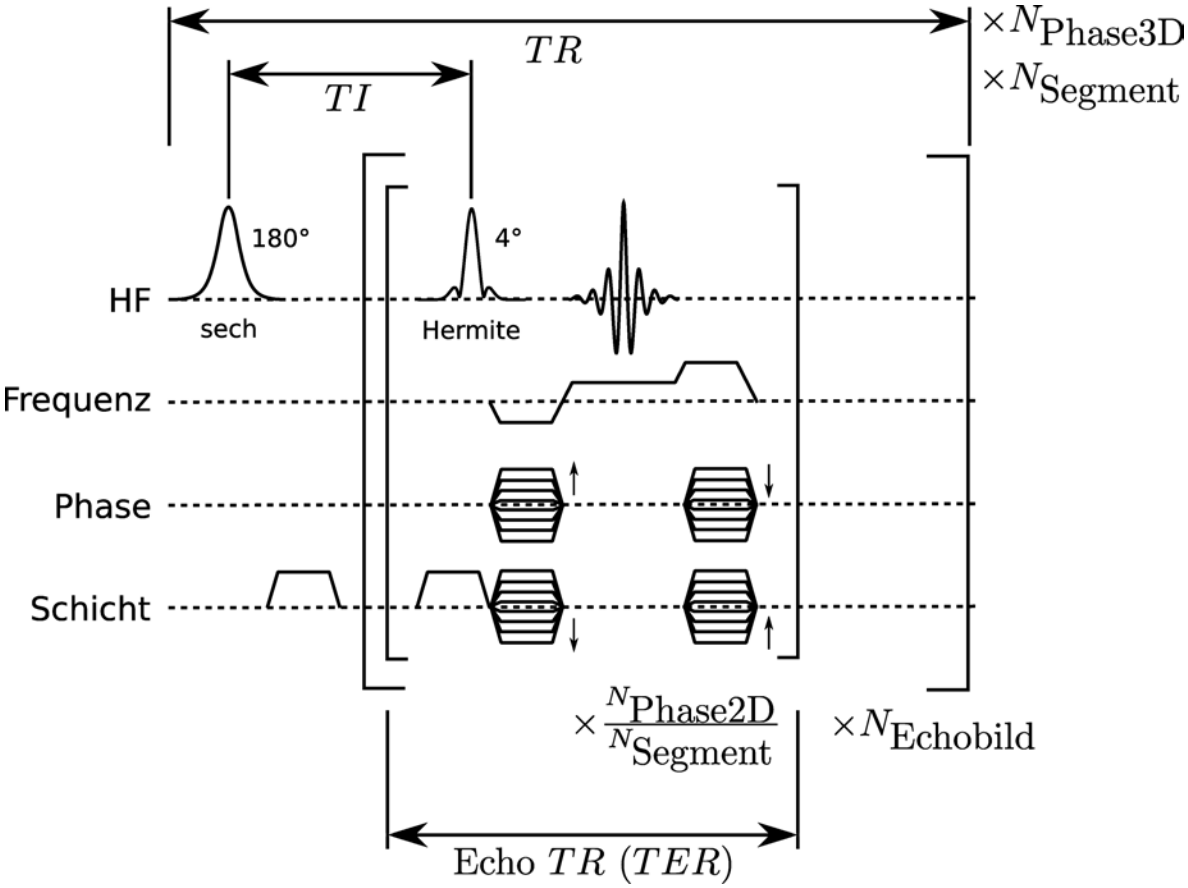


Abb. 3.1: *Schematische Darstellung der Puls- und Gradientenapplikation (Sequenzdiagramm) der zur T_1-Messung verwendeten segmentierten IR-FLASH-Sequenz*

3.1 Die segmentierte 3-D-IR-FLASH-Sequenz zur Bestimmung der T_1-Relaxationszeit

3.1.1 Sequenzaufbau

Die Sequenz (Sequenzdiagramm s. Abb. 3.1) orientiert sich an einem Vorschlag von Guilfoyle et al. für ein 7-Tesla-MRT-Gerät [1]. Die Autoren modifizieren die Snapshot-FLASH-Sequenz (s. Kapitel 2.3.2) zu einer segmentierten 2-D-Sequenz, um so einerseits die Vorteile der hohen Geschwindigkeit von Snapshot-Aufnahmen zu nutzen, andererseits aber auch die Möglichkeit einer hohen Auflösung und geringeren Abweichungen zwischen effektiver Echozeit und tatsächlicher Bildaufnahmezeit zu haben.

Folgende Eigenschaften der dort vorgestellten Sequenz wurden übernommen:

- Segmentierung der Aufnahme in 2-D-Phasenkodierrichtung mit zentrischer An-

ordnung der k-Raum-Linien. Dies führt zu geringeren Unstetigkeitseffekten als die lineare Phasenkodierung.

- Inversionspuls in sech-Form mit anschließendem 4 ms *Crusher*-Gradient zur Beseitigung eventueller Transversalmagnetisierung durch nicht perfekte 180°-Pulse.

An anderen Punkten wurden jedoch entscheidende Modifikationen als Folge eigener Optimierungsergebnisse gemacht, die in den nachfolgenden Abschnitten erläutert werden sollen:

- Erweiterung zur 3-D-Sequenz durch Phasenkodierung in Schichtrichtung.
- Verringerung der Voxelgröße auf ein Fünftel (Auflösung 117 µm statt 200 µm isotrop).
- Erhöhung des Kippwinkels der FLASH-Anregungspulse von 3 auf 4°.
- Reduktion der freien Relaxation nach Abschluss der Bildaufnahme von 10 auf 1,2 Sekunden zur Minimierung der Repetitionszeit.
- Aufnahme von 16 statt 8 k-Raum-Linien pro Echobild mit einer resultierenden Bildwiederholrate von 155 ms.
- Aufnahme von 30 statt 64 Echobildern zur Verringerung der Repetitions- und Messzeit.

3.1.2 Berechnung der zeitlichen Signalentwicklung

Die Berechnung der zeitlichen Entwicklung der Longitudinalmagnetisierung während der segmentierten IR-FLASH-Sequenz (s. Abb. 3.1 auf der vorherigen Seite) diente vornehmlich dem physikalischen Verständnis des zugrunde liegenden Signalverlaufs. Zudem bildete es den Ausgangspunkt der Simulationen, die Anhaltspunkte für die Parameterwahl der Sequenz liefern sollten.

Der tatsächliche Erholungsprozess der Longitudinalmagnetisierung mit der charakteristischen T_1-Zeit wird bei den IR-FLASH- bzw. Look-Locker-Sequenzen durch die Anwendung selbst kleinster Anregungspulse gestört (s. Abb. 2.10 auf Seite 23): Durch jeden α-Anregungspuls wird ein Anteil der Longitudinalmagnetisierung als Transversalmagnetisierung verfügbar. Die Transversalmagnetisierung wird dann für die Erzeugung des Gradientenechos genutzt, wodurch sich die Longitudinalmagnetisierung vermindert. In verkürzter Form beschrieben schon Look und Locker das zugehörige

Signalverhalten für die Spektroskopie [15]. Henderson et al. fassten die entsprechenden Formeln für eine 3-D-Bildgebungssequenz zusammen [27].

Ausgangspunkt für die Herleitung der Longitudinalmagnetisierung $M_\parallel$ (gemeint ist stets der vorzeichenrichtige Betrag des zugehörigen Magnetisierungsvektors) ist die in Abschnitt 2.2 eingeführte phänomenologische Bloch-Gleichung

$$\frac{\mathrm{d}}{\mathrm{d}t}M_\parallel = \frac{-M_0 + M_\parallel}{T_1}, \tag{3.1}$$

die bei einer ungestörten zeitlichen Entwicklung auf

$$M_\parallel(t) = (M_0 - M_{equ})\mathrm{e}^{-\frac{t}{T_1}} + M_{equ}\ . \tag{3.2}$$

führt. M_0 ist die Magnetisierung zum Zeitpunkt $t = 0\,\mathrm{s}$, M_{equ} ist die Magnetisierung im Equilibrium, also der Überschuss an parallelen Spins im System (s. Gl. (2.3)) nach unendlich langer freier Relaxation.

Nach einer Zeitspanne TER (Echorepetitionszeit) beträgt die Longitudinalmagnetisierung demnach

$$M_\parallel^- = M_0 u + (1-u)M_{equ} \text{ mit } u = \mathrm{e}^{-\frac{TER}{T_1}} \tag{3.3}$$

Wirkt anschließend ein α-Puls auf die Magnetisierung, so folgt

$$M_\parallel^+ = M_\parallel^- \cos\alpha \ \text{ und mit } y := \cos\alpha \tag{3.4}$$

$$M_\parallel^+ = M_\parallel^- y = (M_0 u + (1-u)M_{equ})\, y. \tag{3.5}$$

Die Look-Locker-Sequenz besteht aus einer Folge solcher α-Pulse im Wechsel mit Intervallen ungestörter Relaxation. Bezeichnet man den Kippwinkel des i-ten Pulses mit α_i und die Dauer der darauf folgenden Relaxationsphase mit t_{i+1} (demnach

$u_{i+1} = \exp\left(-\frac{t_{i+1}}{T_1}\right)$ und $y_i = \cos\alpha_i$), so kann man Gleichung (3.5) iterieren:

$$
\begin{aligned}
M^-_{\parallel,0} &=: M_0 \\
M^+_{\parallel,0} &= M_0 y_0 \\
M^-_{\parallel,1} &= M^+_{\parallel,0} u_1 + (1-u_1) M_{equ} = M_0 y_0 u_1 + (1-u_1) M_{equ} \\
M^+_{\parallel,1} &= (M_0 y_0 u_1 + (1-u_1) M_{equ}) y_1 = M_0 y_0 y_1 u_1 + (1-u_1) y_1 M_{equ} \\
M^-_{\parallel,2} &= (M_0 y_0 y_1 u_1 + (1-u_1) y_1 M_{equ}) u_2 + (1-u_2) M_{equ} \\
&= M_0 y_0 y_1 u_1 u_2 + ((1-u_1) y_1 u_2 + (1-u_2)) M_{equ} \\
M^+_{\parallel,2} &= M_0 y_0 y_1 y_2 u_1 u_2 + M_{equ}((1-u_1) y_1 y_2 u_2 + (1-u_2) y_2) \\
M^+_{\parallel,3} &= M_0 y_0 y_1 y_2 y_3 u_1 u_2 u_3 + M_{equ}((1-u_1) y_1 y_2 y_3 u_2 u_3 + (1-u_2) y_2 y_3 u_3 + (1-u_3) y_3) \\
&\vdots \\
M^+_{\parallel,n} &= M_0 y_0 \prod_{k=1}^{n} y_k u_k + M_{equ} \sum_{k=1}^{n} \left((1-u_k) y_k \prod_{l=k+1}^{n} y_l u_l \right)
\end{aligned}
\tag{3.6}
$$

Für den Fall eines initialen Inversionspulses ist $y_0 = -1$, und nach der Inversionszeit TI gilt $u_1 = \exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right)$. Werden anschließend n α-Pulse $y_1 = \cdots = y_n = \cos\alpha =: y$ mit stets gleichem Abstand TER appliziert, so ist $u_2 = \cdots = u_n = \exp\left(-\frac{TER}{T_1}\right) =: u$. Damit vereinfacht sich Gleichung (3.6) zu

$$
\begin{aligned}
M^+_{\parallel,n} &= -M_0 u_1 y (yu)^{n-1} + M_{equ} \left((1-u_1) y (yu)^{n-1} + (1-u) y \sum_{k=2}^{n} (yu)^{n-k} \right) \\
&= -M_0 u_1 y (yu)^{n-1} + M_{equ} \left((1-u_1) y (yu)^{n-1} + (1-u) y \frac{(yu)^{n-1} - 1}{yu - 1} \right)
\end{aligned}
\tag{3.7}
$$

Die Signalintensität S_n des Gradientenechos – die die Datengrundlage der quantitativen Auswertung bildet – beträgt zur Echozeit TE nach dem n-ten Anregungspuls (den Inversionspuls ausgeschlossen)

$$
S_n = M^-_{\parallel,n} \sin\alpha \exp\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right) \tag{3.8}
$$

bei gegebener effektiver Spin-Spin-Relaxationszeit T_2^*. Eingesetzt in Gleichung (3.7),

$$
\begin{aligned}
S_n = {} & M_{equ} \sin\alpha \exp\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right) \left((1-u_1)(yu)^{n-1} + (1-u) \frac{(yu)^{n-1} - 1}{yu - 1} \right) \\
& - M_0 u_1 \sin\alpha \exp\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right) (yu)^{n-1},
\end{aligned}
\tag{3.9}
$$

kann dies in eine monoexponentielle Abhängigkeit von $t_n = TI + (n-1)TER$ umgeschrieben werden, der Zeit, zu der der n-te Anregungspuls ausgesandt wird: Diese einfachere Formulierung der Signalabhängigkeit ist insbesondere für eine numerische Anpassung der Parameter an gemessene Daten nach Levenberg und Marquardt (s. Abschnitt 2.4.1) vorteilhaft.

$$\begin{aligned} S_n = & \underbrace{\left(-M_0 u_1 + M_{equ}(1-u_1) + M_{equ}\frac{1-u}{yu-1}\right)\sin\alpha \exp\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right)}_{-B}(yu)^{n-1} \\ & \underbrace{-M_{equ}\frac{1-u}{yu-1}\sin\alpha\exp\left(-\frac{TE}{T_2^*}\right)}_{A} \end{aligned} \tag{3.10}$$

Der Exponentialterm in Normalform stellt sich weiter dar als:

$$\begin{aligned} (yu)^{n-1} &= \exp\left((n-1)\log\left(\cos\alpha\exp\left(-\frac{TER}{T_1}\right)\right)\right) \\ &= \exp\left(-\frac{(n-1)TER}{T_1} + (n-1)\log\cos\alpha\right) \\ &= \exp\left(-\underbrace{(n-1)TER}_{t_n - TI}\underbrace{\left(\frac{1}{T_1} - \frac{\log\cos\alpha}{TER}\right)}_{\frac{1}{T_1^*}}\right) \end{aligned} \tag{3.11}$$

Schließlich ergibt sich

$$S(t_n) = A - B\exp\left(-\frac{t_n}{T_1^*}\right) \tag{3.12}$$

Durch die exakte Kenntnis des Kippwinkels α und der Wiederholrate der zugehörigen Anregungspulse (TER) lässt sich somit aus der scheinbaren Relaxationszeit T_1^* die tatsächliche, T_1, berechnen:

$$T_1 = \frac{1}{\frac{1}{T_1^*} + \frac{\log\cos\alpha}{TER}} \tag{3.13}$$

Schon für Kippwinkel ab 5° besitzt der Korrekturterm (zweiter Summand im Nenner) die gleiche Größenordnung wie der zu T_1^* gehörende Summand. Somit reagiert Gleichung (3.13) sehr empfindlich auf Abweichungen vom nominellen Kippwinkel (s. Abb. 3.2 auf der nächsten Seite), z. B. durch ein suboptimales Schichtprofil. Kleine Fehler in der Bestimmung von α führen damit unweigerlich zu großen Fehlern in der Berechnung des „wahren“ T_1 aus dem durch die Anpassung gewonnenen T_1^*. Die Verwendung kleinerer Kippwinkel oder aber die genaue Kenntnis des α-Anregungsprofils (Kippwinkel-Karte) bildet demnach eine notwendige Voraussetzung für den sinnvollen Einsatz dieser Korrekturfunktion.

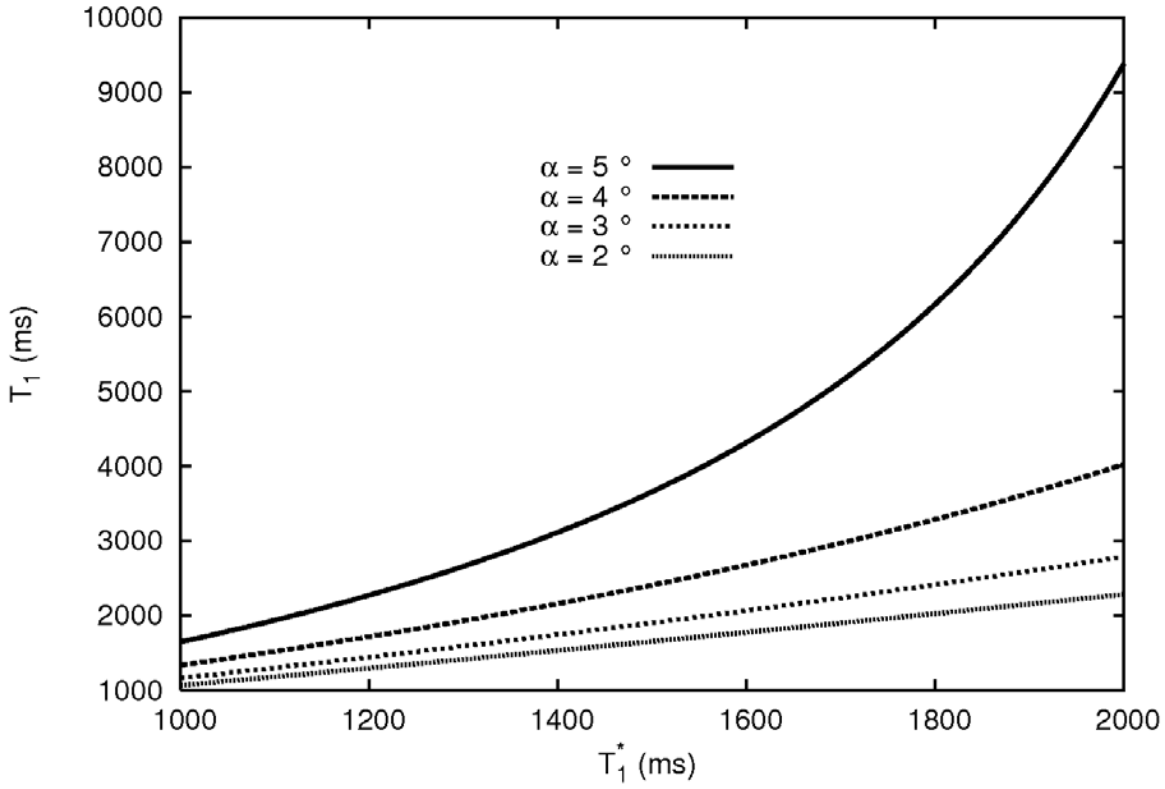


Abb. 3.2: *Kippwinkelkorrektur des erhaltenen T_1-Wertes: Durch die nicht gestörte Relaxation der Transversalmagnetisierung wird der tatsächliche T_1-Wert von einer konventionellen monoexponentiellen 3-Parameter-Anpassung unterschätzt. Dies kann mit Hilfe des Korrekturterms in (3.13) ausgeglichen werden. Für Kippwinkel größer als 4° übersteigt der Einfluss der Korrektur jedoch den eigentlichen Parameterwert T_1^*, sodass eine kleine Abweichung vom nominellen Wert des Kippwinkels zu erheblichen Fehlern bei T_1 führt.*

3.1.3 Parameteroptimierung für die quantitative Bestimmung von T_1

3.1.3.1 Wahl der Auflösung und Aufnahmematrix

Die Auflösung wurde in erster Linie aus Gründen der Vergleichbarkeit mit bereits vorhandenen Sequenzen zu 117 μm isotrop gewählt. Versuche bei einer noch größeren Auflösung von 100 μm lieferten hingegen ein schlechtes SNR, das auch auf den berechneten T_1-Karten ein starkes Rauschen implizierte.

Um der Zielstellung einer völligen Abdeckung des ganzen Mäusegehirns bei der Messung zu genügen, wurde die Matrixgröße auf $192 \times 192 \times 96$ festgelegt, wobei der dritte Faktor die Anzahl der Partitionen (bei koronaler Schichtführung) angibt. Für die

ebene Dimension der Matrix genügt auch eine 128 × 128-Matrix, um die Ausdehnung des Schädels abzudecken. Es ließ sich aber durch die höhere Anzahl der Anregungen und Datenpunkte noch einmal das SNR pro Echobild erhöhen. Dabei wurde die Anzahl der Echos pro Segment konstant belassen.

Eine Wiederholung der gleichen Phasenkodierschritte und nachträgliche Mittelung hätte denselben Effekt bewirkt. Allerdings muss dann der gesamte Datensatz mehrfach gemessen werden, wodurch sich schon bei einer Wiederholung jeder Anregung die Messzeit verdoppelt.

3.1.3.2 Artefaktfreiheit der Echobilder

Auch für die quantitative Bildgebung ist die Artefaktfreiheit der Rohdaten – in diesem Fall der Echobilder – ein wichtiger Aspekt. Aufgrund der nur kleinen Kippwinkel (s. a. Abschnitt 3.1.3.5) und der geringen Transversalmagnetisierung pro Anregung reichte ein kurzer *Spoiler*-Gradient (350 μs in Frequenzrichtung, 55 % Maximalamplitude) nach dem Auslesen des Echos, um unerwünschte Signalanteile zu dephasieren und artefaktfreie Bilder zu erhalten.

Das jeweils erste Echobild ($TI < 10$ ms) zeigte zunächst *in vivo* eine Signalinhomogenität in den äußeren Kortex-Schichten. Sie war auf den FID des 180°-Inversionspulses zurückzuführen und konnte beseitigt werden, indem ein ausreichend langer *Spoiler*-Gradient (4 ms, 30 %) zwischen Inversion und erstem Anregungspuls platziert wurde. Er ermöglichte die vollständige Dephasierung des unerwünschten FID-Signals. Zugleich wurde der Abstand des Inversionspulses zum ersten α-Puls des FLASH-Moduls auf $TI = 19{,}4$ ms erhöht, um das Abklingen etwaiger Transversalmagnetisierung abzuwarten.

3.1.3.3 Optimierung der Segmentierung und Echoanzahl

Das Zusammenspiel von Echoanzahl und Segmentierung in der beschriebenen Signalentwicklung (Abschnitt 3.1.2) ist äußerst komplex, weswegen hier nach einigen grundsätzlichen Überlegungen auf numerische Berechnungen der zu erwartenden Signalstärke zurückgegriffen wurde.

Um den Verlauf der Magnetisierungserholung nach der anfänglichen Inversion zu verfolgen, wurde ein sich daran nahtlos anschließender Beginn des FLASH-Moduls mit dem ersten α-Anregungspuls angestrebt. Ansonsten bliebe SNR für die Echobilder ungenutzt. Der Abstand der aufgenommenen Echos sollte minimal sein, um ganz allgemein

eine effektive Messsequenz zu generieren, also viele Datenpunkte pro Messzeit aufzunehmen. Durch die Länge des Anregungspulses, der Phasenkodiergradienten sowie die Messung von 192 Punkten in Frequenzkodierrichtung bei jedem Echo betrug der minimal mögliche Abstand zwischen zwei Echos $TER_{\min} = 9{,}69\,\text{ms}$.

Neben diesen Aspekten, die die Signalstärke maximieren sollten, gab es auch zwei Punkte, die auf den optimalen Einsatz zur quantitativen Bildgebung abzielten:

Die Anzahl der aufzunehmenden Echos wurde so groß gewählt, dass der Echozug die gesamte Dynamik der FLASH-gestörten T_1-Relaxation erfassen konnte. Dies bedeutete, dass so lange Echos aufgenommen werden mussten, bis sich ein Gleichgewicht des Signals eingestellt hatte, d. h. $|M(t+TER) - M(t)| < \sigma_{\text{Rauschen}}$ bezüglich des angenommenen Rauschniveaus σ_{Rauschen}. In Simulationen war dies nach ca. 400–500 Echos der Fall, also nach 4–5 Sekunden.

Gleichzeitig ging es darum, die Fehler bei der T_1-Schätzung gering zu halten. Daher wurde versucht, die Segmentlänge nicht über 10 % der erwarteten T_1-Werte hinaus auszudehnen, was ca. 150–200 ms entsprach. Dadurch wurden die Fehler bei der Bestimmung der effektiven Inversionszeit jedes Echobildes im Bereich von 5 % der T_1-Werte gehalten – der Größenordnung, in der auch die Standardabweichung der Literaturwerte (s. Tab. 3.3) lag. Die Vorgabe von 192 Phasenkodierschritten insgesamt ließ dann eine Aufteilung in 16 Echos pro Segment sinnvoll erscheinen (also insgesamt $192/16 = 12$ Segmente). Damit ergab sich eine Segmentlänge von 155,04 ms.

Insgesamt konnte damit je ein Segment für 30 Echobilder in einer Zeit von 4661 ms aufgenommen werden.

3.1.3.4 Optimierung von *TR*

Ein offener Parameter ist die auf den Echozug folgende Wartezeit T_w bis zur nächsten Inversion. Das Signal steigt durch eine längere ungestörte Relaxation deutlich an, gleichzeitig erhöht sich aber auch die Gesamtmesszeit proportional.

Die Simulationen für verschiedene T_w zeigten, dass eine möglichst große Wartezeit das SNR insbesondere der ersten Echos deutlich erhöhte. Dadurch vergrößerte sich der Wertebereich der anzupassenden Daten. Diese höhere dynamische Reichweite wiederum führte zu einer genaueren Parameteranpassung, also T_1-Berechnung, wie schon in Abschnitt 2.3.2 allgemein für *Inversion-Recovery*-Sequenzen erläutert wurde.

Die Gesamtmesszeit sollte 2 Stunden nicht überschreiten. Daher wurde die Wartezeit

T_w schließlich auf den maximal möglichen Wert von 1,34 Sekunden festgelegt. Dies entsprach einer Repetitionszeit TR von 6 Sekunden.

3.1.3.5 Optimierung des Kippwinkels

Für die Optimierung des Kippwinkels gibt in der Regel der Ernst-Winkel einen guten Ausgangspunkt [8, S. 430]

$$\alpha_E = \arccos \exp\left(-\frac{TER}{T_1}\right) \tag{3.14}$$

Mit der systembedingten minimalen Echorepetitionszeit von $TER_{\text{min}} = 9{,}69\,\text{ms}$ und den Literaturwerten für die T_1-Werte der weißen und grauen Substanz bei 9,4 Tesla (1750–2150 ms, s. Tab. 3.3 auf Seite 52) ergeben sich hieraus optimale Kippwinkel α von 5,4 bis 6°.

Der Ernst-Winkel ist jedoch auf die Optimierung des SNR hin berechnet, während in der quantitativen Bildgebung auch eine möglichst ungestörte Erholung der Longitudinalmagnetisierung angestrebt wird.

Zwar ist das nachträgliche Korrigieren der erhaltenen T_1-Werte durchaus möglich, wie in Abschnitt 3.1.2 gezeigt wurde. Allerdings verringert sich die Abhängigkeit der gestörten Relaxation von der tatsächlichen Relaxationszeit mit steigendem Kippwinkel, wie schon Deichmann et al. 1992 [17] ausführten. Für Kippwinkel größer als 10° sind selbst Unterschiede von mehreren 100 ms nicht mehr auflösbar. Bei zu kleinen Kippwinkeln ist hingegen ein ungenügendes SNR zu erwarten.

Experimentell untersucht wurde daher der Einfluss der Kippwinkel auf die Schätzung der Relaxationszeit und auf das SNR für den Bereich von 2–5°. Dabei kam ein zylinderförmiges Phantom (Probenröhrchen mit 1 cm Durchmesser) zum Einsatz, das mit dem Eiklar eines Hühnereis befüllt war. Aufgrund seiner Zusammensetzung aus Wasser und Eiweiß zeigt das Eiklar T_1-Relaxationseigenschaften ähnlich denen von Hirngewebe und bietet sich daher als Phantominhaltsstoff an.

Die vorgestellte T_1-Sequenz wurde mit den Standard-Parametern (s. Tab. 3.4 auf Seite 53) eingesetzt. Lediglich die Kippwinkel wurden wie beschrieben variiert. Daneben wurden nur 48 statt 96 Phasenkodierschritte in Schichtrichtung aufgenommen, um die Messzeit zu halbieren. Natürlich ging dies mit einer Verringerung des SNR um den Faktor $\sqrt{2}/2$ einher, denn es gilt nach [8, S. 429]:

$$\text{SNR}_{\text{3D}} \propto \Delta x \Delta y \Delta z \sqrt{N_{\text{Phase2D}} N_{\text{Phase3D}} T_{\text{acq}}} \tag{3.15}$$

$\Delta x \Delta y \Delta z$: Volumen eines Bildpunktes
N_{Phase2D} : Anzahl der 2-D-Phasenkodierschritte
N_{Phase3D} : Anzahl der 3-D-Phasenkodierschritte
T_{acq} : Auslesezeit pro Echo

Absolute Aussagekraft besitzen die Phantomaufnahmen im Hinblick auf das SNR jedoch generell nicht, da für die *In-Vivo*-Aufnahmen mit einer deutlichen Signalreduktion zu rechnen ist, u. a. aufgrund der niedrigeren T_2-Relaxationszeiten.

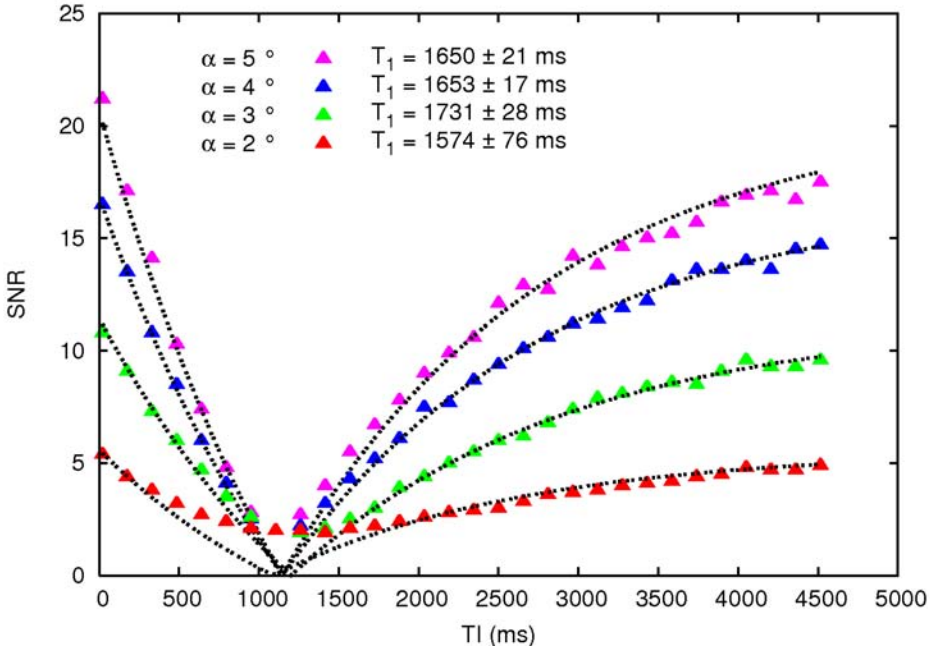
Die gemittelten Daten einer quadratischen Zielregion (Fläche 0,15 cm^2) zeigten den erwarteten SNR-Anstieg mit dem Kippwinkel (Abb. 3.3(a) auf der nächsten Seite). Mittlere SNR-Werte von 3,3 bzw. 6,1 schlossen zugleich Kippwinkel von 2° und 3° für den Einsatz in Relaxationskarten aus. Besonders einsichtig wurde dies bei der Analyse einzelner Bildpunktdaten, wie sie zum Erstellen der Karten benötigt werden (Abb. 3.3(b) auf der nächsten Seite). Hier war aufgrund des starken Rauschens nicht einmal der exponentielle Kurvenverlauf erkennbar.

In den Messungen bei höheren Kippwinkeln zeigte sich dagegen auch für einzelne Bildpunkte Konsistenz bei Signalverlauf und T_1-Schätzungen. Die Relaxationszeiten wurden bei 5° zum Teil stärker unterschätzt als bei kleineren Kippwinkeln, wie dies von Gleichung (3.13) vorhergesagt wurde. Allerdings war dieser Effekt sehr stark vom ausgewählten Bildpunkt abhängig und nivellierte sich durch die Mittelung über die Zielregion.

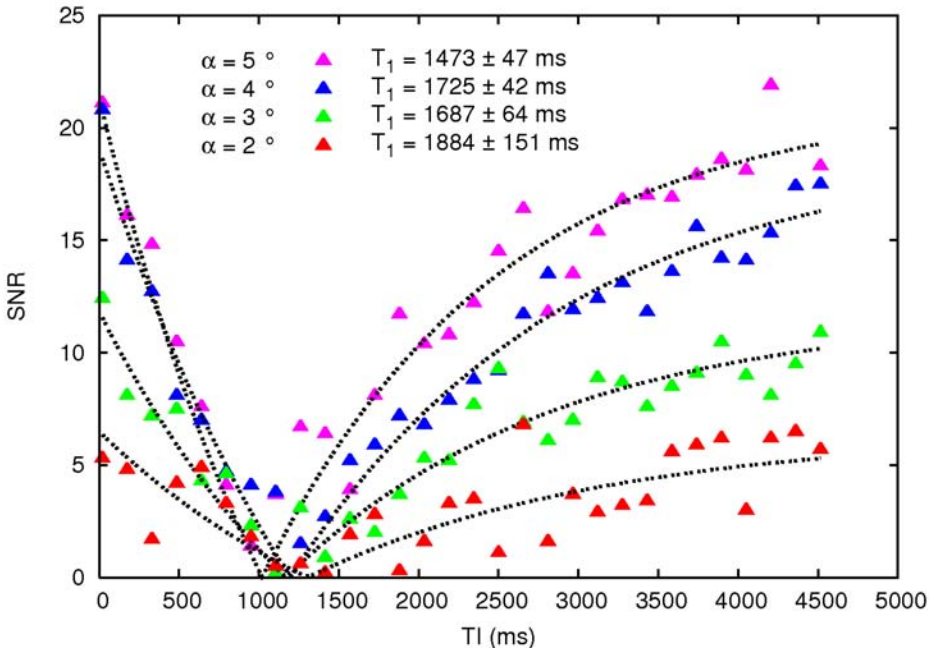
Um der höheren Empfindlichkeit gegenüber der Korrektur größerer Kippwinkel zu entgehen, wurde dennoch die Entscheidung zugunsten der 4°-Anregung getroffen.

3.1.4 Darstellung der Ergebnisse und Diskussion

Die Validierung der erhaltenen T_1-Werte im Vergleich mit Literaturdaten und einer Spektroskopie-Messung *in vivo* ist Gegenstand des folgenden Abschnitts. Als Datengrundlage der eigenen Experimente diente hierbei, soweit nicht anders erwähnt, die Messung an vier Mäusen mit der optimierten segmentierten 3-D-IR-FLASH-Sequenz (Parameter s. Tab. 3.4). Details zu den Versuchsbedingungen werden in Kapitel 4 erläutert.



(a) T_1-Relaxation gemittelt über eine Zielregion (Fläche 0,15 cm^2)



(b) T_1-Relaxation in einem einzelnen Bildpunkt

Abb. 3.3: *Kippwinkelabhängigkeit des T_1-Parameters bei der segmentierten IR-FLASH-Sequenz. Dargestellt ist das SNR für die Echobilder (Absolutbetragsdaten) eines Eiklar-Phantoms. Für Kippwinkel $\alpha < 4°$ ist der Signalverlauf in den einzelnen Bildpunkten durch starkes Rauschen ungeeignet, eine verlässliche 2-Parameter-Anpassung zu gewährleisten. Die Fehler der T_1-Schätzung sind entsprechend groß. Für die größeren Kippwinkel entspricht der Signalverlauf in den einzelnen Bildpunkten besser dem Mittelwert der Region.*

3.1.4.1 Quantitative Validierung *in vivo*

Die spektroskopische Vergleichsmessung der Relaxationszeit an einem Phantom stellt aufgrund der darin gut festlegbaren Versuchsbedingungen eine grundsätzlich geeignete Möglichkeit dar, quantitative bildgebende Sequenzen zu validieren: Die Homogenität und Bewegungslosigkeit des Objekts, seine große Ausdehnung und das damit verbundene hohe SNR bieten dazu beste Voraussetzungen.

Allerdings war der Einsatz des beschriebenen Eiklar-Phantoms (s. Abschnitt 3.1.3.5) für die segmentierte IR-FLASH-Sequenz mit Schwierigkeiten verbunden: Die schnelle und fast ununterbrochene Gradientenschaltung während der FLASH-Sequenz heizt die Probe erheblich auf, was ohne einen geregelten Kühlkreis zu Temperaturerhöhungen von bis zu 6 °C führt. Da T_1 jedoch stark temperaturabhängig ist (im Experiment bis zu 100 ms pro Grad), werden die Daten zur T_1-Bestimmung aufgenommen, während sich T_1 als Messgröße kontinuierlich verändert.

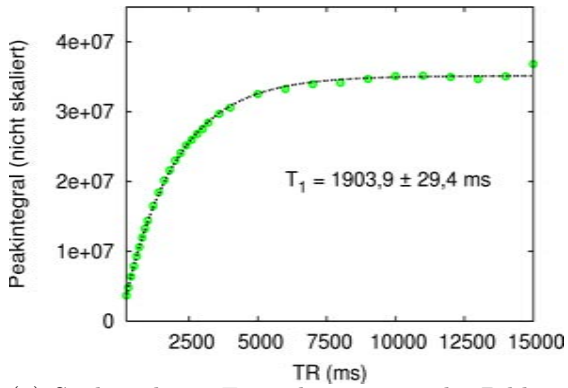
Umgekehrt tritt das gleiche Problem bei der lokalisierten Spektroskopie auf Hier kam eine STEAM-Sequenz zum Einsatz (*Stimulated Echo Aquisition Mode* – Aufnahmemodus für das stimulierte Echo), wie sie erstmals 1987 von Frahm et al. [28] für *in vivo*-Messungen verwendet wurde. Während einer Sequenz mit variablem TR (s. Abschnitt 2.3) sank die Temperatur aufgrund der mit großzügigen Equilibrierungspausen ausgestatteten Messung um mehrere Grad.

Nach einigen Versuchen mit dem Eiklar-Phantom wurde daher auf eine *in vivo*-Messung an der Maus zurückgegriffen, deren Körpertemperatur über die gesamte Versuchsdauer als relativ konstant angesehen werden kann.

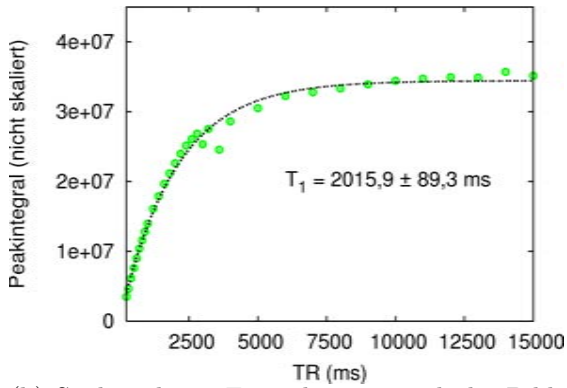
Für die segmentierte IR-FLASH-Sequenz wurde eine niedriger aufgelöste Variante (48 Schichten, Schichtdicke 234 μm) verwendet, um die Messzeit zu verkürzen, da nur die Signalintensitätsmittel größerer Regionen für den Vergleich mit der Spektroskopie notwendig waren.

Die Spektroskopie wurde in zwei würfelförmigen Voxeln der Kantenlänge 2 mm vorgenommen (frontal in der Großhirnrinde sowie im Kleinhirn), was einen Kompromiss zwischen der Homogenität der Region und der benötigten Signalstärke darstellt. Dazu wurde das Messverfahren in Abschnitt 2.3 auf eine STEAM-Sequenz abgewandelt: Durch Variation der Abstände zwischen den jeweils ersten 90°-Anregungspulsen (Repetitionszeit TR) kann man den Verlauf einer ungestörten T_1-Relaxation verfolgen.

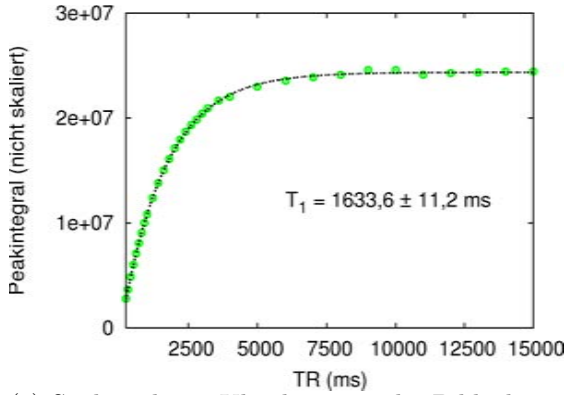
Um mögliche Temperatureffekte zu berücksichtigen, wurde die bildgebende Sequenz zwischen zwei Spektroskopiemessungen (jeweils beider Regionen) eingebettet.



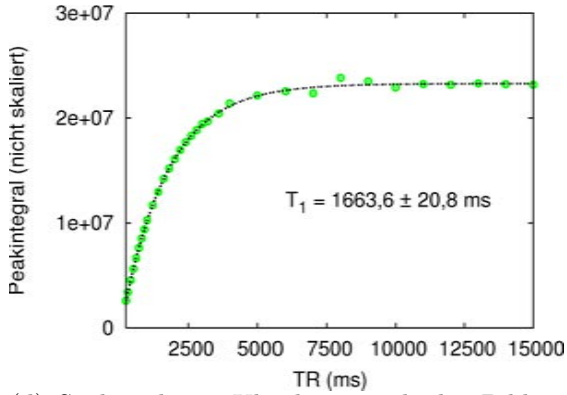
(a) Spektroskopie Frontalregion: vor der Bildgebung ($\vartheta = 35{,}5 \ldots 35{,}1\,^\circ\mathrm{C}$)



(b) Spektroskopie Frontalregion: nach der Bildgebung ($\vartheta = 36{,}6 \ldots 35{,}7\,^\circ\mathrm{C}$)



(c) Spektroskopie Kleinhirn: vor der Bildgebung ($\vartheta = 34{,}8 \ldots 34{,}2\,^\circ\mathrm{C}$)



(d) Spektroskopie Kleinhirn: nach der Bildgebung ($\vartheta = 35{,}4 \ldots 34{,}7\,^\circ\mathrm{C}$)

Abb. 3.4: *Spektroskopie-Validierung der T_1-Sequenz: Referenzdaten aus der STEAM-Sequenz für zwei Hirnregionen vor und nach der bildgebenden segmentierten IR-FLASH-Sequenz*

Obwohl die rektal gemessene Körpertemperatur der Maus im Messzeitraum um ca. 2 °C schwankte, zeigten die Spektroskopiemessungen untereinander Abweichungen von weniger als 5 % (Kleinhirn) bzw. 10 % (frontal) (s. Abbn. 3.4(a) bis 3.4(d) on the current page).

Für die Analyse der Echobilddaten wurde eine quadratische Region der Kantenlänge 2 mm (ROI) für 9 korrespondierende Schichten (Gesamtdicke 2,1 mm) ausgewählt und die Signalintensität über diese gemittelt. Für jedes Echobild erhielt man so genau einen Messwert.

An diese Daten wurden verschiedene Funktionen des möglichen Signalverlaufs angepasst, um sowohl den Einfluss der Relaxationsstörung durch die kleinen Kippwinkelpul-

Fit-Funktion	T_1^* (ms)	T_1^{Dei}(ms)	T_1^{α}(ms)
2 Parameter, Betragsdaten	1522 ± 12	-	3792
3 Parameter, Betragsdaten	1510 ± 32	1525	3723
3 Parameter, Betragsdaten, Verschiebung Rauschniveau	1700 ± 75	1535	5133
4 Parameter, Betragsdaten, Anpassung Rauschniveau	1551 ± 33	1527	3979
2 Parameter, Vorzeichen korrigiert	1572 ± 17	-	4121
3 Parameter, Vorzeichen korrigiert	1595 ± 51	1566	4280
2 Parameter, Vorzeichen korrigiert, TR berücksichtigt	1633 ± 29	-	2772

Tab. 3.1: *Verschiedene Anpassungsfunktionen und Korrekturen der T_1-Werte für die frontale Hirnregion. Allgemein wurde an die Funktion $M(t) = |A - B\exp\left(-\frac{t}{T_1^*}\right)| + C$ angepasst. Eine 2-Parameter-Anpassung umfasste nur A und T_1^*, es wurden $B = 2$ sowie $C = 0$ konstant belassen. 3-Parameter-Anpassungen variierten zusätzlich den Inversionsgrad B, 4-Parameter-Anpassungen schätzten darüber hinaus auch das Rauschniveau C. Alle Funktionen wurden an vorzeichenkorrigierten und Betragsdaten überprüft. Neben dem aus der Anpassung resultierenden Parameter T_1^* wurden die* Deichmann*-Korrektur T_1^{Dei} und die globale Kippwinkelkorrektur T_1^{α} aufgeführt. Keine Korrektur funktioniert jedoch überzeugend im Vergleich zu Spektroskopiewerten von $T_1 = 1960 \pm 57$ ms. Am nächsten liegen die rauschkorrigierten 3-Parameter-Anpassungen, die ca. 10 % niedrigere Werte liefern.*

se (s. Abschnitt 3.1.2) als auch die Verwendung von Absolutbetragsdaten (s. Abschnitt 2.4) zu untersuchen.

Im Ergebnis zeigten sich grundsätzlich um 200–400 ms kleinere Relaxationszeiten als in der Spektroskopiemessung, was weder durch die Korrektur von Deichmann, s. Gleichung (2.22), noch die globale Kippwinkelkorrektur in Gleichung (3.13) ausgeglichen wurde (s. Tab. 3.1 und Tab. 3.2 auf der nächsten Seite). Erstere erzeugte tendenziell etwas kleinere Werte, letztere verdoppelte gar die scheinbaren T_1-Werte, was ausgeschlossen werden konnte.

Einen um durchschnittlich 100 ms höheren T_1-Wert erhielt man durch die Anpas-

Fit-Funktion	T_1^* (ms)	T_1^{Dei}(ms)	T_1^{α}(ms)
2 Parameter, Betragsdaten	1446 ± 14	-	2273
3 Parameter, Betragsdaten	1426 ± 41	1452	2225
3 Parameter, Betragsdaten, Verschiebung Rauschniveau	1675 ± 90	1435	2898
4 Parameter, Betragsdaten, Anpassung Rauschniveau	1501 ± 35	1447	2411
2 Parameter, Vorzeichen korrigiert, TR berücksichtigt	1535 ± 29	-	2501

Tab. 3.2: *Verschiedene Anpassungsfunktionen und Korrekturen der T_1-Werte für die Region im Kleinhirn. Die Benennung erfolgte analog zu 3.1 auf der vorherigen Seite, Dopplungen durch verschiedene Verfahren mit gleichem errechneten Parameter wurden ausgelassen. Gegenüber der Spektroskopie ($T_1 = 1664 \pm 17\,ms$) ergibt sich nur für die Parameterschätzung T_1^* bei Anpassung an die rauschkorrigierten Daten ein vergleichbarer Wert (3. Zeile).*

sung der Magnetisierungsfunktion, die den TR-Einfluss bei unvollständiger Relaxation berücksichtigte (s. Gl. (2.21)).

3.1.4.2 Korrektur der T_1-Werte durch vergleichende Simulation

Die systematisch zu niedrigen T_1-Zeiten aus den segmentierten IR-FLASH-Daten deuteten darauf hin, dass die vorgestellten – und in der Literatur für das Gros der eingesetzten quantitativen Sequenzen herangezogenen – Standard-T_1-Anpassungsfunktionen auch nach Korrekturen den Signalverlauf nur unzureichend beschrieben. Eine direkte Anpassung an Gleichung (3.11) stellte jedoch die Levenberg-Marquardt-Methode vor Konvergenzprobleme.

Auch eine systematische *brute-force*-Suche der möglichen Parameterwerte auf einem Raster mit $\Delta T_1 = 1\,\text{ms}$ und $\Delta M_0/M_0 = 1\,\%$ im Sinne des minimalen quadratischen Fehlers erwies sich als äußerst instabil gegenüber der Anpassung des Kippwinkels und musste verworfen werden.

Daher wurde der umgekehrte Weg eingeschlagen, über Simulationsdaten eine – wenn auch nur numerische – Beziehung zwischen den gemessenen scheinbaren und den realen T_1-Werten zu gewinnen: Mit den Eckparametern der segmentierten IR-FLASH-Sequenz ($TR = 6000\,\text{ms}$, $TER = 9{,}69\,\text{ms}$, $TI = 19{,}4\,\text{ms}$, $\alpha = 4°$, 30 Echobilder, Segmentlänge

16 Echos) wurde der Signalverlauf nach Gleichung (3.7) für verschiedene T_1-Zeiten $(20, 40, \ldots, 5000\,\text{ms})$ über den Zeitraum zwischen zwei Inversionen ($TR = 6\,\text{s}$) berechnet.

M_0, die Magnetisierung unmittelbar nach dem Inversionspuls, geht bereits nach wenigen Inversionen in einen Gleichgewichtszustand $M_0(t) = M_0(t + TR)$ über. Es konnte entlang einer 5 TR umfassenden Iterationszeit bestimmt werden. Die relative Änderung im letzten Iterationsschritt lag bei weniger als 10^{-5}.

Anschließend wurden für die gemessenen Echozeiten die relativen Signalinensitäten simuliert. Auf die Berücksichtigung der Segmentierung durch eine Korrektur der Echozeiten wurde verzichtet.

An die so entstandenen Kurvenverläufe konnte der naive 2-Parameter-Fit mit Gleichung (2.20) erfolgen, der im Regelfall in einem Konfidenzintervall von 15 ms für die T_1-Werte konvergierte. Optisch gab es – wie in den Messdaten – eine gute Übereinstimmung zwischen Fit und Werten (s. Abb. 3.5 auf der nächsten Seite) im gesamten simulierten T_1-Bereich (0–5000 ms).

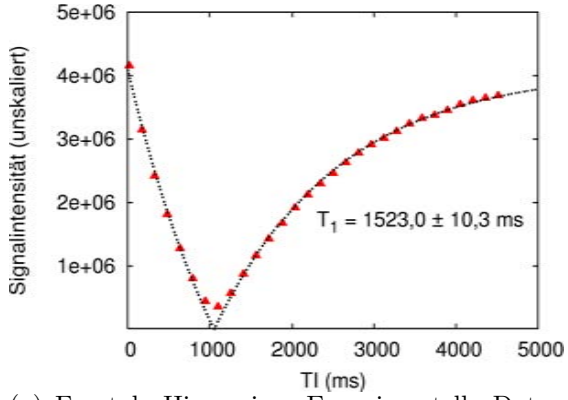
Die hieraus gewonnnene tabellierte Abhängigkeit zwischen der tatsächlichen Relaxationszeit T_1 als Eingangsgröße der Simulation und der scheinbaren T_1-Zeit aus der 2-Parameter-Anpassung T_1^* konnte dann zur Korrektur der experimentell ermittelten T_1-Werte dienen (*Look-up table*-Verfahren).

Um dieses Verfahren praktikabler zu machen, wurde nach einem funktionalen Zusammenhang $T_1^*(T_1)$ gesucht: Eine lineare Regression ebenso wie eine doppeltlogarithmische (zur Bestimmung einer möglichen Potenzabhängigkeit) zeigten keine insgesamt guten Approximationseigenschaften. Hingegen modellierte eine exponentielle Abhängigkeit der Form $T_1^* = A(1 - C \cdot \exp(-B \cdot T_1))$ sehr gut die simulierten Daten: Die so errechneten T_1^*-Zeiten lagen stets im Bereich der Standardabweichung der zugehörigen Parameterschätzung (s. Abb. 3.6 auf Seite 49).

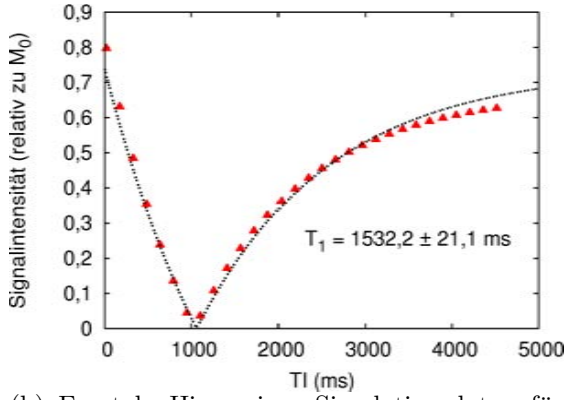
Aus dieser Anpassung konnte somit eine praktikable Skalierungsfunktion für die Pseudo-T_1-Karten bestimmt werden, die sich zu

$$T_1 = -\frac{1}{B} \log \left(\frac{A - T_1^*}{A \cdot C} \right) \tag{3.16}$$

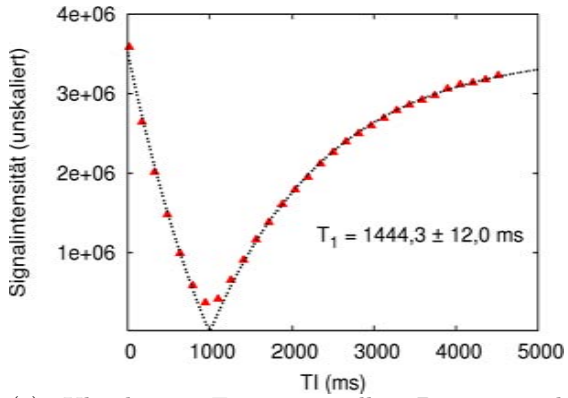
mit $A = 2735{,}47$, $B = 0{,}00043278$ und $C = 1{,}0197$ ergab. Da sie nur von dem geschätzten T_1^*-Parameter abhing, konnte sich durch die Anwendung dieser Korrektur nur die Kontrastierung, nicht aber die grundsätzliche Erscheinungsform der Karten (SNR, Gewebegrenzen) verändern.



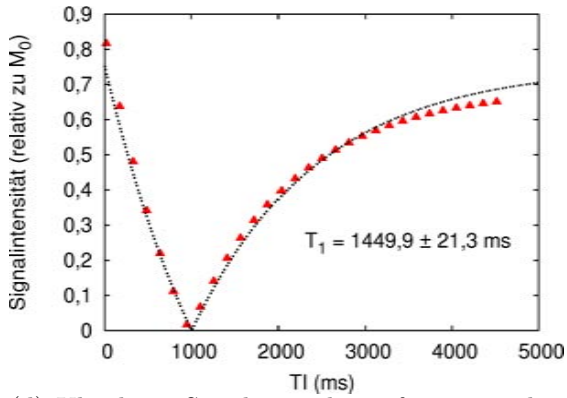
(a) Frontale Hirnregion: Experimentelle Daten und 2-Parameter-Fit an $|A{\cdot}(1{-}2{\cdot}\exp(-TI/T_1))|$



(b) Frontale Hirnregion: Simulationsdaten für vorgegebenes $T_1 = 1925\,\text{ms}$ und Ergebnis des nachträglichen 2-Parameter-Fits



(c) Kleinhirn: Experimentelle Daten und 2-Parameter-Fit an $|A \cdot (1 - 2 \cdot \exp(-TI/T_1))|$



(d) Kleinhirn: Simulationsdaten für vorgegebenes $T_1 = 1779\,\text{ms}$ und Ergebnis des nachträglichen 2-Parameter-Fits

Abb. 3.5: *Experimentelle und simulierte T_1-Relaxation während der segmentierten IR-FLASH-Sequenz. Zu sehen sind die aufgenommenen Daten (links) und die zugehörige Simulation mit gleicher Relaxationszeit (rechts). Die Signalintensitäten der Messung sind Mittelwerte der absoluten Signalintensitäten über die in der Spektroskopie gemesssenen Regionen (oben: frontale Hirnregion, unten: Kleinhirn). Die Abweichungen zur Spektroskopie liegen ohne Korrektur bei 10 bzw. 20 %, mit selbiger (nach Gleichung (3.16)) bei 2 bzw. 8 %.*

Im Bereich der gemessenen T_1^*-Werte ist der Verlauf von Gleichung (3.16) sogar annähernd linear (vgl. lineare Anpassung in Abb. 3.6 auf der nächsten Seite). Daher glichen sich die T_1^*- und die auf diese Weise korrigierte T_1-Karte nach entsprechender Fensterung (s. Abb. 3.7 auf Seite 50).

Für die quantitative Vergleichbarkeit sowohl mit den Spektroskopie- als auch den Literaturwerten zeigte die Korrektur jedoch sehr starke Verbesserungen: Angewendet auf die 2-Parameter-Anpassungen (s. Abb. 3.5) in den Zielregionen der Spektroskopie-

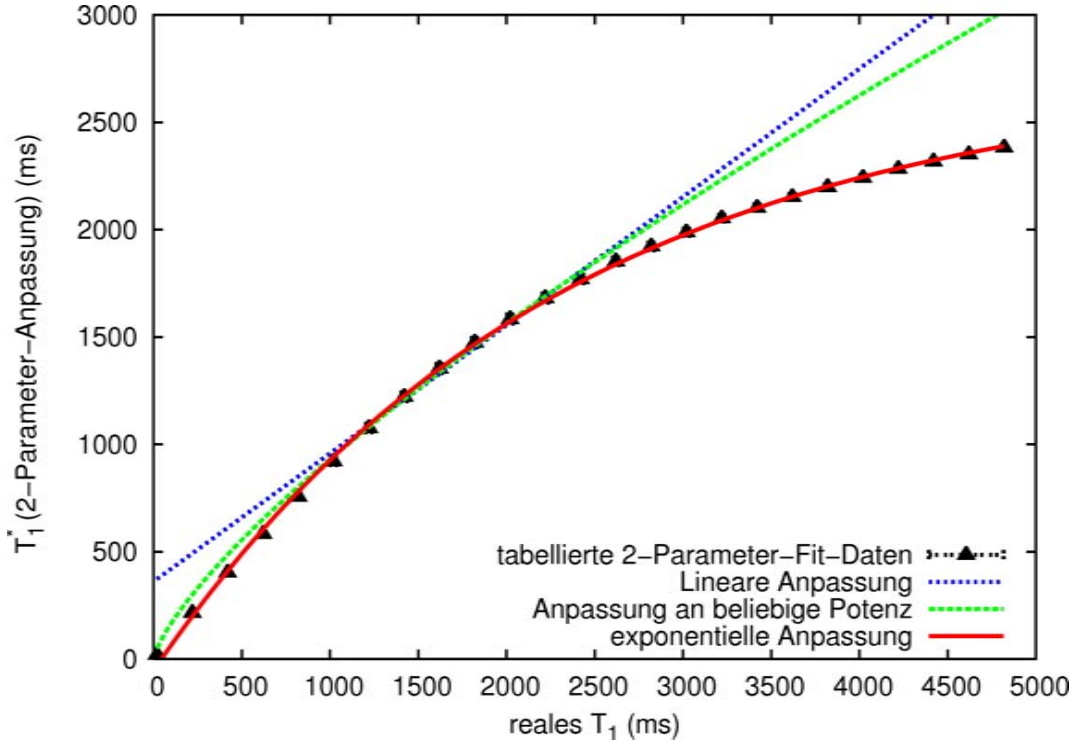


Abb. 3.6: *Abhängigkeit zwischen T_1-Relaxationszeit und zugehöriger Parameterschätzung T_1^* aus den Simulationsdaten. Der nichtlineare Zusammenhang lässt sich im Rahmen der Simulationsgenauigkeit am besten durch eine exponentielle Abhängigkeit (s. Gl. (3.16)) approximieren. Die Standardabweichung des Schätzfehlers für T_1^* (ca. 15 ms) ist kleiner als die Dicke der Datenpunkte und daher nicht sichtbar.*

Voxel ergaben sich für die frontale Region ein T_1-Wert von 1925 ± 23 ms (unkorrigiert: $T_1^* = 1522 \pm 12$ ms) und im Kleinhirn $T_1 = 1779 \pm 24$ ms (unkorrigiert: $T_1^* = 1446 \pm 15$ ms). Dies bedeutete eine Abweichung von 2 % bzw. 8 % gegenüber den mittleren Spektroskopie-T_1-Zeiten von 1960 ± 57 ms und 1664 ± 17 ms, die im Rahmen der T_1-Variabilität durch Temperaturschwankungen hervorragend erklärt werden können.

Dennoch war aus den Auftragungen der simulierten und experimentellen Daten für beide Regionen (s. Abb. 3.5 auf der vorherigen Seite) keine völlig überzeugende Kongruenz der Signalverläufe erkennbar: Auffällig erschien, dass die 2-Parameter-Anpassung an die experimentellen Werte wesentlich besser gelang als für den Simulationsfall. Dies galt insbesondere für die letzten Echobilder. Die eigentliche Ursache lag jedoch in der deutlich niedrigeren relativen Signalintensität der ersten Echos im Experiment: Die Datenpunkte der ersten und letzten Echos hatten hier beinahe identische Beträge. Hingegen war das erste Echo in der Simulation deutlich überhöht. Letzteres entspricht der in Abschnitt 3.1.3.4 diskutierten Annahme der freien Relaxation in der Zeit T_w zwischen

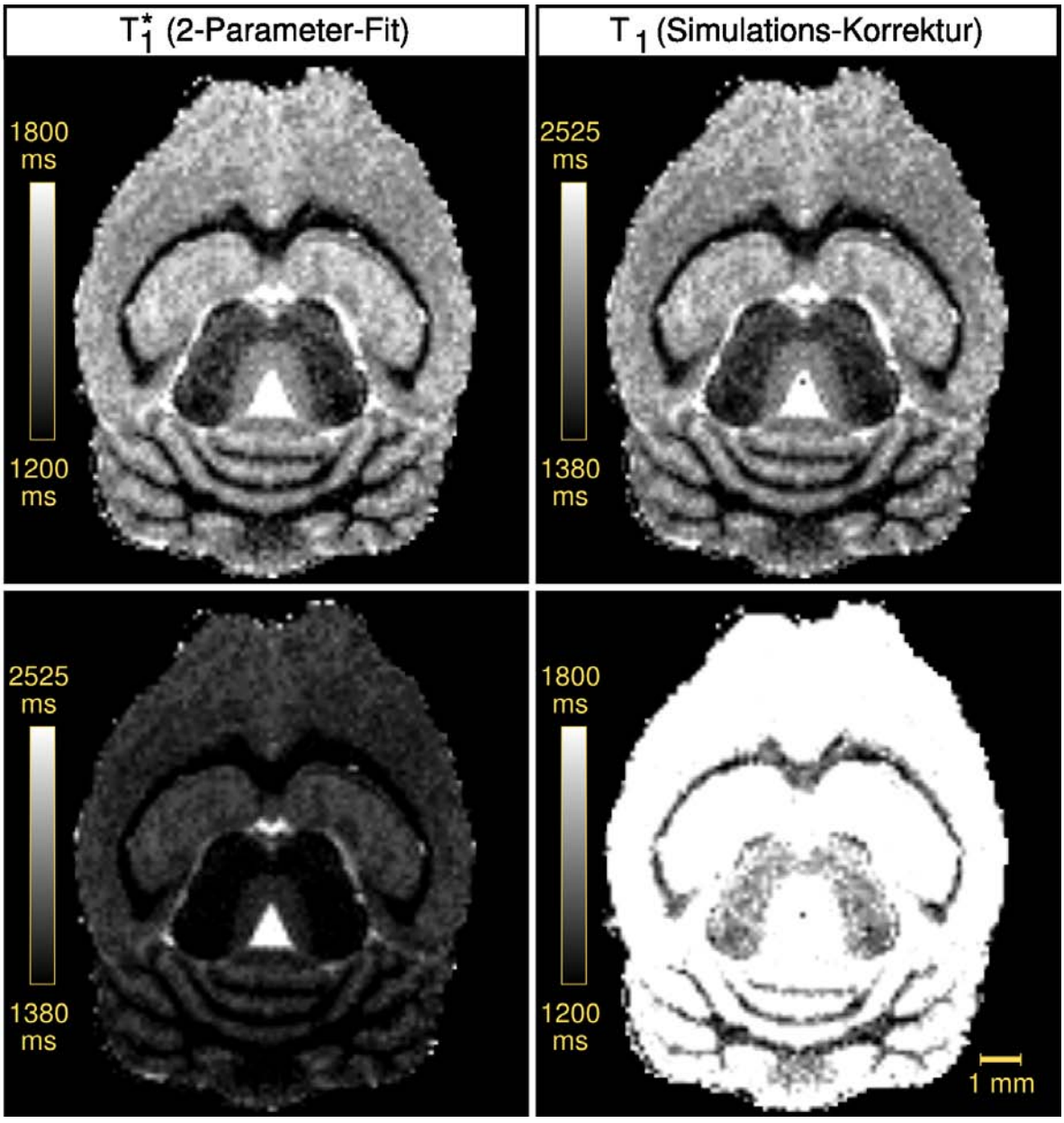


Abb. 3.7: *Korrektur der 2-Parameter-T_1^*-Karte eines Maushirns (links, koronale Schichtführung) durch die simulationsgestützte Nachschlagtabelle (rechts). Die obere Zeile zeigt beide Karten mit angepasster Fensterung nach Gleichung (3.16), (links: 1200 ms = schwarz, 1800 ms = weiß; rechts: 1380 ms = schwarz, 2525 ms = weiß). Gut erkennbar ist die unveränderte Kontrast- und Detailfülle nach der Skalierung. In der unteren Zeile wurden die Fensterungen vertauscht (links: 1380 ms = schwarz, 2525 ms = weiß; rechts: 1200 ms = schwarz, 1800 ms = weiß), um die quantitativen Unterschiede in den Karten zu veranschaulichen.*

Abschluss des FLASH-Moduls und nächster Inversion. Sie sollte zu einem Signalanstieg der ersten Echos führen. Experimentell zeigte sie sich aber nur in Regionen mit langen Relaxationszeiten (CSF).

Die Simulation nach Gleichung (3.7) beschreibt den tatsächlichen Signalverlauf also immer noch nicht vollständig. Zwei Erweiterungen, die über eine Änderung der Signalgleichungen hinausgehen, versprechen hier Verbesserungen: Durch Berücksichtigung der Segmentierung und damit Mischung der Echosignalintensitäten würde ein wichtiger Aspekt bei der Rekonstruktion der Bilder berücksichtigt. Das Anreichern der so erhaltenen Daten mit Rice-verteiltem Rauschen könnte darüber hinaus die stets fehlerbehafteten Messungen und den Einfluss der Absolutbetragsbilder imitieren.

Diese Ideen konnten aber im Zuge der Diplomarbeit nicht mehr realisiert werden und bilden Anhaltspunkte für Nachfolgeversuche. Da die Gültigkeit der Korrektur somit nicht zweifelsfrei validiert werden konnte, wurde ihre Anwendung auf diesen Abschnitt beschränkt. Insbesondere im nächsten Kapitel 4 werden stets die T_1^*-Werte der 2-Parameter-Anpassung als quantitative T_1-Daten angegeben.

In den Literaturdaten (s. Tab. 3.3 auf der nächsten Seite) zeigte sich ebenfalls eine gute Übereinstimmung mit den korrigierten T_1-Werten in allen anatomisch relevanten Regionen. Ausnahmen bildeten der Weiße Balken und die Ventrikel, wo die Abweichungen bis zu 22 % betrugen. Dagegen waren die Relaxationszeiten in der grauen Substanz exakt gleich im Rahmen der angegebenen Standardabweichung (Unterschiede $< 2\,\%$) und akzeptabel niedriger in der weißen Substanz des Kleinhirns (ca. 10 %). Für die korrigierten T_1-Werte war ein Trend zur Überschätzung hoher und Unterschätzung niedriger T_1-Relaxationszeiten gegenüber den Publikationsdaten herauszulesen. Dagegen unterschätzten die unkorrigierten T_1^*-Werte die Spektroskopiedaten stets und umso stärker, je höher die tatsächlichen Relaxationszeiten waren.

Allerdings sind aufgrund des 2-D-Charakters der dort verwendeten Sequenzen mit wesentlich dickeren Schichten ($500\,\mu$m) Partialvolumeneffekte viel wahrscheinlicher. Durch dieses Mitteln über anatomisch unterschiedliche Hirnregionen mit verschiedenen T_1-Zeiten könnte insbesondere in den stark strukturierten Regionen (Hippocampus, Weißer Balken) des Mäusegehirns der beobachtete Unterschied zu erklären sein.

Trotz dieser unausgeräumten Punkte bestätigte sich insgesamt betrachtet die Einsatzmöglichkeit der quantitativen Ergebnisse aus der hier entwickelten T_1-Karten-Sequenz auch für Vergleiche über Labor- und Methodengrenzen hinweg.

		$T_1(ms)$					
Autor	Messmethode	cc	cx	Hp	V	cbGM	cbWM
Eigene Messungen (4 Mäuse, 9,4 T)	segmentierte IR-FLASH (TI variiert, 30 Werte)	1186 ±49	1508 ±32	1589 ±32	2425 ±155	1518 ±40	1273 ±19
Eigene Messungen, korrigiert (4 Mäuse, 9,4 T)	segmentierte IR-FLASH (TI variiert, 30 Werte)	1358 ±74	1897 ±62	2054 ±66	5073 ±1155	1916 ±77	1492 ±32
Guilfoyle et al. 2003 (Maus, 7 T) [1]	segmentierte IR-FLASH (TI variiert, 64 Werte)	1503 ±56	1632 ±52	1767 ±70	-	-	-
Kuo et al. 2005 (Maus, 9,4 T) [2]	Spinecho (TR variiert, 5 Werte)	1781 ±133	2133 ±134	2158 ±127	4287 ±1050	-	-
de Graaf et al. 2006 (Ratte, 9,4 T) [3]	IR-EPI (TI variiert, 8 Werte)	1752 ±52	1984 ±52	2060 ±66	-	2097 ±68	1660 ±79
van de Ven et al. 2007 (Maus, 9,4 T) [4]	Spinecho (TR variiert, 11 Werte)	1750 ±52	1890 ±52	1820 ±66	2450 -	1810 ±68	1650 ±79
Schwarcz et. al. 2002 (Ratte, 9,4 T) [29]	IR-Spinecho (TI variiert, 4 Werte)	-	1814 ±63	-	-	-	-

Tab. 3.3: *Vergleich der gemessenen T_1-Werte mit Literaturdaten für verschiedene Hirnregionen der Maus oder Ratte bei hohen Feldstärken (7–9,4 Tesla). Abkürzungen: cc – corpus callosum, cx – zerebraler Kortex, Hp – Hippocampus, V – Ventrikel mit CSF, cbGM – graue Substanz im Kleinhirn, cbWM – weiße Substanz im Kleinhirn*

Parameter	Wert
Repetitionszeit (TR)	6000 ms
Inversionszeit (TI)	19,4 ms
Echoabstand (TER)	9,7 ms
effektiver Echoabstand (ΔTE)	155,0 ms
Anzahl der Echos (N_{Echo})	480
Echos pro Segment	16
Anzahl der Segmente (N_{Segment})	12
Kippwinkel (α)	180° (sech-Puls), 4° (Hermite-Puls)
Aufnahmebandbreite (BW)	33 kHz
Messfeld (FOV)	$22{,}4 \times 22{,}4 \times 11{,}2\,\text{mm}^3$
Matrixgröße	$192 \times 192 \times 96$
Auflösung	$117 \times 117 \times 117\,\mu\text{m}^3$
1. Phasenkodierrichtung	rostral-kaudal (vorne-hinten)
2. Phasenkodierrichtung	dorsal-ventral (oben-unten)
Messzeit (TTA)	1 h 55 min
Anpassungsfunktion der T_1-Karte	$M(TI) = \left\lvert M_0 \left(1 - 2\exp\left(-\frac{TI}{T_1^*}\right)\right)\right\rvert$
angepasste Parameter	T_1^*, M_0

Tab. 3.4: *Optimaler Parametersatz für die segmentierte 3-D-IR-FLASH-Sequenz zur T_1-Karten-Bestimmung*

3.2 Die segmentierte 3-D-IR-FLASH-Sequenz als T_1-gewichtete Bildgebungsmethode

Die Leistungsfähigkeit von quantitativen MR-Messungen wird gern im Vergleich zu den etablierten gewichteten Pulssequenzen betrachtet. Auch die im letzten Kapitel vorgestellte Sequenz zur Bestimmung von T_1-Karten sollte diesem Test unterzogen werden.

Eine hierfür geeignete T_1-gewichtete Referenzsequenz auszuwählen, erwies sich jedoch als schwierig: Die in unserer Arbeitsgruppe etablierte 3-D-FLASH-Sequenz liefert im statischen Magnetfeld von 2,35 Tesla sehr gute T_1-gewichtete Bilder des Mausgehirns [30]. Hingegen erzeugt sie bei 9,4 Tesla weitgehend Protonendichte-gewichtete Datensätze.

Der Grund dafür liegt in den veränderten Relaxationszeiten: Der Kontrast zwischen grauer und weißer Substanz verringert sich, da zwar die absoluten Differenzen der T_1-Werte feldunabhängig erhalten bleiben (im Bereich von 100–300 ms), die Relaxationszeiten selbst sich jedoch mit der Feldstärke erhöhen (van den Ven et al. [4]).

Bei einer in beiden Gewebearten als gleich angenommenen Protonendichte M_0 erhält man für den Kontrast ΔS zwischen grauer Substanz (GM) und weißer Substanz

$$\Delta S = M_0 \left| \exp\left(-\frac{TR}{T_1^{GM}}\right) - \exp\left(-\frac{TR}{T_1^{WM}}\right) \right|. \tag{3.17}$$

Dieser Ausdruck ist aufgrund der feldabhängigen Relaxationszeiten ebenfalls von B_0 abhängig (s. Abb. 3.8). Dadurch ergeben sich gleich zwei Nachteile für die T_1-gewichtete Bildgebung bei hohen Feldern: Zum einen können nicht so hohe Kontraste erreicht werden, zum anderen ist die optimale Repetitionszeit deutlich größer als im niedrigen Feld [8, S. 610]:

$$TR_{\text{optimal}} = \frac{\ln(T_1^{GM}/T_1^{WM})}{T_1^{GM} - T_1^{WM}} T_1^{GM} T_1^{WM} \approx 1950\,\text{ms}, \tag{3.18}$$

wobei sich dieser Wert aus den Literaturdaten für die Relaxationszeiten ergibt ($T_1^{GM} \approx 2150\,\text{ms}$ und $T_1^{WM} \approx 1750\,\text{ms}$, s. Tab. 3.3 auf Seite 52). Der Zusammenhang in (3.18) folgt durch Ableiten von Gleichung (3.17) als Lösung der zugehörigen Extremwertaufgabe.

Für Sequenzen mit vorgeschaltetem Inversionsmodul gelten die gleichen Formeln mit zwei Änderungen: Zum einen ist die Inversionszeit TI statt TR die unabhängige Variable. Zum anderen liefern solche Sequenzen durch die Inversion einen doppelt so hohen Kontrast – zumindest bei phasenrichtiger Rekonstruktion.

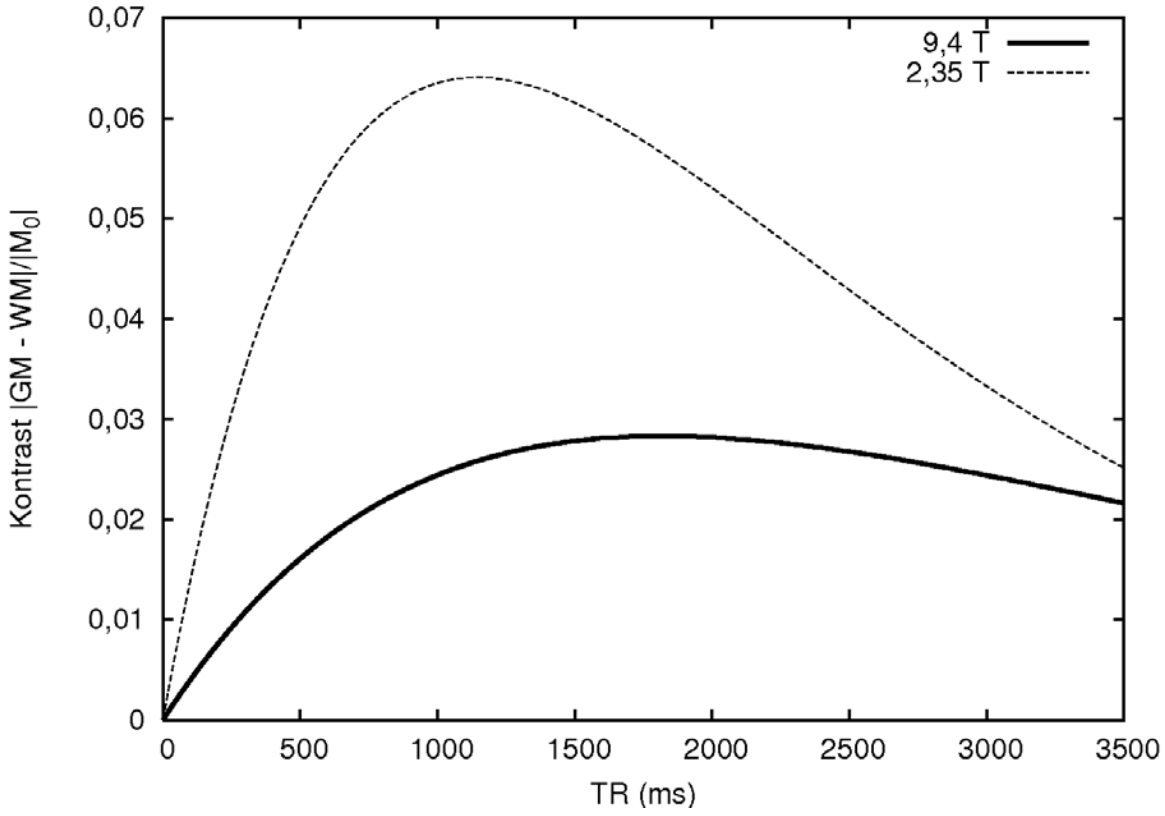


Abb. 3.8: *Abhängigkeit des Kontrasts zwischen grauer und weißer Substanz von TR und der Feldstärke B_0. Für höhere Feldstärken sinkt der maximal erreichbare relative Kontrast zwischen den Gewebearten bei der T_1-Wichtung. Der Kontrast steigt im hohen Feld für kleine TR zudem langsamer und das Kontrastmaximum wird für deutlich längere Repetitionszeiten erreicht (Verwendete Daten nach [4]: 9,4 T: $T_1^{GM} = 1890\,ms$, $T_1^{WM} = 1750\,ms$; 2,35 T: $T_1^{GM} = 1250\,ms$, $T_1^{WM} = 1050\,ms$).*

Daher wurde zum Vergleich mit den T_1-Karten für die T_1-gewichteten Bilder ebenfalls eine segmentierte IR-FLASH-Sequenz verwendet. Dabei erfolgten einige Anpassungen: Neben der optimalen Inversionszeit aus Gleichung (3.18) (TR entspricht hier TI) von 1942 ms wurden Kippwinkel ($\alpha = 20°$) und Echorepetitionszeit ($TER = 40\,\text{ms}$) erhöht. Das ermöglichte ein höheres SNR. Die größere Unsicherheit der genauen Echozeit spielte für die gewichtete Aufnahme keine Rolle. Um die Messzeit auf unter eine Stunde (51 Minuten und 12 Sekunden) zu verringern, wurde die Aufnahmematrix auf $128 \times 128 \times 64$ verkleinert.

Weitere Optimierungen wurden für den *Spoiler*-Gradienten in Frequenzrichtung vorgenommen: Er wurde von der Minimalschaltzeit ($330\,\mu$s) auf die Dauer von 1 ms verlängert, um die nun größere verbleibende Transversalmagnetisierung zu dephasie-

Abb. 3.9: *Artefaktbeseitigung durch Spoiler. Die nicht dephasierte Transversalmagnetisierung erzeugt Bildfehler auf den T_1-gewichteten segmentierten IR-FLASH-Bildern (links, gelbe Pfeile). Durch Einsatz eines längeren Spoiler-Gradienten (1 ms) in Frequenzkodierrichtung kann die Transversalmagnetisierung nach Aufnahme des Gradientenechos vollständig zerstört werden. Das Artefakt ist dadurch ebenfalls beseitigt (rechtes Bild).*

ren. Dadurch wurde ein auftretender Bildfehler beseitigt (s. Abb. 3.9). Der vollständige Parametersatz ist in Tabelle 3.5 zusammengestellt.

Parameter	Wert
Repetitionszeit (TR)	6000 ms
Inversionszeit (TI_1)	1942 ms
Echoabstand (TER)	40 ms
Anzahl der Echos (N_{Echo})	16
Echos pro Segment	16
Segmentdauer	640 ms
Anzahl der Segmente (N_{Segment})	12
Kippwinkel (α)	180° (sech-Puls), 4° (Gauß-Puls)
Messfeld (FOV)	$15{,}0 \times 15{,}0 \times 7{,}5\,\text{mm}^3$
Matrixgröße	$128 \times 128 \times 64$
Auflösung	$117 \times 117 \times 117\,\mu\text{m}^3$
1. Phasenkodierrichtung	rostral-kaudal (vorne-hinten)
2. Phasenkodierrichtung	dorsal-ventral (oben-unten)
Messzeit (TTA)	51 min 12 s

Tab. 3.5: *Parametersatz für die segmentierte 3-D-IR-FLASH-Sequenz zur T_1-gewichteten Bildgebung.*

3.3 Die 3-D-CPMG-Spinecho-Sequenz zur Bestimmung der T_2-Relaxationszeit

3.3.1 Sequenzaufbau

Die hier vorgestellte CPMG-Sequenz (Sequenzdiagramm s. Abb. 3.10 auf Seite 59) beruht auf einer von der Firma Bruker bereitgestellten 2-D-optimierten *Multi-Schicht-Multi-Echo*-Methode (MSME). Im Rahmen dieser Arbeit wurde diese Variante für den Einsatz im hohen Magnetfeld bei 9,4 Tesla optimiert und zu einer hochaufgelösten 3-D-Sequenz weiterentwickelt. Dabei fanden die folgenden Aspekte Berücksichtigung:

- Die Untersuchung der Schichtprofile verschiedener Anregungs- und Refokussierungspulse, um ideale Spinechos als Datengrundlage für die T_2-Bestimmung zu erhalten.
- Verschiedene Schemata von *Crusher*-Gradienten, um Signalaufbau abseits der Spinechos, insbesondere von stimulierten Echos, zu vermeiden.

- Eine Minimierung der Echozeit (TE), um die Unterschätzung der T_2-Relaxationszeit aufgrund von Diffusionseffekten zu verhindern.
- Die Anzahl der aufgenommenen Echos, um genaue Parameteranpassungen an den T_2-Abfall zu ermöglichen.
- Die Verkürzung der Repetitionszeit (TR), um die Gesamtmesszeit zu minimieren, ohne dass SNR-Verluste die T_2-Schätzung signifikant verschlechtern.

In einigen Punkten, u. a. dem Einsatz von Phasenumkehrgradienten nach dem Auslesen jedes Spinechos, wurde auf bereits publizierte Ergebnisse von Sharief und Johnson zurückgegriffen [19]: Ihnen gelang 2006 die hochaufgelöste 3-D-T_2-Messung im Mäusehirn bei 9,4 Tesla, allerdings nur *post mortem*.

3.3.2 Parameteroptimierung für die quantitative Bestimmung von T_2

3.3.2.1 Untersuchung der Schichtprofile und Wahl der Pulsparameter

Ein fehlerfreies Schichtprofil mit möglichst vollständiger Refokussierung, also 180°-Pulsen, ist Voraussetzung für die exakte Bestimmung der Relaxationszeiten. Ansonsten entsteht ein Signalverlauf, der keineswegs dem definierenden Abfall der Transversalmagnetisierung (Gl. (2.19)) entspricht, jedoch ebenfalls exponentiell ist: Eine Parameteranpassung an die so gewonnenen Daten liefert somit systematisch falsche Schätzungen für die T_2-Zeit.

Zunächst wurde nach einer Kombination von Anregungs- und Refokussierungspulsen gesucht, die ein möglichst homogenes Schichtprofil erzeugen, bei dem die Signalintensität weitgehend unabhängig von der betrachteten Schicht ist. In einem Vorversuch wurden die 90°/180°-Pulsform-Paare Hermite/Mao, Hermite/Hermite und sinc/sinc getestet. Dabei zeigte nur die Hermite/Mao-Kombination keine Nebenanregungen außerhalb des vorgegebenen Anregungsvolumens. Zudem war der Abfall der Signalintensität an den Rändern des Volumens sehr scharf und über vergleichsweise wenige Schichten verteilt.

Daraufhin wurde das Schichtprofil der CPMG-Sequenz mit Hermite/Mao-Pulsen umfassend an einem Proberöhrchen mit wässriger Phosphatpufferlösung untersucht. Der Lösung war das MR-Kontrastmittel Gadolinium-DTPA (Konzentration 0,4 mmol/l)

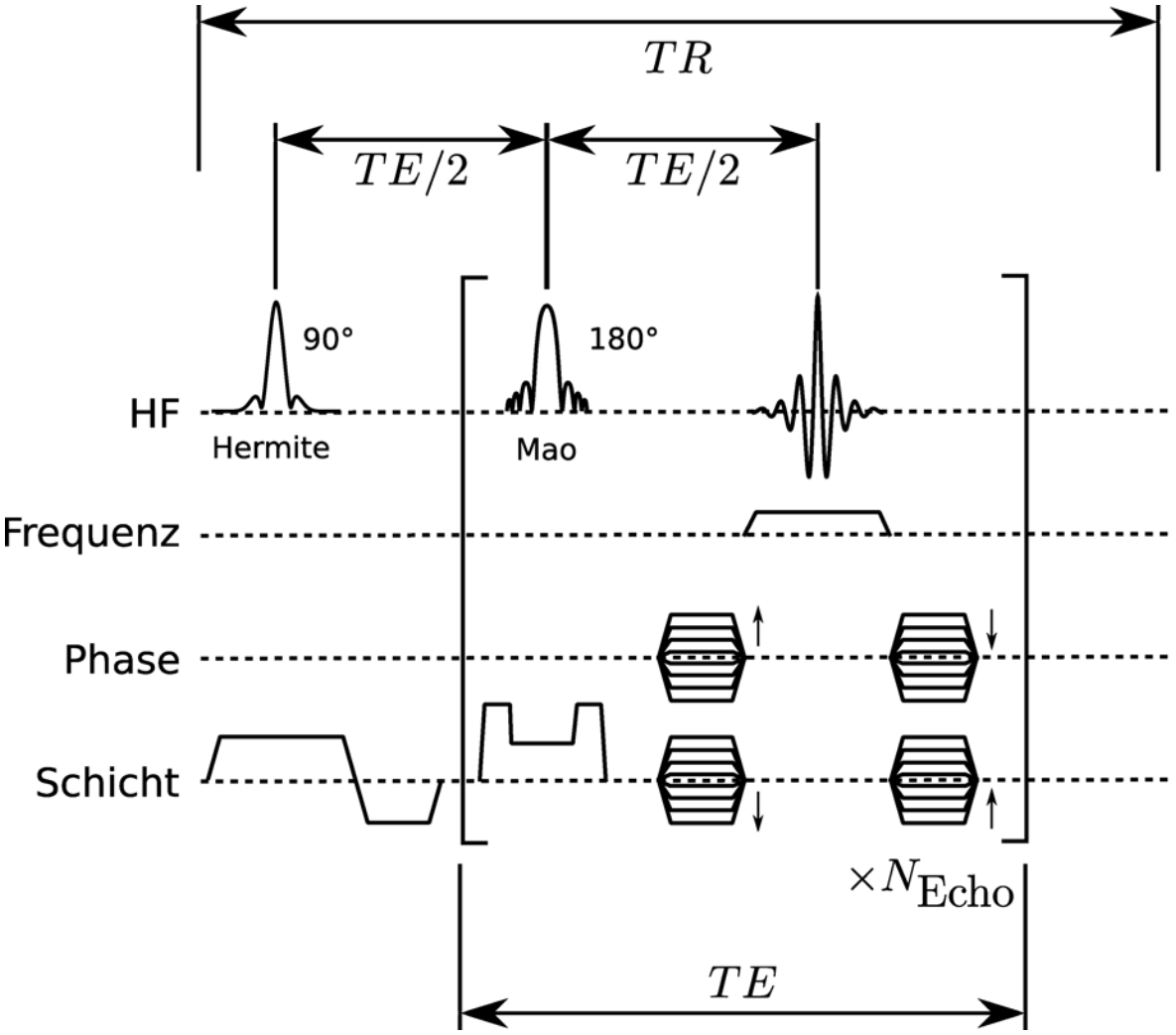


Abb. 3.10: *Sequenzdiagramm der zur T_2-Messung verwendeten 3-D-*Carr-Purcell-Meiboom-Gill-Sequenz *(CPMG)*

zugesetzt, um eine Verkürzung der T_2-Relaxationszeit des Wasserphantoms zu erreichen. Physiologische T_2-Bedingungen konnten nicht erzielt werden, der T_2-Wert der Lösung lag bei ca. 300 ms. Trotzdem wurde der Einsatz eines Phantoms mit wohldefinierter Zusammensetzung u. a. dem physiologischeren Eiklar-Phantom (s. Kapitel 3.1.3.5) an dieser Stelle vorgezogen: In der gut durchmischten, nicht viskosen Phosphatpufferlösung waren weniger objektbedingte Intensitätsschwankungen zu erwarten.

Weiterhin kam der Quadratur-Resonator als Sender- und Empfängerspule zum Einsatz, um die ortsabhängige Detektionsempfindlichkeit einer Oberflächenspule zu vermeiden. Die vorgestellte CPMG-Sequenz erfuhr einige Änderungen gegenüber der Standardkonfiguration (s. Tab. 3.9 auf Seite 76): Der längeren T_2-Relaxationszeit des Phantoms entsprechend, wurden 64 statt 16 Echos aufgenommen und die Echozeit von 8

auf 20 ms erhöht. Zugunsten eines hohen SNR wurde die Schichtdicke auf 1,6 mm (gegenüber 117 μm *in vivo*) verbreitert, da bei einem homogenen Phantom keine Teilvolumeneffekte zu erwarten waren. Nur 32 Partitionen in Schichtrichtung (statt 40) wurden aufgenommen, was die Messzeit verringerte.

Zur Analyse der Schichtprofile wurde die Signalintensität in jeder Schicht über eine kreisförmige Bildregion gemittelt und für verschiedene Echobilder untersucht (s. Abb. 3.11 auf der nächsten Seite). Die Schichten im Zentrum des angeregten Volumens zeigten dabei konstante Signalintensität und damit ein ideales Schichtprofil. Dagegen fiel die Intensität zu den Rändern des Anregungsvolumens hin stark ab. Dies betraf die äußeren 25 % der Schichten an beiden Rändern der 3-D-Phasenkodierrichtung. Es ließ sich jedoch keine Veränderung der Halbwertsbreite des Schichtprofils in den späteren Echobilder nachweisen, nur die Höhe des Schichtprofils verringerte sich aufgrund der T_2-Relaxation. Dies bedeutete, dass die Refokussierungspulse hohe Qualität auch bei wiederholter Refokussierung besaßen, allerdings vom ersten Echo an nicht das gesamte angeregte Volumen refokussierten.

In Folgeexperimenten konnte dies verbessert werden, indem der Schichtselektionsgradient des Refokussierungspulses halb so groß wie der Gradient des Anregungspulses gewählt wurde. Nur noch je 15 % der Schichten an beiden Rändern des Anregungsvolumens waren anschließend betroffen.

Die Ergebnisse der Schichtprofilanalyse wurden daraufhin *in vivo* am Maushirn bestätigt und auf ihre Relevanz für die Schätzung des T_2-Parameters hin untersucht.

Für Schichten im Zentrum und am Rand des Anregungsvolumens wurde die Signalintensität über das gesamte Hirn gemittelt und die Entwicklung über die verschiedenen Echobilder betrachtet. Da diese regionale Analyse keine hochaufgelösten Aufnahmen erforderte, konnte die Matrixgröße auf $128 \times 32 \times 40$ reduziert werden. Dies verkürzte die Gesamtmesszeit ebenso wie die Wahl von $TR = 1\,\mathrm{s}$. Da die Auflösung gleichzeitig in der 1. Phasenkodierrichtung auf $4 \cdot 117\,\mu\mathrm{m} = 468\,\mu\mathrm{m}$ sank, wurde die resultierende SNR-Verringerung mehr als ausgeglichen. Die übrigen Sequenzparameter blieben unverändert (vgl. Tab. 3.9 auf Seite 76).

Die gemittelten Signalintensitäten für die verschiedenen Echobilder in jeweils gleichen Schichten ergaben den charakteristischen T_2-Abfall (s. Abb. 3.12 auf Seite 62). Interessant war der Kurvenverlauf in den Randschichten, der sich durch die systematisch zu niedrigen Intensitäten der ungeraden gegenüber den geraden Echos auszeichnete. Dies führte zu einer Überschätzung der T_2-Werte in den äußeren Schichten.

Die Erklärung für die zu niedrige Intensität in den ungeraden Echobildern findet

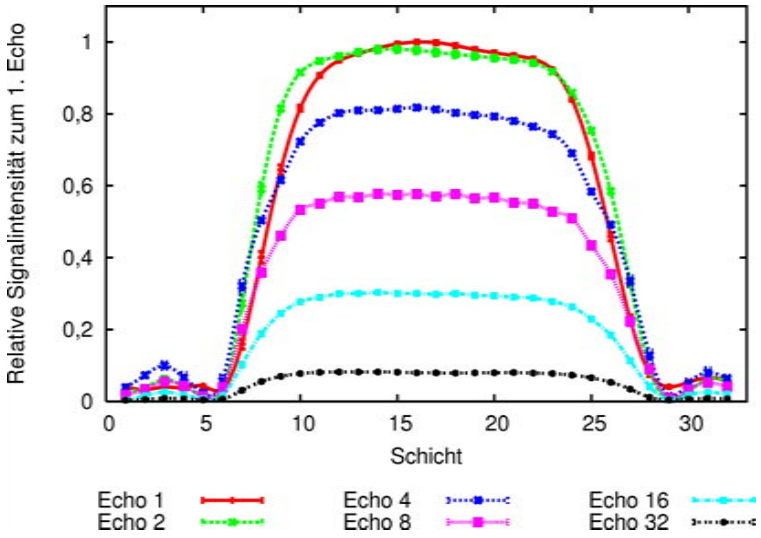
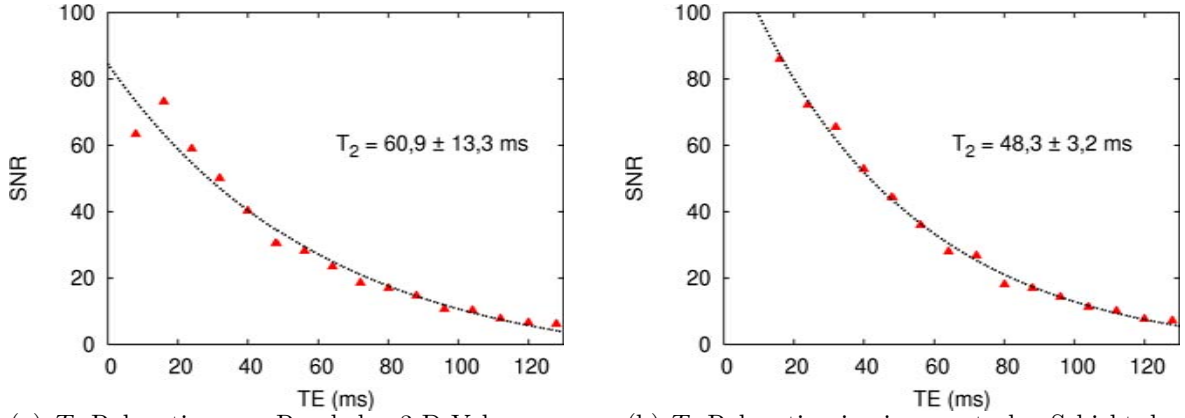


Abb. 3.11: *Schichtprofil der 3-D-CPMG-Sequenz bei einem zylindrisches Phantom (gefüllt mit Gd-DTPA-versetzter Phosphatpufferlösung): Im Inneren des angeregten 3-D-Volumens ($N_{Phase3D} = 40$) ist die Signalintensität für alle Schichten gleich hoch, was auf eine sehr homogene Anregung schließen lässt. Dieses Plateau des Schichtprofils ist auch für die späteren Echos mit niedriger Intensität erhalten und deutet auf eine sehr gute Refokussierung hin. Man erkennt jedoch die nicht perfekte Refokussierung der äußeren Anregungsschichten. Hier ist eine fehlerhafte Parameteranpassung der T_2-Werte zu erwarten.*

sich in der Phasenrelation der Pulse. Sie wurde nach dem Vorschlag von Meiboom und Gill [20] in der CPMG-Sequenz verwendet: Durch Pulse mit einer alternierenden Phase in $\pm\vec{y}$-Richtung, senkrecht zur Phase des Anregungspulses in $\vec{x}$-Richtung, werden bei jedem zweiten Refokussierungspuls die Fehler von Kippwinkeln $\neq 180°$ ausgeglichen: Mit dem gleichen falschen Kippwinkel wird, anschaulich gesprochen, im entgegengesetzten Richtungssinn zurückgedreht, sodass schließlich wieder die Magnetisierung vollständig in der Transversalebene liegt.

Zur Bestätigung dieser Hypothese wurde das Experiment nochmals leicht abgewandelt, wodurch gleichzeitig die Überprüfung der nominellen Kippwinkelgröße umgesetzt wurde: Der Kippwinkel des Mao-Refokussierungspulses wurde neunmal variiert ($120°, 140°, 160°, 170°, 180°, 190°, 200°, 220°, 240°$), alle anderen Sequenzparameter blieben erhalten. Für eine quaderförmige Region im Inneren der Schichten wurden wiederum die Signalintensitäten gemittelt. An die Entwicklung der Signalintensitäten mit der Echozeit wurden die Parameter des T_2-Abfalls angepasst (s. Abb. 3.13 auf Seite 63).

Dabei zeigten sich für Kippwinkel, die deutlich von 180° abwichen, dieselben Unterschiede zwischen ungeraden und geraden Echos im T_2-Abfall, wie sie bei der nominellen 180°-Refokussierung gerade in den Randschichten beobachtet wurden (vgl. Abb. 3.12).



(a) T_2-Relaxation am Rand des 3-D-Volumens (weit entfernt von der Empfängerspule).

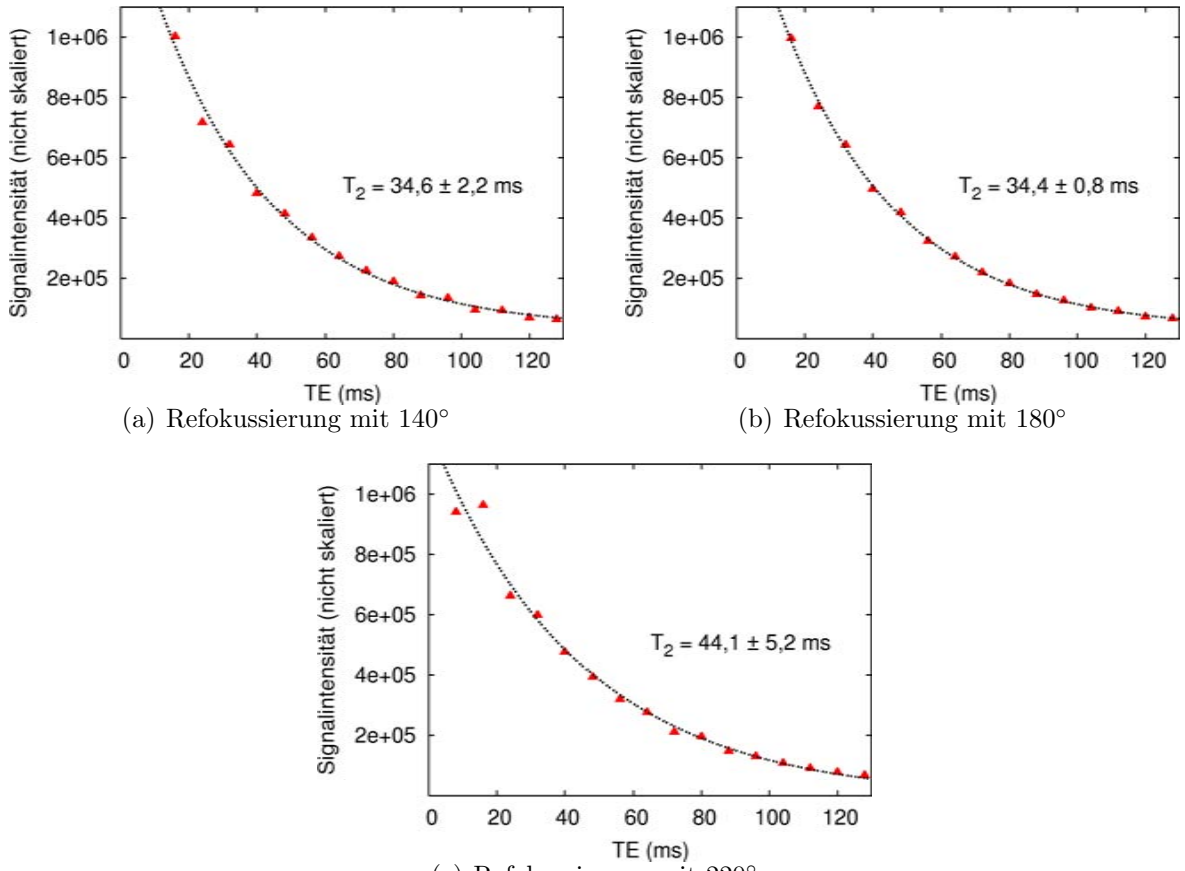
(b) T_2-Relaxation in einer zentralen Schicht des 3-D-Volumens.

Abb. 3.12: *Verlauf der T_2-Relaxationskurven in Schichten mit sehr guten 180°-Refokussierungen (Zentrum) und imperfekten Pulsen (Randschicht) in vivo. Gezeigt sind jeweils mittlere Signalintensitäten des Mäusehirns innerhalb einer Schicht. Deutlich erkennbar ist in der Randschicht (links) die vollständigen Refokussierung der geradzahligen Echos gegenüber den zu niedrigen ungeradzahligen. Im Ergebnis ergibt sich eine um den angepassten Exponentialverlauf „alternierende" Signalintensität. Dies bewirkt eine Überschätzung der tatsächlichen T_2-Werte in den Randschichten des Anregungsvolumens (s. auch Abb. 4.1 auf Seite 85).*

Somit bestätigte sich, dass die veränderten Echo-Signalverläufe in den Randschichten bei der CPMG-Sequenz von den dort imperfekten 180°-Pulsen herrührten.

3.3.2.2 Wahl von *TR*

Die Repetitionszeit erhöht direkt proportional die Messzeit, womit das Ziel in einer Minimierung von *TR* bestand. Die vollständige Relaxation der longitudinalen Magnetisierung (ca. $10\,\mathrm{s} \approx 5 \cdot T_1$) vor einer erneuten Anregung mit einem 90°-Puls ist für die T_2-Messung nicht notwendig: Eine Verkürzung bedeutet nur eine gleichartige T_1-Wichtung aller Echobilder, die sich in den errechneten Karten allein im Parameter der (Pseudo-)Protonendichte widerspiegelt. Davon bleibt aber die Schätzung der Spin-Spin-Relaxationszeit T_2 unbeeinflusst. Somit stellt ein ausreichendes Signal-Rausch-Verhältnis in diesem Fall die einzige Einschränkung bei der Minimierung von *TR* auf die Dauer des Echozugs dar. Im Experiment ergaben die eingangs erwähnten 2 Sekunden überzeugende Ergebnisse für die Echobilder mit einem mittleren SNR (nach Gl. (2.33)) von 31,5 in den zentralen Schichten des angeregten Volumens.



(a) Refokussierung mit 140°

(b) Refokussierung mit 180°

(c) Refokussierung mit 220°

Abb. 3.13: *Einfluss des Refokussierungswinkels auf den T_2-Abfall im Maushirn in vivo. Für nicht perfekte Refokussierungspulse zeigt sich ein deutliches Abweichen vom erwarteten exponentiellen Signalverlauf: Nur die geraden Echos (zweites, viertes, ...) werden korrekt fokussiert, für die ungeraden ist ein Teil der Magnetisierung nicht transversal erhalten geblieben. Die nominellen 180°-Pulse zeigten hier die besten Refokussierungseigenschaften, sodass von einer im Objekt homogenen Anregung innerhalb der Schicht ausgegangen werden kann.*

3.3.2.3 Wahl der Echozeiten und Anzahl der Echos

Zielstellung war eine Minimierung der Echozeit (TE) aus zwei Gründen: Zum einen sollten möglichst viele Echobilder mit ausreichendem Signal-Rausch-Verhältnis aufgenommen werden. So erreicht man eine große Datengrundlage für die exponentielle Anpassung und minimiert die Variabilität der Fitparameter, allen voran T_2. Zum anderen erhöhen, wie Sharief und Johnson [19] ausführen, längere Echozeiten die Auswirkungen von Störgrößen auf die Spin-Spin-Relaxation, etwa die Diffusion. Dies führt zur Verkürzung der scheinbaren oder effektiven T_2-Zeit, T_2^{eff}, s. Gleichung (2.25).

Die begrenzenden Faktoren für die Verringerung der Echozeit waren die Pulsdauer

der 180°-Pulse (1,8 ms), die Schaltzeiten für die Gradienten von ca. 700 μs und die Bandbreite bei der Datenaufnahme, die indirekt proportional zum SNR, jedoch proportional zur Messzeit ist. Mit gewählten 50 kHz bei der Aufnahme von nominell 128 Datenpunkten während eines Echos (tatsächlich 256 zur Vermeidung von Einfaltungen) bedeutete dies eine Auslesezeit von 2,56 ms.

Schließlich wurde eine Echozeit von 8 ms erreicht, mit der eine Abdeckung des Signalverlaufs über 128 ms durch 16 Echobilder möglich war. Dies war für die erwarteten *in vivo*-T_2-Relaxationszeiten von ca. 40 ms bei 9,4 Tesla ein hinreichendes Messintervall. Noch spätere Echos lieferten ein zu geringes SNR < 5.

3.3.2.4 Wahl des *Crusher*-Gradienten-Schemas

Ein Problem von schichtselektiven Multi-Echo-Sequenzen besteht darin, dass beim Aufbau der Folge-Spinechos im Echozug durch einen Refokussierungspuls auch stimulierte Echos erzeugt werden können, sofern der Puls den genauen 180°-Kippwinkel verfehlte.

Erstmals theoretisch untersucht wurde dies für die MR-Bildgebung durch Crawley und Henkelman 1987 [21] und mit dem Vorschlag behandelt, zusätzliche Gradienten in Schichtrichtung symmetrisch um die 180°-Pulse zu verteilen (*Crusher*-Gradienten): Die nach dem Puls unerwünscht entstandene Transversalmagnetisierung wird durch den anschließenden Gradienten dephasiert und trägt nicht zum gemessenen Signal bei. Dagegen rephasiert dieser Gradient die schon vor dem Puls vorhandene Transversalmagnetisierung. Genauer: Er kehrt die Dephasierumg um, die durch den Gradienten unmittelbar vor dem 180°-Puls ausgelöst wurde. Das resultierende Spinecho nach dem 180°-Puls wird demnach nur aus der Transversalmagnetisierung aufgebaut, die vom einleitenden 90°-Puls erzeugt wurde.

Tatsächlich kann es jedoch über mehrere 180°-Pulse hinweg zum Aufbau zusätzlicher stimulierter Echos kommen, falls stets die gleichen *Crusher*-Gradienten verwendet werden. Es wurden verschiedene Schemata, u. a. von Poon et al. [22] getestet, um diese Signalanteile zu beseitigen, wobei die Amplituden der aufeinanderfolgenden *Crusher*-Paare variiert wurden, z. B. alternierend oder als geometrische Reihe (Tofts, [10]). Die Sequenz wurde dabei mit den gleichen Parametern wie für die Untersuchung der Schichtprofile am Phantom eingerichtet ($TE = 20$ ms, 32 3-D-Phasenkodierschritte, s. a. Abschnitt 3.3.2.1). Als Messobjekt kam ein sphärisches Wasserphantom mit Kreatin-Laktat-Anreicherung zum Einsatz. Analysiert wurde bei jeder Messung die 1-D-Fouriertransformierte des zeitlichen Signalverlaufs ohne Phasenkodierung. Sie gibt das

Schichtprofil in Ausleserichtung bei jedem Echo an, da die frequenzkodierten Gradienten noch wirken.

Dabei lieferten konstante *Crusher*-Gradienten mit einer Stärke von 15 % (relativ zum Maximalwert 300 mT/m) die besten Ergebnisse mit überzeugendem exponentiellen Amplitudenverlauf. Alle anderen Varianten zerstörten sofort die Exponentialform der Einhüllenden des Echozugs, wenn der jeweils maximale *Crusher* des Schemas bei 15 % oder darüber lag. Für kleinere Amplituden zeigten sie aber gar keine Wirkung: Der Signalabfall war zwar immer noch exponentiell, glich aber demjenigen ohne *Crusher*-Einsatz, der mutmaßlich von der Überlagerung stimulierter Echos mit den erwünschten Spinechos betroffen war.

Da zudem die postulierten Effekte durch mögliche stimulierte Echos in weiteren Experimenten ausblieben – was mit den besseren Schichtprofilen der 3-D-Messung zu erklären ist – wurde an den konstanten *Crusher*-Gradienten festgehalten.

3.3.2.5 Wahl der Auflösung und Aufnahmematrix

Bei der Festlegung der Aufnahmematrix bestehen die entscheidenden Faktoren neben der gewünschten Auflösung erstens in der Begrenzung der Messzeit und zweitens der Vermeidung von Rekonstruktionsartefakten durch die Fouriertransformation.

Ein Messfeld (*field of view*, (FOV)) von 15 mm in Frequenzrichtung stellt den kleinstmöglichen Wert bei noch vollständiger Abdeckung des Gehirns in rostral-kaudaler Richtung (vorne-hinten) dar und ergibt bei 128 Datenpunkten eine Auflösung von 117 μm.

128 Phasenkodierschritte in 2-D-Richtung wurden korrespondierend zur Größe dieser frequenzkodierten Dimension gewählt. So gewährleistete man einerseits ein quadratisches Messfeld mit isotroper Auflösung, andererseits vermied man durch eine ausreichende k-Raum-Abtastung Bildartefakte durch abgeschnittene Signalanteile. Ist nämlich für die äußerste aufgenommene k-Raum-Linie die Signalstärke noch deutlich über dem Rauschniveau, so entsteht hier eine scharfe Kante zu den höheren Raumfrequenzen, die mit Intensität 0 aufgefüllt werden. Diese Kante ist nach der Fouriertransformation als periodische Modulation der Bildhelligkeit in Phasenkodierrichtung erkennbar.

In z-Richtung konnte dieser Effekt nicht vermieden werden, die gewählten 40 Phasenkodierschritte deckten gerade den relevanten Teil des Mäusehirns ab (Dicke des 3-D-Volumens 4,7 mm). Die Messzeit lag dann bereits bei 2 Stunden und 50 Minuten, sodass eine größere Dimensionierung der Matrix in dieser Richtung nicht praktikabel erschien.

Um trotzdem keine streifenförmigen Artefakte auf den Echobildern zu erhalten, wurden die k-Raum-Daten in Schichtrichtung durch einen Trapezoid-Filter geglättet. Die vormals scharfe Kante wird dadurch in einen stetigen Übergang gegen 0 umgewandelt. Gleichzeitig sinkt jedoch die Auflösung, da der Anteil der hohen Raumfrequenzen im Datensatz verringert wird. Auf die berechneten T_2-Werte hatte diese Rekonstruktionsart keinen Einfluss.

3.3.3 Einsatz der RARE-Beschleunigung in der quantitativen 3-D-CPMG-Sequenz

Hält man an der kartesischen Aufnahmetechnik fest, so kann die Messzeit der CPMG-Sequenz erheblich durch das von Hennig et al 1986 entwickelte RARE-Verfahren (*Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement*, [31]) verkürzt werden. RARE stellt einen Spezialfall der segmentierten Bildgebung für T_2-gewichtete Sequenzen dar. Die Idee ist ähnlich zu der in Abschnitt 2.3.2.2 vorgestellten Snapshot-Technik für die T_1-Karten: Das durch eine Anregung erzeugte Signal wird hier für die Datenaufnahme mehrerer k-Raum-Linien verwendet.

Im Unterschied zur Snapshot-FLASH-Sequenz benötigt man jedoch weiterhin mehrere Anregungen zur Messung einer ganzen Schicht. Die Signalstärke aufeinanderfolgender Spinechos wird durch die T_2-Relaxation abgeschwächt – somit werden spätestens 200 ms nach der Anregung keine verwendbaren Daten mehr erzeugt (bei einer Magnetfeldstärke von 9,4 Tesla und *in vivo*). Ungefähr 20 k-Raum-Linien könnnen also nach einer 90°-Anregung aufgenommen werden. Man spricht dann von einem RARE-(Beschleunigungs-)Faktor von 20, da nur ein Zwanzigstel der Anregungen im Abstand TR notwendig sind, um alle k-Raum-Linien aufzunehmen. Die Messzeit für eine MRT-Aufnahme sinkt ebenfalls auf ein Zwanzigstel. Alle zu einer Anregung gehörenden k-Raum-Linien bezeichnet man als Segment, und die Segmentanzahl ergibt sich zu N_{Phase2D}/RARE-Faktor.

Für die quantitative Bildgebung werden aber mehrere Bilder zu unterschiedlichen Echozeiten benötigt, sodass nicht die volle RARE-Beschleunigung genutzt werden kann. Dies führt zur Abwägung, dass sich die Güte der T_2-Anpassung mit der Anzahl der Messpunkte (Echobilder) verbessert, diese aber sinkt, wenn der RARE-Faktor steigt. In diesem Fall werden mehr Echos zur Berechnung desselben Echobildes herangezogen. Gleichzeitig ergibt sich das Problem der genauen Festlegung der Echozeit, da ja unterschiedliche Teile des Bildes zu verschiedenen Echozeiten aufgenommen werden.

Praktisch geht man folgenden Kompromiss ein: Man verwendet als Echozeit die Zeit, zu der die intensitätsbestimmende mittlere k-Raum-Linie aufgenommen wurde. Für eine *lineare* Phasenkodierung entspricht dies auch einem Mittelwert aus allen Echozeiten des Segments, für die verwendete *zentrische* Kodierung dagegen dem Zeitpunkt des allerersten Echos des Segments.

3.3.3.1 Simulation

Der Einfluss der Anzahl der Datenpunkte einerseits und die erhöhte Unsicherheit der exakten Echozeit der Bilder andererseits wurden zunächst in einer Simulation untersucht. Dadurch sollte festgestellt werden, ob und bis zu welchem Beschleunigungsfaktor eine RARE-artige Segmentierung Anwendung finden kann bei der Gewinnung von T_2-Karten.

Hierzu wurden Graustufenbilder verschiedener Regionen künstlich erzeugt, deren Intensität exponentiell mit einem festgelegten T_2-Wert abfiel. Die Bilder wurden mit Hilfe der Software MATLAB® (2006a, The MathWorks, Natick, Massachusetts) mit RICE'schem Rauschen ($\sigma_{\text{Rice}} = 0\,\%, 1\,\%, 5\,\%$) unterlegt, um die experimentellen Bilder der absoluten Signalintensitäten nachzuahmen. Nach einer Fouriertransformation wurden die k-Raum-Linien der Bilder entsprechend der RARE-Aufnahmeart vermischt: Beispielsweise wurden für den RARE-Faktor 2 bei zentrischer Phasenkodierung die inneren 50 % der k-Raum-Linien des ersten Echobildes mit den äußeren 50 % des zweiten Echobildes zum ersten RARE-Echobild kombiniert, gleichermaßen die inneren 50 % des dritten Echobildes mit den äußeren 50 % des vierten Echobildes zum zweiten RARE-Echobild usf. Die zentrische Phasenkodierung wurde deswegen simuliert, weil sie die typischen Geisterbilder der RARE-Sequenz in Phasenkodierrichtung vermindert und daher auch experimentell bevorzugt Anwendung findet.

Anschließend überführte eine Fouriertransformation die so entstandenen neuen k-Raum-Daten wieder in den Bildraum, wo dann die Intensitäten in den Messregionen gemittelt werden konnten. Zusammen mit den entsprechenden effektiven Echozeiten wurden diese Intensitäten dann an die definierende Gleichung der T_2-Relaxation mit drei Parametern angepasst (T_2, M_0, Untergrundrauschen C).

Für die in der CPMG-Sequenz verwendeten Parameter (16 Echos, $TE = 8\,\text{ms}$) sowie eine Variante mit minimaler System-Echozeit (32 Echos, $TE = 6\,\text{ms}$, was dem Einsatz maximaler Gradientenamplituden und daher verkürzten Phasenkodierzeiten entspricht) wurden die sinnvollen RARE-Beschleunigungen (einfach, zweifach und vierfach) simuliert und die Relaxationskurven berechnet (s. Abb. 3.14 auf Seite 69). Dabei fanden

Literaturdaten für relevante Hirnregionen als Vorgabe für die Relaxationszeiten Verwendung (s. Tab. 3.6 auf Seite 70, gezeigt wird nur das niedrige Rauschniveau für TE=8 ms; die rauschfreie Simulation lieferte für alle RARE-Faktoren Übereinstimmung mit dem Vorgabewert; der stärker verrauschte Datensatz zog schon ohne RARE-Beschleunigung Fehler von bis zu 20 % bei der T_2-Parameterschätzung nach sich).

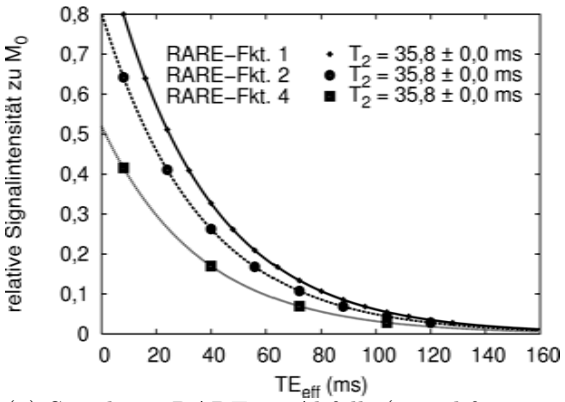
Im rauschfreien Fall zeigten sich trotz der deutlich unterschiedlichen Signalintensitäten keine Unterschiede für die berechneten Relaxationszeiten mit einfacher, doppelter und vierfacher RARE-Beschleunigung. Schon bei geringem Rauschen ergaben sich allerdings umso kleinere Werte, je größer die Beschleunigung war. Eine deutliche Unterschätzung des wahren T_2-Wertes traf auch auf den nicht beschleunigten Fall zu: Sie ist offenbar auf die Rice-Verteilung des Rauschens zurückzuführen, da die Daten ansonsten keinerlei Veränderung erfuhren. Jedoch zeigte Sijbers [25, S. 51], dass für geringes SNR bei einer T_2-Messung – im Gegensatz zu T_1 – das Anpassen an Daten mit Rice'schem Rauschen zu einem *Überschätzen* der tatsächlichen Parameter führt. Dieser Widerspruch könnte durch die dort verwendete Anpassungsfunktion mit nur zwei Parametern aufgelöst werden. In den hier vorgestellten Simulationen wurde stets auch das Rauschniveau als dritter Parameter der T_2-Relaxationskurve mit angepasst.

Womöglich spielt die Verringerung der Datenpunkte mit höherem RARE-Faktor die entscheidendere Rolle für die beobachteten Unterschiede in der T_2-Schätzung. Aufgrund der großen T_2-Abweichungen bei einem RARE-Faktor von 4 (mit nur noch 4 Datenpunkten für den 3-Parameter-Fit) kam daher für die experimentelle Anwendung höchstens eine RARE-Beschleunigung von 2 in Frage.

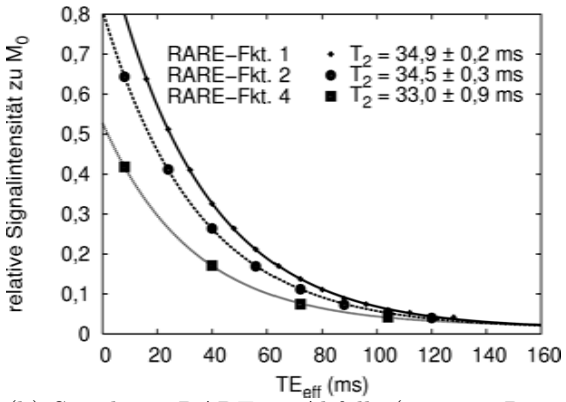
3.3.3.2 *In vivo*-Experiment

Für den *in vivo*-Vergleich der RARE- und Standard-CPMG-Sequenz wurde eine Ratte im Rahmen einer Studie zu Läsionen der grauen Substanz untersucht. Dafür fand eine Anpassung des Messfeldes auf das größere Rattenhirn statt, wodurch die Auflösung 175 μm isotrop betrug. Zudem wurde dem Zweck der Studie entsprechend die 3-D-Phasenkodierrichtung von koronal auf axial geändert.

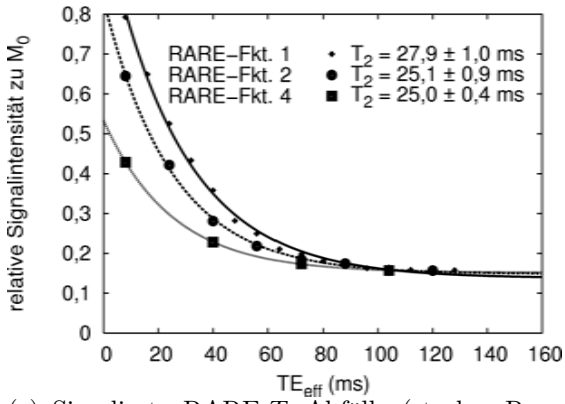
Der Vergleich fand zwischen der Standard-CPMG-Sequenz (TE = 8 ms, 16 Echos) und einer RARE-Sequenz statt, die auf maximale Echozahl bei ausreichendem SNR optimiert wurde (TE = 5,686 ms, 32 Echos). Die Analyse der Karten über mehrere Schichten in relevanten Zielregionen des Rattenhirns ergab eine signifikante Erhöhung der mit den RARE-Daten berechneten T_2-Werte (s. Tab. 3.7 auf Seite 71): Um bis zu 8 % in der weißen Substanz und 12 % im Kortex stiegen die T_2-Relaxationszeiten an.



(a) Simulierte RARE-T_2-Abfälle (rauschfrei, mit $T_2(\mathrm{cc}) = 35{,}8\,\mathrm{ms}$)



(b) Simulierte RARE-T_2-Abfälle (geringes Rauschen, $T_2(\mathrm{cc}) = 35{,}8\,\mathrm{ms}$)



(c) Simulierte RARE-T_2-Abfälle (starkes Rauschen, $T_2(\mathrm{cc}) = 35{,}8\,\mathrm{ms}$)

Abb. 3.14: *Simulierte T_2-Relaxationskurven mit RARE-Faktor 1, 2 und 4 für verschiedene Rauschniveaus. Deutlich unterschiedlich sind die erhaltenen Intensitätswerte zwischen den RARE-Beschleunigungen, jedoch zeigen die T_2-Relaxationszeiten vergleichsweise wenig Änderungen (s. auch Tab. 3.6 auf der nächsten Seite). Ausgeprägt ist dagegen die systematische Unterschätzung des wahren T_2-Wertes ($T_2(\mathrm{corpus\ callosum}) = 35{,}8\,\mathrm{ms}$) für die mit Rauschen belegten Daten bei allen drei Sequenzen.*

Nach Sijbers [25, S. 51] entspricht diese Beobachtung genau der Tatsache, dass durch die geringere Datenmenge bei RARE das SNR vermindert ist, da ein höheres Rauschen die Überschätzung des T_2-Wertes begünstigt. Dies stellt aber offensichtlich einen Widerspruch zu den Simulationsergebnissen dar, in denen die auf RARE-Daten beruhenden Schätzungen des T_2-Parameters stets *kleiner* als die CPMG- und tatsächlichen Relaxationswerte ausfielen. Denkbar ist, dass die in der Simulation unberücksichtigten physikalischen Unterschiede in der Phasenkodierung hier eine Rolle spielen: Experimentell bedeutet die RARE-Beschleunigung nicht nur, dass k-Raum-Linien verschiedener Echozeiten vermischt werden: Es muss die Phasenkodierung innerhalb des

RARE-Faktor	$T_2(ms)$ cc (35,8 ms)	cx (40,6 ms)	Hp (45,0 ms)	V (111,3 ms)	cbGM (41,7 ms)	cbWM (37,2 ms)
1	34,9 ±0,3 -2,7 %	40,3 ±0,3 -0,6 %	44,7 ±0,3 -0,6 %	112,2 ±1,1 0,8 %	41,4 ±0,1 -0,6 %	37,0 ±0,2 -0,6 %
2	34,5 ±0,4 -3,6 %	39,7 ±0,2 -2,2 %	44,8 ±0,3 -0,5 %	112,8 ±1,2 1,4 %	41,4 ±0,1 -0,7 %	37,2 ±0,3 0,0 %
4	33,0 ±0,9 -7,9 %	39,0 ±0,5 -4,0 %	44,8 ±0,4 -0,4 %	113,0 ±2,4 1,5 %	41,7 ±0,1 0,0 %	36,7 ±0,3 -1,4 %

Tab. 3.6: *T_2-Werte für die Simulation unterschiedlicher RARE-Beschleunigungen. Als Parameter wurden 16 Echos und eine Echozeit von $TE = 8\,ms$ gewählt sowie ein mittleres Rauschniveau von $\sigma_{Rice} = 1\,\%$. Angegeben ist neben der Standardabweichung die prozentuale Abweichung vom für die Simulation verwendeten theoretischen T_2-Wert (s. Tabellenkopf). Dieser wurde als Mittelwert der Literaturdaten (s. Tab. 3.8 auf Seite 73) für jede Zielregion festgelegt. Der geschätzte T_2-Wert sinkt mit zunehmendem RARE-Faktor, bei vierfacher Beschleunigung um bis zu 8 % in der weißen Substanz. Abkürzungen: cc – corpus callosum, cx – zerebraler Kortex, Hp – Hippocampus, V - Ventrikel mit CSF, cbGM – graue Substanz im Kleinhirn, cbWM – weiße Substanz im Kleinhirn*

Echozugs variiert werden. Die zugehörigen Gradienten wechseln ihre Amplitude von Echo zu Echo bei der RARE-Sequenz, während in der Standard-CPMG-Sequenz nach einer 90°-Anregung alle Echos mit gleich starken Gradienten kodiert werden.

Möglich ist zudem, dass die etwas veränderten Sequenzparameter im RARE-Experiment eine Rolle spielen: So sollte nach Gleichung (2.25) die kürzere Echozeit eine geringere Diffusionswichtung und damit höhere T_2-Schätzung nach sich ziehen.

3.3.3.3 Ausblick

Für die Unterschiede in der T_2-Schätzung zwischen Standard-CPMG- und RARE-Sequenz kann man demnach zwei verschiedene Erklärungsansätze verfolgen: Entweder das geringere SNR und die verminderte Datenmenge oder aber eine inhärente Eigenschaft der RARE-Konstruktion. Ersteres ließe RARE für quantitative Anwendungen sofort ausscheiden. Handelte es sich hingegen um eine systematische und reproduzier-

	T_2(ms)			
	cc	cx	Hp	V
3-D-CPMG	33,6 ±1,1	39,0 ±0,3	42,7 ±1,2	52,4 ±4,2
RARE (Faktor 2)	36,3 ±4,9	43,6 ±5,5	44,2 ±2,7	56,6 ±11,8
ΔT_2	2,7 (+8,0 %)	4,6 (+11,8 %)	1,5 (+3,5 %)	4,3 (+8,1 %)

Tab. 3.7: *Einfluss des RARE-Faktors auf die T_2-Relaxationszeiten bei der Ratte in vivo. In allen Hirnregionen steigt die effektive Relaxationszeit durch den Einsatz der RARE-Beschleunigung. Besonders auffällig ist dies im Kortex. Angegeben sind jeweils die T_2-Mittelwerte über 15 zentrale Schichten und deren Standardabweichungen. Abkürzungen: cc – corpus callosum, cx – zerebraler Kortex, Hp – Hippocampus, V – Ventrikel mit CSF*

bar zu hohe Parameterschätzung von T_2, so könnte man dieser etwa durch das bereits in Abschnitt 3.1.4.1 erläuterte *Look-up-table*-Verfahren begegnen. Falls die hierdurch analysierten Probleme der Veränderung des exponentiellen Abfalls schon bei einem Beschleunigungsfaktor von 2 signifikant wären, beruhten sie maßgeblich auf der kartesischen Rekonstruktion durch Fouriertransformation von k-Raum-Linien unterschiedlicher Echozeiten für dasselbe Bild. In jüngster Zeit entwickelten sich jedoch Alternativen zu dieser herkömmlichen Form der quantitativen Analyse der Bilddaten. Insbesondere eine iterative Rekonstruktion (Block et al. [32]) der T_2-Karte $T_2(\vec{x})$ und Pseudoprotonendichte $S_0(\vec{x})$ aus dem Zusammenhang zwischen gemessenem Signal S und Gradientenschaltung $\vec{k} = \int_0^t \gamma \vec{G}(t')\mathrm{d}t'$ (nach Gl. (2.14))

$$S(\vec{x}, t) = \int S_0(\vec{x}) \exp\left(-\frac{t}{T_2(\vec{x})}\right) \exp\left(-i\vec{x}\vec{k}\right) \mathrm{d}\vec{k} \tag{3.19}$$

könnte die hier geschilderten Probleme umgehen, indem gar nicht erst der Umweg über die verrauschten Einzelechobilder gegangen wird.

3.3.4 Darstellung der Ergebnisse und Diskussion

Um die quantitative Güte der aus den Daten der Sequenz gewonnenen T_2-Werte zu überprüfen, wurden sowohl Literaturdaten *in vivo* als auch Spektroskopie-Aufnahmen eines homogenen Phantoms zum Vergleich herangezogen. Als Datengrundlage dienten die Messungen an vier Mäusen mit der optimierten 3-D-CPMG-Sequenz (Parameter

s. Tab. 3.9). Es handelte sich um die gleichen Tiere wie für die T_1-Validierung (s. Abschnitt 3.1.4.1). Details zu den Versuchsbedingungen werden in Kapitel 4 erläutert.

3.3.4.1 Vergleich der T_2-Werte mit den Literaturdaten

Die aus den CPMG-Experimenten erhaltenen T_2-Relaxationszeiten wurden für einige anatomische Strukturen im Gehirn der Maus entsprechenden Literaturdaten gegenübergestellt (s. Tab. 3.8 auf der nächsten Seite). In die Vergleichsauswahl gelangten nur Veröffentlichungen mit ähnlichen Versuchsbedingungen, d. h. einer Feldstärke von 7 oder 9,4 Tesla mit dem Labortier Maus oder Ratte. Dabei lagen die mit der hier vorgestellten Methode bestimmten T_2-Werte für den gewählten 3-Parameter-Fit unabhängig von der Region ca. 10–15 % unter den publizierten Ergebnissen.

Dagegen zeigen die Ergebnisse des 2-Parameter-Fits nur noch Abweichungen von ca. 2–8 % zu den Literaturwerten. Dieser berücksichtigt allerdings nicht das positive Rauschniveau in den zugrunde liegenden Absolutbetragsdaten. Zusätzlich sind die Vergleichsdaten mit schichtselektiven 2-D-Sequenzen aufgenommen, ein ausgeprägteres Schichtprofil mag also eine Rolle spielen. In beiden Studien bei 9,4 Tesla waren die angeregten Schichten auch deutlicher dicker (500 μm), sodass bei der Definition der anatomischen Regionen eine schlechtere Abgrenzung und eventuell sogar Vermischung von Gebieten grauer und weißer Substanz aufgetreten sein könnte.

Insbesondere die größeren Abweichungen im Weißen Balken (*corpus callosum*) und Hippocampus sind aufgrund der dort eng benachbarten unterschiedlichen Gewebetypen so zu erklären. Auch die Variabilität in den Ventrikeln ist den unterschiedlichen CSF-Anteilen in dickeren Schichten geschuldet.

Im weiteren Verlauf werden die Werte stets bezüglich der 3-Parameter-Anpassung angegeben, da diese für 3-D-Aufnahmen mit dünnen Schichten und dementsprechend höherem Rauschniveau die tatsächlichen Bedingungen der Messung besser widerspiegeln.

3.3.4.2 Quantitative Validierung durch vergleichende Spektroskopiemessung

Der Vergleich mit Literaturdaten eignete sich nur bedingt zur Validierung der Messmethode, wie im letzten Abschnitt ausgeführt. Daher wurde darüber hinaus ein experimenteller Methodenvergleich mit einer etablierten Spektroskopie-Sequenz realisiert:

		$T_2(ms)$					
Autor	Messmethode	cc	cx	Hp	V	cbGM	cbWM
Eigene Messungen (4 Mäuse, 9,4 T, 3-Parameter-Fit)	3-D-CPMG (TE variiert, 16 Werte)	31,6 ±1,2	37,5 ±0,8	40,0 ±0,9	163,8 ±23,8	38,9 ±0,7	33,6 ±0,4
Eigene Messungen (4 Mäuse, 9,4 T, 2-Parameter-Fit)	3-D-CPMG (TE variiert, 16 Werte)	33,2 ±1,3	38,5 ±0,8	40,7 ±0,6	152,7 ±38,8	40,9 ±1,2	36,6 ±0,9
Guilfoyle et al. 2003 (Maus, 7 T) [1]	Einzel-Spinecho (TE variiert, 6 Werte)	37 ±2	38 ±2	41 ±3	-	-	-
Kuo et al. 2005 (Maus, 9,4 T) [2]	Spinecho (TE variiert, 5 Werte)	35,4 ±5,6	40,3 ±0,5	43,6 ±3,4	111,3 ±10,7	-	-
de Graaf et al. 2006 (Ratte, 9,4 T) [3]	EPI (TE variiert, 8 Werte)	35,8 ±1,2	42,1 ±1,2	45,4 ±1,8	-	41,7 ±1,6	37,2 ±2,0

Tab. 3.8: *Vergleich der gemessenen T_2-Werte mit Literaturdaten für verschiedene Hirnregionen des Nagers bei hohen Feldstärken (7–9,4 Tesla). Abkürzungen: cc – corpus callosum, cx – zerebraler Kortex, Hp – Hippocampus, V – Ventrikel mit CSF, cbGM – graue Substanz im Kleinhirn, cbWM – weiße Substanz im Kleinhirn*

Die 3-D-CPMG-Sequenz wurde an dem bereits in den Abschnitten 3.1.3.5 und 3.1.4.1 beschriebenen Eiweiß-Phantom getestet. Im Gegensatz zur T_1-Validierung (s. Kapitel 3.1.4.1) waren hier keine großen Temperaturschwankungen durch schnelle Gradientenschaltungen zu befürchten. Die Vorteile der Homogenität des Eiklar-Phantoms überwogen also klar die temperaturregulierte *in vivo*-Aufnahme. Bei einer solchen spektroskopischen T_2-Messung im Maushirn hätte über einen Bereich sehr unterschiedlicher T_2-Werte gemittelt werden müssen.

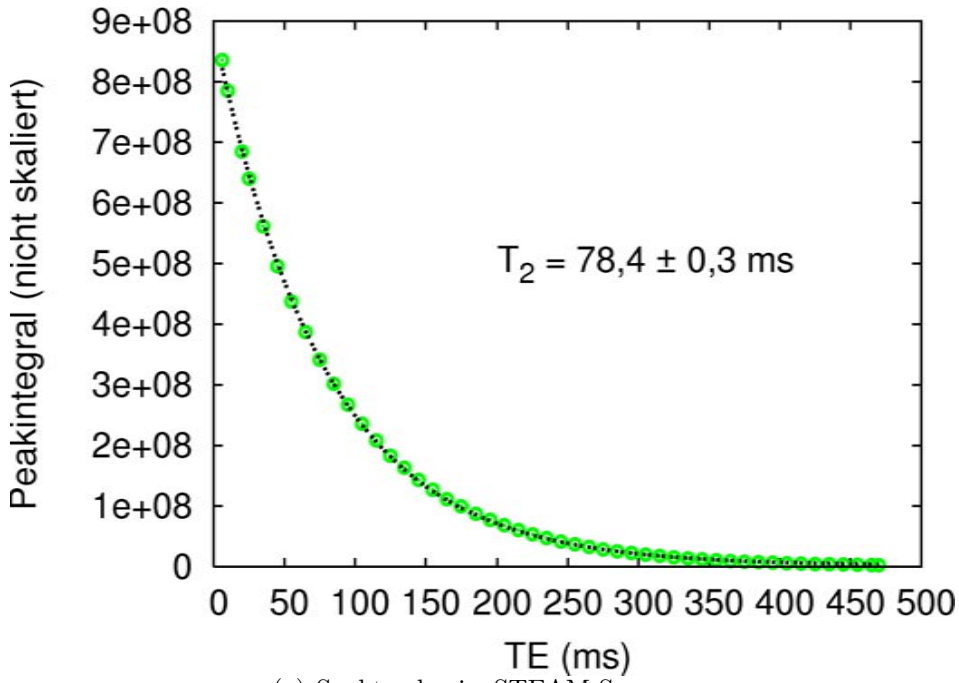
Durch Einsatz einer niedrigeren Aufnahmematrix (128 x 32 x 40) und Auflösung ($117 \times 468 \times 117\,\mu m^3$) sowie einer kürzeren Repetitionszeit von nur 1 s wurde die Messzeit auf 20 Minuten verkürzt. Dies war möglich, da im homogenen Phantom eine Mittelung über große Bildbereiche erfolgen konnte, was den SNR-Verlust ausglich. Alle weiteren Parameter der Sequenz blieben unangetastet (vgl. Tab. 3.9). Eine Standard-STEAM-Sequenz diente der Ausmessung des Wassersignals in einem $4 \times 4 \times 4\,mm^3$

großen Volumen innerhalb des Eiklars: Bei konstant gehaltener Repetitionszeit von 15 Sekunden wurde für insgesamt 49 Echozeiten (TE) von 6 bis 470 ms das stimulierte Echo aufgenommen. Aus jeweils vier Mittelungen des Signals konnte die Höhe des Wassersinguletts im Frequenzspektrum bestimmt werden. Das Integral dieses Wasserpeaks wurde gegen die Echozeit aufgetragen und T_2 über eine 3-Parameter-Anpassung nach Gleichung (2.24) ermittelt (s. Abb. 3.15(a) auf der nächsten Seite).

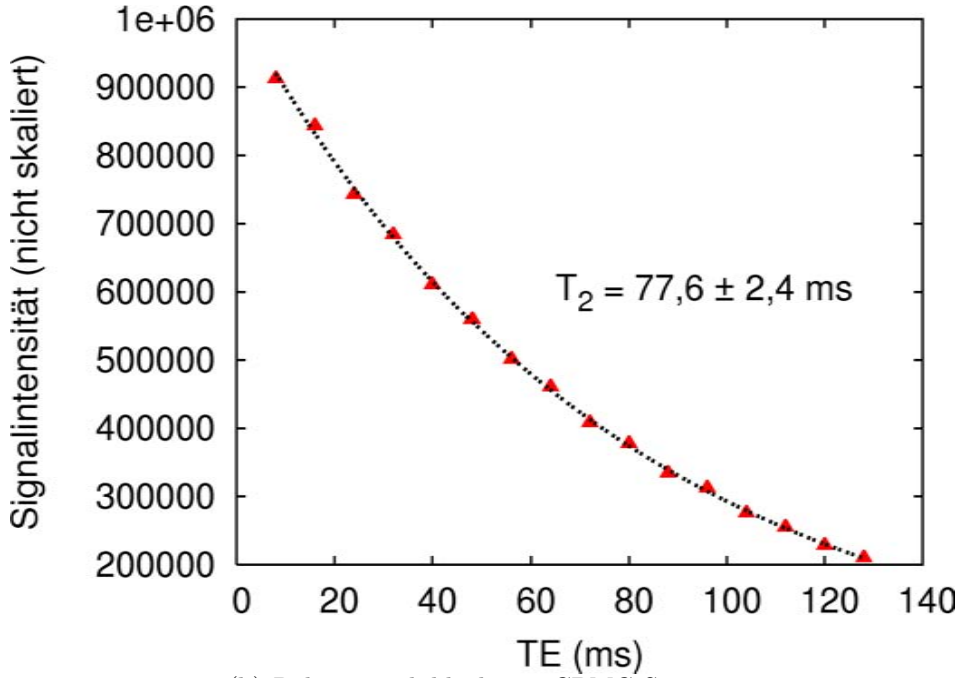
Die gleiche Anpassung wurde auch an die 16 Echobilder ($TE = 8, 16, \ldots, 128\,\mathrm{ms}$) der bildgebenden 3-D-CPMG-Sequenz vorgenommen. Die Signalintensitäten wurden hierbei durch Mittelung der Bildpunktintensitäten einer vergleichbar großflächigen Region in einer inneren Schicht des 3-D-Datensatzes gewonnen (s. Abb. 3.15(b) auf der nächsten Seite).

In beiden Fällen war der exponentielle Abfall des Signals mit zunehmender Echozeit sehr gut zu erkennen. Die bestimmten T_2-Zeiten waren im Rahmen der Messgenauigkeit identisch, sodass davon ausgegangen werden konnte, dass die mehrfache Refokussierung in der CPMG-Sequenz nicht zu unerwünschten Signalanteilen durch stimulierte Echos führte.

Damit wurde die positive Validierung gegenüber den Literaturdaten noch einmal bekräftigt. Die erhaltenen T_2-Werte aus der vorgestellten 3-D-CPMG-Sequenz deckten sich mit dem Ergebnis einer Spektroskopiemessung. Zusammen genommen bedeutet dies, dass sich die Sequenz hervorragend für die quantitative T_2-Bildgebung eignet.



(a) Spektroskopie: STEAM-Sequenz



(b) Relaxationsbildgebung: CPMG-Sequenz

Abb. 3.15: *Vergleich des Signalabfalls für die spektroskopische und bildgebende T_2-Messung bei einem Eiweißphantom. Die Übereinstimmung der ermittelten T_2-Werte ist bestechend. Aufgrund der geringeren Zahl aufgenommener Datenpunkte erklärt sich die höhere Standardabweichung im Falle der T_2-Berechnung aus Echobilddaten.*

Parameter	Wert
Repetitionszeit (TR)	2000 ms
Echozeit 1. Echo (TE)	8 ms
Echoabstand (ΔTE)	8 ms
Anzahl der Echos (N_{Echo})	16
Kippwinkel (α)	90° (Hermite-Pulsform), 180° (Mao-Pulsform)
Aufnahmebandbreite (BW)	50 kHz
Messfeld (FOV)	$15 \times 15 \times 4{,}7\,\text{mm}^3$
Matrixgröße	$128 \times 128 \times 40$
Auflösung	$117 \times 117 \times 117\,\mu\text{m}^3$
1. Phasenkodierrichtung	rostral-kaudal (vorne-hinten)
2. Phasenkodierrichtung	dorsal-ventral (oben-unten)
Messzeit (TTA)	2 h 50 min
Anpassungsfunktion der T_2-Karte	$M(TE) = M_0 \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) + C$
angepasste Parameter	T_2, M_0, C

Tab. 3.9: *Optimaler Parametersatz für die 3-D-CPMG-Sequenz zur T_2-Karten-Bestimmung*

4

Relaxationskarten des Maushirns *in vivo*

Die Einsatzfähigkeit der quantitativen MRT im Hochfeld soll in diesem Kapitel am Beispiel anatomischer Aufnahmen des Maushirns beleuchtet werden: Durch die Kombination von hochaufgelösten T_1- und T_2-Karten erreicht man dabei in Regionen wie dem Hippocampus und dem Kleinhirn einen bemerkenswerten Detailreichtum, der die Unterscheidung von zuvor ausschließlich *post mortem* in der Histologie visualisierbaren Strukturen ermöglicht.

Zusätzliche Kontrastverbesserungen werden durch die Anwendung eines Kontrastmittels mit paramagnetischen Eigenschaften aufgezeigt: Das darin enthaltene Mangan verkürzt die Relaxationszeiten von angereichertem Gewebe erheblich (für T_1 um ca. 10–20 %), was in der quantitativen Bildgebung unmittelbar ausgenutzt werden kann.

Besonderer Wert wird folglich auf den Vergleich mit gewichteten Bildern und die Herausarbeitung der spezifischen Stärken der T_1- und T_2-Karten gelegt.

4.1 Anatomische Grundlagen

4.1.1 Kleinhirn

Das Kleinhirn steuert automatisierte Bewegungsabläufe und ist in der Lage, ohne Beteiligung der Großhirnrinde sensorische Informationen zu diesem Zweck selbständig zu verarbeiten.

Bei der Maus macht es einen erheblichen Anteil der gesamten Hirnmasse aus und ist sofort aufgrund seiner hochkomplex gefalteteten Struktur aus grauer und weißer Substanz erkennbar, die im Schnittbild an die Verästelungen eines Baumes erinnert (s. Abb. 4.2 auf Seite 86 jeweils im unteren Bildteil).

Etwas irreführend sind im Zusammenhang mit Relaxationskarten die Bezeichnungsweisen „graue“ und „weiße“ Substanz: Sie stammen aus *post mortem*-Studien, in denen zellkörperreiche Gebiete dunkel, also „grau“ erscheinen, wohingegen Gebiete mit hohem Myelinanteil, d. h. Axone und Nervenfasern, heller, demnach „weiß“ wirken. Tatsächlich sind in den gezeigten Relaxationskarten jedoch längere Relaxationszeiten mit helleren Grauwerten kodiert. Damit wird hierin die weiße Substanz dunkler dargestellt als die zur grauen Substanz gehörenden Zellschichten.

Die auffällige erste Trennung in Gebiete grauer und weißer Substanz spiegelt zudem die Gliederung des Gewebes nur grob wider: In histologischen Schnitten ist eine deutlich größere Diversität an Unterstrukturen nachweisbar (s. Abb. 4.3(b) auf Seite 87): Insbesondere gliedert sich die graue Substanz des Kleinhirns weiter auf in eine innere, dicht gepackte Körnerschicht (*granular layer* (GL)) und die äußere Molekularschicht (*molecular layer* (ML)). Dazwischen befindet sich die sehr dünne Purkinjezellschicht, in der sich die Somata der Purkinjezellen befinden.

Auch in den Relaxationszeiten der Molekular- und Körnerschicht sollte sich daher ein Unterschied zeigen: Zwar ist der Anteil an Wasser – also Protonen in schnell vibrierender Umgebung – gegenüber Fett hier im allgemeinen höher als in den Nervenfasern der weißen Substanz (*white matter* (WM)) und damit eine längere Relaxationszeit zu erwarten. Doch die dichtere Packung der Zellkörper in der Körnerschicht mindert diesen Effekt wieder, sodass hier mittlere T_1- und T_2-Werte zu erwarten sind, insgesamt also $T_{1,2}^{ML} > T_{1,2}^{GL} > T_{1,2}^{WM}$.

Der zusätzliche Informationsgehalt dreidimensionaler quantitativer MRT-Aufnahmen, wie sie in dieser Arbeit entwickelt wurden, kann für die Bildgebung im Kleinhirn also gleich in doppelter Hinsicht eine positive Wirkung entfalten:

Aus den 3-D-Datensätzen können zum einen nach der Messung zweidimensionale Schichtbilder beliebiger Orientierung erzeugt werden. Damit sind die Zusammenhangskomponenten der gefalteten Kleinhirnoberfläche visualisierbar, die in einzelnen 2-D-Schichtbildern zwangsläufig getrennt werden. Zum anderen können durch die Kontraste der Relaxationskarten quantitative Aussagen über die Gewebestruktur gemacht werden, die für die Neurowissenschaften interessant sind.

So ist z. B. die Demyelinisierung der Nervenscheiden, also der Abbau an weißer Substanz, ein bekanntes Symptom bei Erkrankungen des Zentralnervensystems, insbesondere der Multiplen Sklerose, deren Verlauf quantitativ und nichtinvasiv anhand der Relaxationskarten verfolgt werden könnte.

4.1.2 Hippocampus

Der Hippocampus ist eine stark gewölbte subkortikale Struktur. Seine Form mag entfernt an die Flossen eines griechischen Seeungeheuers oder aber ein Seepferdchen erinnern, woraus sich die Namensgebung erklärt.

Im Bereich der räumlichen Orientierung übernimmt der Hippocampus wichtige Hirnfunktionen. Darüber hinaus trägt er zur Gedächtniskonsolidierung, also dem Transfer von Erinnerungen vom Kurz- ins Langzeitgedächtnis, maßgeblich bei. Aus neurowissenschaftlicher Sicht stellt er demnach ein äußerst interessantes Untersuchungsobjekt dar.

Anatomisch bemerkenswert ist die Vielfalt an Schichten im Hippocampus: Es wechseln sich Gebiete grauer und weißer Substanz mehrfach ab, die schalenförmig ineinander verschachtelt sind (s. Abb. 4.3(b) auf Seite 87, Histologie im mittleren Bildteil). Einige dieser Schichten sind äußerst dünn und bieten aufgrund ihrer unterschiedlichen Relaxationszeiten ein hervorragendes Anwendungsfeld für die hier vorgestellte hochaufgelöste quantitative MRT-Bildgebung. Und auch die Aufnahme dreidimensionaler Datensätze kommt der Visualisierung des Hippocampus mit seiner starken Krümmung entgegen.

4.2 Experimentelles Design

4.2.1 MRT-Bilder

Für die vergleichende Studie der Anatomie des Mausgehirns wurden drei verschiedene Sequenzen eingesetzt, die jeweils 3-D-Datensätze in koronaler Schichtführung aufnahmen. Aus diesen Daten wurden die folgenden 4 Bilddatensätze errechnet, die aufgrund ihrer isotropen Auflösung (117 μm) zur Erzeugung von Schichtbildern beliebiger Orientierung verwendet werden konnten.

T_1-Karten wurden mit Hilfe der segmentierten IR-FLASH-Sequenz (s. Abschnitt 3.1) erzeugt. Die Parameter aus Tabelle 3.4 auf Seite 53 kamen dabei zum Einsatz. Aus den so gewonnenen Einzelechobildern wurden im Anschluss die T_1-Karten berechnet: Dazu erfolgte eine monoexponentielle 2-Parameter-Anpassung (s. Gl. (2.20)) an die absoluten Signalintensitäten, Bildpunkt für Bildpunkt. Den erhaltenen T_1-Werten wurden danach wieder Graustufen zugewiesen, um die Visualisierung als Karte abzuschließen.

T_1-gewichtete Bilder Dieselbe segmentierte IR-FLASH-Sequenz wurde für die Messung dreidimensionaler T_1-gewichteter Bilder mit neuen Parametern angepasst (s. Tab. 3.5 auf Seite 57): Das Hauptaugenmerk lag dabei auf einer auf maximalen Kontrast optimierten Inversionszeit.

T_2-Karten wurden mit der in Kapitel 3.3 vorgestellten CPMG-Sequenz und den dort angegebenen Parametern (s. Tab. 3.9 auf Seite 76) aufgenommen. Durch Anpassung der Echobilddaten an den dreiparametrigen monoexponentiellen Signalabfall (s. Gl. (2.24)) wurde bildpunktweise die T_2-Karte berechnet.

T_2-gewichtete Bilder Aus den Daten für die Aufnahme der T_2-Karten wurde ein repräsentatives Echo als T_2-gewichtetes Vergleichsbild ausgewählt: Die Stärke der T_2-Wichtung erhöht sich mit der Echozeit, das SNR sinkt. Für $TE = 72\,\text{ms}$ erhält man ein kontrastreiches Bild, worauf in diesem Kapitel stets Bezug genommen wird.

4.2.2 Durchführung

Je 4 Mäuse vom NMRI-Stamm wurden anästhesiert und zunächst einer dreistündigen T_2-Messung, gefolgt von einer zweistündigen T_1-Messung und der Aufnahme eines T_1-

gewichteten 3-D-Datensatzes innerhalb einer weiteren Stunde unterzogen. Die erreichte Auflösung betrug jeweils 117 μm isotrop. Darüber hinaus erhielten 4 Versuchstiere (zwei davon aus dem ersten Teil der Studie, nach 3 Tagen Regenerationszeit) intraperitoneal Manganchlorid als T_1-Kontrastmittel (20 mg/kg Körpergewicht) und durchliefen 24 h später (der erwarteten Transportdauer in das Hirngewebe) die beschriebene Messprozedur wie ohne Mangangabe.

Alle Messungen erfolgten mit einer Kopf-Oberflächenspule für Mäuse der Firma Bruker. Zur Lagerung der Tiere und Fixierung der Spule kam eine in unserer Arbeitsgruppe von Dr. Roland Tammer entwickelte Maus-Halterung zum Einsatz. Neben millimetergenauer Positionierung des Tieres ermöglichte diese auch die kontinuierliche Kontrolle der Biofunktionen der Maus (Atemsignal und Körpertemperatur) während der Messung.

4.3 Analyse der T_1- und T_2-Karten

4.3.1 Vergleich von Relaxationskarten mit T_1- und T_2-gewichteten MRT-Aufnahmen

4.3.1.1 Quantitative Reproduzierbarkeit in ausgewählten Regionen

Der Vergleich zwischen den gemessenen Mäusen bestätigte die erwartete Reproduzierbarkeit quantitativer Messungen:

Anhand histologischer Referenzdaten [33] wurden nach Augenmaß einige relevante Zielregionen in den Bilddatensätzen ausgewählt und die mittleren Relaxationszeiten bzw. absoluten Signalintensitäten für die Karten respektive gewichteten Bilder bestimmt.

In den Karten variierten die Relaxationszeiten für die einzelnen Mäuse und Hirnregionen nur um wenige Prozent (Standardabweichung 1–6 %, s. Tab. 4.1 auf Seite 83). Hingegen fiel die Streuung der Signalintensität in den gewichteten Bildern zumeist drei- bis viermal so hoch aus (Standardabweichung 7–20 %, s. Tab. 4.2 auf Seite 84).

Dies reflektierte eine leider kaum zu vermeidende allgemeine Eigenschaft gewichteter Aufnahmen. Die Signalintensität ist nicht skaliert und hängt von den aktuellen Bedingungen der Messung ab: Unterschiedliche Spulenpositionierung und Ausdehnung der Mäusekörper, Temperatureinflüsse oder Elektronik-Einstellungen wie die Verstärkung

des empfangenen Signals führen dazu, dass selten zwei Messungen mit unterschiedlichen Tieren vergleichbare Bilder bezüglich der Signalintensitäten liefern. Die hier quantifizierten Abweichungen bestätigten das und stellten die Vorteile einer quantitativen Messung heraus. Zugleich zeigten sie aber, dass mit einer äußerst präzise adjustierbaren Messapparatur, wie sie in unserer Arbeitsgruppe für die Aufnahmen zur Verfügung stand, auch gewichtete Bilder in gewissen Grenzen für quantitative Vergleiche herangezogen werden konnten.

Die Relaxationskarten vermochten Hirnstrukturen allerdings deutlich homogener darzustellen und klarer voneinander abzugrenzen, wie schon beim Betrachten der Bilder augenscheinlich wird. Quantitativ ausgedrückt war die Streuung innerhalb einer Region für die Relaxationskarten deutlich kleiner (bis zu 70 %) als zwischen den Tieren, während sie bei den gewichteten Bildern oftmals in der gleichen Größenordnung lag.

Die einzige Region, in der sowohl Relaxationskarten als auch gewichtete Bilder keine akzeptable Reproduzierbarkeit zwischen den Messungen zeigten, waren die mit Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (CSF) durchsetzten Ventrikel, die aber laut Literatur am schwierigsten quantifizierbar sind (s. Tab. 3.3 auf Seite 52 und Tab. 3.8 auf Seite 73). Hauptgrund für diese große Variabilität ist der auftretende Teilvolumeneffekt: Aufgrund der Ausdehnung der Schicht wird über eine Region mit inhomogenem CSF-Anteil gemittelt. Diese Vermengung des CSF-Signals mit dem aus angrenzender grauer und weißer Substanz führt dann zu ebenfalls gemittelten Relaxationszeiten, die nicht dem reinen Wert für CSF entsprechen. Zumindest für die T_2-Bestimmung bilden auch die Bewegung des CSF und die stärkere Diffusion eine Fehlerquelle, die zu schnellerem Signalverlust und damit zu geringen T_2-Schätzungen führt. Da diese Einflüsse nicht kontrollierbar und variabel in verschiedenen Tieren sind, erklärt sich die beobachtete Variabilität in CSF.

Praktisch bedeutete dies, dass die lineare Fensterung der Aufnahmen für die gewichteten Aufnahmen stets individuell angepasst werden musste, um vergleichbare Bildhelligkeiten zu erhalten, während sich bei den Relaxationskarten einheitliche Grenzen ergaben: Für die T_1-Karte wurde 1200 ms der Grauwert 0 (schwarz) und 1800 ms der Grauwert 255 (weiß) zugewiesen, die T_2-Karte wurde zwischen 30 ms und 43 ms gefenstert (s. Abb. 4.2 auf Seite 86).

In den äußeren Schichten machten sich insbesondere für die T_2-Karten jedoch die inhomogenen Schichtprofile bemerkbar, was sich in einer Aufhellung der Karten niederschlug. Besonders deutlich wird dies in einer sagittalen Schichtführung (s. Abb. 4.1). Für

	$T_1(ms)$						
Messung	cc	cx	Hp	V	ML	GL	cbWM
Tier 2	1259 ±103	1555 ±68	1634 ±76	2556 ±103	1538 ±78	1385 ±119	1269 ±144
Tier 3	1157 ±73	1500 ±63	1558 ±55	2206 ±382	1460 ±205	1303 ±144	1249 ±102
Tier 4	1178 ±58	1499 ±49	1577 ±68	2429 ±260	1525 ±52	1490 ±87	1295 ±119
Tier 5	1152 ±64	1480 ±60	1589 ±71	2511 ±239	1550 ±56	1458 ±82	1280 ±112
Gruppe ± Standard-abweichung σ	1186 ±49 (4,2 %)	1508 ±32 (2,1 %)	1589 ±32 (2,0 %)	2425 ±155 (6,4 %)	1518 ±40 (2,6 %)	1409 ±83 (5,9 %)	1273 ±19 (1,5 %)

	$T_2(ms)$						
Messung	cc	cx	Hp	V	ML	GL	cbWM
Tier 2	33,2 ±3,4	36,5 ±1,5	38,9 ±2,9	190,0 ±31,9	39,1 ±2,9	31,9 ±1,3	33,1 ±1,9
Tier 3	31,2 ±2,3	37,6 ±1,4	39,7 ±2,8	133,0 ±79,7	38,0 ±5,9	33,9 ±1,4	33,6 ±1,9
Tier 4	31,4 ±1,1	38,3 ±1,5	40,5 ±1,6	161,0 ±63,1	39,0 ±2,1	35,4 ±3,3	34,0 ±1,9
Tier 5	30,4 ±1,8	37,8 ±1,6	40,8 ±1,8	171,0 ±77,4	39,6 ±2,4	35,5 ±3,1	33,6 ±2,0
Gruppe ± Standard-abweichung σ	31,6 ±1,2 (3,7 %)	37,5 ±0,8 (2,0 %)	40,0 ±0,9 (2,1 %)	163,8 ±23,8 (14,5 %)	38,9 ±0,7 (1,7 %)	34,2 ±1,7 (4,9 %)	33,6 ±0,4 (1,1 %)

Tab. 4.1: *Reproduzierbarkeit der quantitativen Daten in T_1- und T_2-Relaxationskarten. Für relevante anatomische Regionen wird deutlich, dass die Relaxationszeiten bei verschiedenen Messungen kaum variieren (< 6 %). Legende: cc – corpus callosum, cx – zerebraler Kortex, Hp – Hippocampus, V – Ventrikel mit CSF, ML – Molekularschicht (graue Substanz im Kleinhirn), GL – Körnerschicht (graue Substanz im Kleinhirn), cbWM – weiße Substanz im Kleinhirn*

	T_1-gewichtet (Signalintensität $\cdot 10^{-5}$)						
Messung	cc	cx	Hp	V	ML	GL	cbWM
Tier 2	23,7 ±1,2	19,2 ±1,3	18,5 ±1,1	3,3 ±1,0	18,7 ±1,5	20,6 ±1,2	21,1 ±1,2
Tier 3	25,1 ±2,0	18,7 ±3,2	20,7 ±1,5	7,7 ±7,3	18,5 ±3,9	22,8 ±1,4	23,1 ±1,5
Tier 4	27,2 ±1,1	19,9 ±2,0	21,0 ±0,9	4,9 ±3,7	20,8 ±1,5	22,5 ±2,1	23,3 ±1,5
Tier 5	20,3 ±1,4	15,2 ±2,3	18,1 ±1,1	3,2 ±1,6	18,8 ±1,3	19,6 ±1,7	21,6 ±1,2
Gruppe	24,1	18,2	19,6	4,8	19,2	21,4	22,3
Standard-	±2,9	±2,1	±1,5	±2,1	±1,1	±1,5	±1,1
abweichung σ	(12,0 %)	(11,5 %)	(7,6 %)	(44,5 %)	(5,6 %)	(7,2 %)	(4,9 %)

	T_2-gewichtet (Signalintensität $\cdot 10^{-4}$)						
Messung	cc	cx	Hp	V	ML	GL	cbWM
Tier 2	16,2 ±3,9	20,1 ±2,0	23,9 ±3,2	79,1 ±3,0	22,0 ±3,0	15,5 ±1,5	16,4 ±2,2
Tier 3	11,9 ±2,3	15,9 ±1,9	21,2 ±2,7	63,8 ±24,0	17,8 ±4,5	14,9 ±1,3	14,8 ±2,0
Tier 4	13,7 ±1,3	17,2 ±1,4	21,2 ±1,7	76,5 ±14,0	21,5 ±2,0	18,7 ±2,8	16,6 ±2,1
Tier 5	10,3 ±1,7	14,2 ±2,0	19,9 ±1,8	61,5 ±15,0	20,0 ±2,5	16,5 ±3,5	14,8 ±1,9
Gruppe	13,0	16,9	21,6	70,2	20,3	16,4	15,7
Standard-	±2,5	±2,5	±1,7	±8,9	±1,9	±1,7	±1,0
abweichung σ	(19,4 %)	(14,8 %)	(7,8 %)	(12,6 %)	(9,3 %)	(10,2 %)	(6,3 %)

Tab. 4.2: *Reproduzierbarkeit der Signalintensitäten in T_1- und T_2-gewichteten Aufnahmen. Für relevante anatomische Regionen wird deutlich, dass bei verschiedenen Messungen die absolute Signalstärke drei- bis viermal stärker variiert als in den quantitativen Messungen (vgl. Tab. 4.1 auf der vorherigen Seite). Legende: cc – corpus callosum, cx – zerebraler Kortex, Hp – Hippocampus, V – Ventrikel mit CSF, ML – Molekularschicht (graue Substanz im Kleinhirn), GL – Körnerschicht (graue Substanz im Kleinhirn), cbWM – weiße Substanz im Kleinhirn*

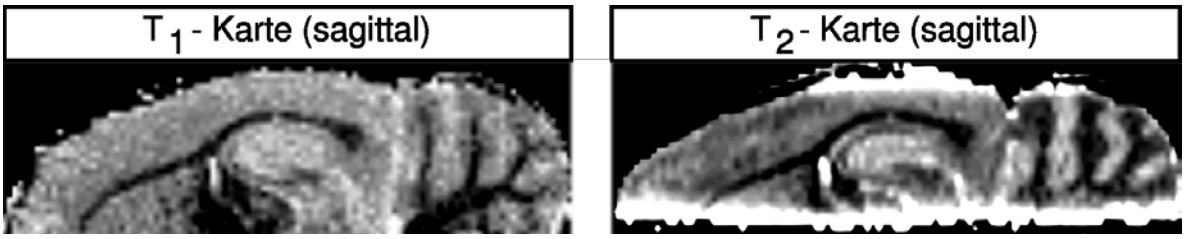


Abb. 4.1: *Sagittaler Schnitt durch die erzeugten Relaxationskarten. Die T_2-Karte zeigt helle Streifen aufgrund einer nicht perfekten Refokussierung in den äußeren koronalen Schichten. Dagegen liefert die T_1-Karte aufgrund des deutlich größeren Anregungsvolumens schichtunabhängige Relaxationszeiten für homogene Hirnregionen.*

die T_1-Karten spielte aufgrund des deutlich größeren FOV (96 gegenüber 40 Schichten) dieser Randeffekt keine Rolle mehr.

4.3.1.2 Bildqualität und Detailreichtum

Im Vergleich zu den T_1- und T_2-gewichteten Bildern zeichneten sich die Relaxationskarten durch ein höheres Signal- und Kontrast-Rausch-Verhältnis aus (s. Abb. 4.2 auf der nächsten Seite), das insbesondere im Kleinhirn und Hippocampus der Maus zur Auflösung von zusätzlichen Strukturen führte (s. Abb. 4.3(b) auf Seite 87 und 4.3(a) auf Seite 87).

Während für den Hippocampus darüber hinaus auch eine eindeutige Überlegenheit der T_2-Karte gegenüber der T_1-Karte beim Auflösen der Zellschichten auszumachen war (5 gegenüber 3 differenzierbaren Strukturen, das *stratum oriens* und die Pyramidenzellschicht waren zusätzlich zu erkennen, s. Abb. 4.3(b) auf Seite 87 rechts), stellte sich die Situation im Kleinhirn ambivalenter dar:

Die T_1-Karte trennte sehr gut die Körnerschicht (GL) von der weißen Substanz (WM), hingegen blieb der Übergang zur Molekularschicht (ML) unscharf. Die T_2-Karte zeigte an dieser Gewebegrenze hingegen einen herausragenden Kontrast, vermittelte ihrerseits aber keine Unterscheidung zwischen weißer Substanz und Körnerschicht. Das ließ den Schluss zu, dass T_1 und T_2 unabhängig voneinander variieren konnten. Damit beinhalteten schon die entsprechenden gewichteten Aufnahmen und erst recht die Karten komplementäre anatomische Informationen.

Daneben waren die Relaxationskarten gleichmäßiger ausgeleuchtet als die gewichteten Bilder, wo sich die inhomogene Empfindlichkeit der Empfängerspule niederschlug. Weil dieses sogenannte „Spulenprofil“ in allen Echobildern das Signal um den gleichen

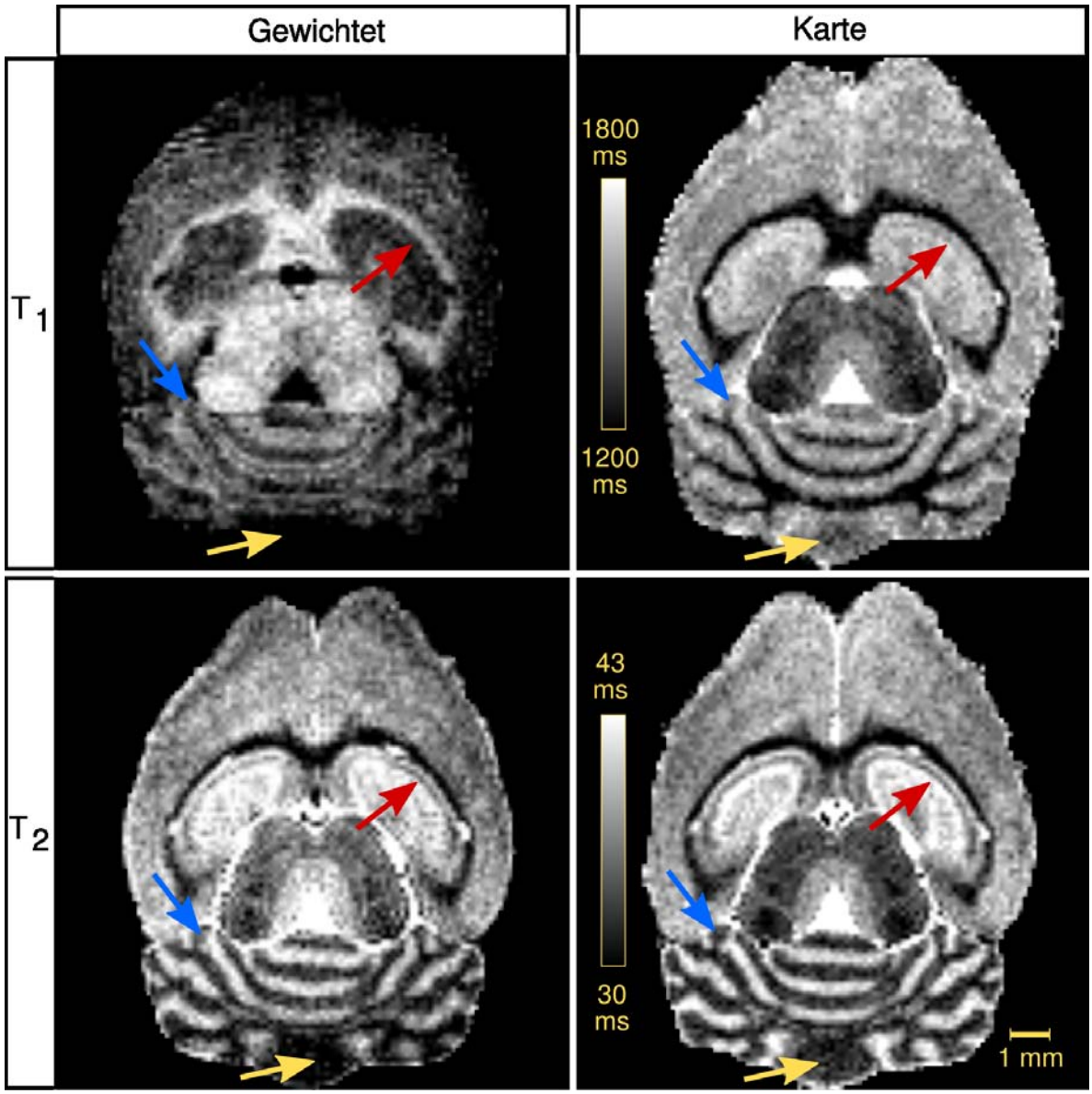
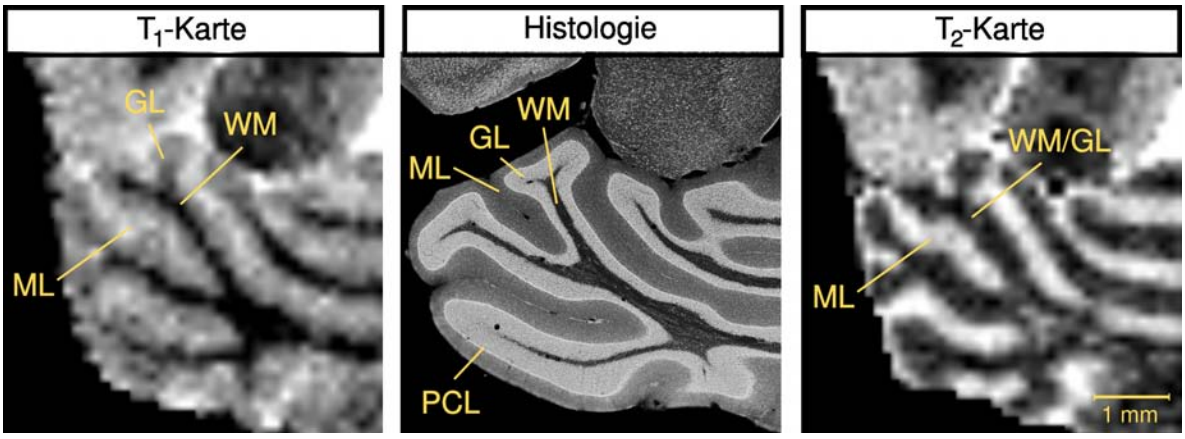
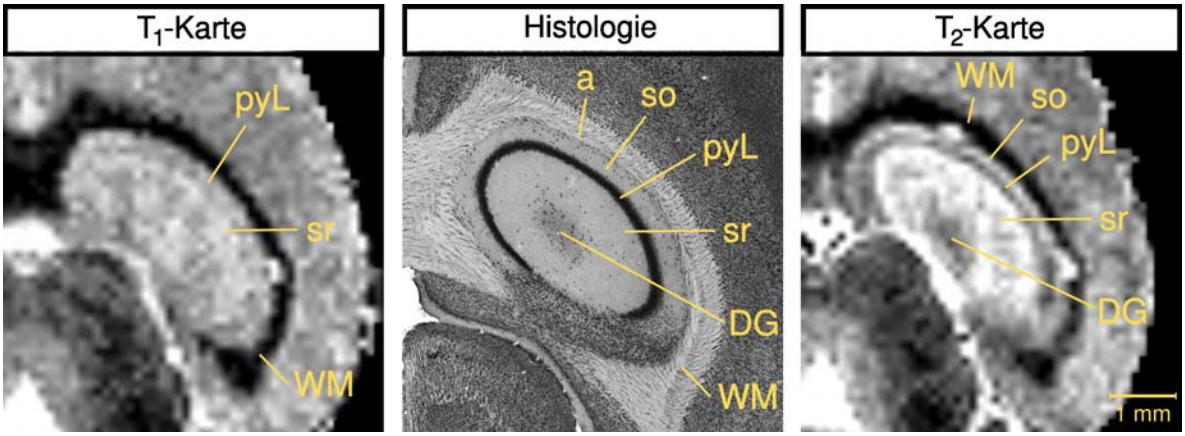


Abb. 4.2: *Vergleich zwischen gewichteten Bildern (links) und Relaxationskarten (rechts) für T_1- (oben) und T_2-Messungen (unten). Deutlich erkennbar ist die höhere Bildqualität der Karten bezüglich SNR und Homogenität der Ausleuchtung (gelbe Pfeile). Zwischen der T_1- (oben rechts) und T_2-Karte (unten rechts) fallen zudem Unterschiede in der Kontrastierung einzelner Hirnregionen wie dem Kleinhirn (blaue Pfeile) und Hippocampus (rote Pfeile) auf. Siehe dazu auch Abb. 4.3(a) und 4.3(b) auf der nächsten Seite.*



(a) Kleinhirn der Maus: Während die T_1-Karte sehr gut Körnerschicht (GL) von weißer Substanz (WM) trennt, ist der Übergang zur Molekularschicht (ML) unscharf. Dagegen zeigt die T_2-Karte hier einen herausragenden Kontrast, vermittelt jedoch ihrerseits keine Unterscheidung zwischen weißer Substanz und Körnerschicht. Die dünne Purkinjezellschicht (*Purkinje cell layer* (PCL)) ist nur in der histologischen Aufnahme erkennbar.



(b) Hippocampus der Maus: Die T_1-Karte gibt die schalenartige Struktur des Hippocampus nur unvollständig wieder. Deutlich auszumachen ist dagegen der hohe Detailreichtum der T_2-Karte, die beinahe alle histologisch unterscheidbaren Zellschichten auflöst. Legende: a – *Alveus*; so – *stratum oriens*; pyL – Pyramidenzellschicht (*pyramidal layer*); sr – *stratum radiatum*; DG – *gyrus dentatus*; WM – weiße Substanz (*white matter*).

Abb. 4.3: *Gegenüberstellung von histologischen Vergleichsdaten, T_1- und T_2-Relaxationskarte im Kleinhirn und Hippocampus der Maus. Von links nach rechts: T_1-Karte; 46 μm dicker Schnitt nach Anfärbung von Giemsa und retinalen Projektionen; T_2-Karte. Beide Relaxationskarten stammen von Messungen am selben Tier, die Histologie ist dem Internet-Referenzatlas* BrainMaps.org *entnommen [33].*

Faktor senkte, zeichnete es sich nicht auf den Relaxationskarten ab (Abb. 4.2 auf Seite 86, rechts).

4.3.2 Wiederholung der Messreihe nach Mangangabe

Die besten anatomischen 3-D-Aufnahmen gelangen für die FLASH-Sequenz bei 9,4 Tesla nach Gabe des T_1-Kontrastmittels Manganchlorid. Mn^{2+} reichert sich in Nervenzellen mit hohem Calcium-Umsatz an, da es als ebenfalls zweiwertig positives Ion analoge Transportwege benutzt. Sein Nachweis kann Aufschluss darüber geben, wo im Hirn die Aktivität, z. B. in Form von Aktionspotenzialen, besonders hoch ist: Spannungsgesteuerte Calcium-Kanäle leiten die Abgabe von Neurotransmittern an der Synapse ein. Es gibt Berichte, dass sich Mn^{2+} darüber hinaus auch in anderen Zellarten mit hohem Calcium-Umsatz, wie den Astrozyten, anreichern kann. Bei genügend hohen Konzentrationen findet sogar ein axonaler Transport des Mangans statt, wodurch auch Nervenfaserverläufe im Gehirn nachweisbar sind [34]. Da die Anreicherung des Mangans mehrere Stunden andauert, sind alle Aussagen über erhöhte Aktivität etc. stets als integrierte Resultate über den gesamten Zeitraum seit der Applikation zu verstehen.

4.3.2.1 Quantitative Reproduzierbarkeit in ausgewählten Regionen

In allen Gebieten mit Mangananreicherung verkürzt Mn^{2+} als paramagnetisches Kontrastmittel vor allem die T_1-, aber auch die T_2-Zeiten des Gewebes erheblich, und zwar abhängig von der Konzentration c_{Mn}:

$$\frac{1}{T_{1,2}^{Mn}} = \frac{1}{T_{1,2}} + c_{Mn} \cdot r_{1,2} \tag{4.1}$$

Diese lineare Näherung (mit den substanzspezifischen Relaxivitäten $r_1 = 8{,}5\,(\text{s mmol/l})^{-1}$ und $r_2 = 62{,}8\,(\text{s mmol/l})^{-1}$ für Manganchlorid bei 0,4 Tesla [35]) gilt jedoch nur für geringe Konzentrationen und in möglichst homogenen Lösungen. Letzteres ist für *in vivo*-Anwendungen kaum erfüllt. Dennoch wird die Verkürzung in einer Region umso stärker, je größer die vorhandene Mangankonzentration ist. Sie kann also als indirektes, integrierendes Maß, z. B. für den Calcium-Umsatz in den dortigen Neuronen oder aber ihre Vernetzung mit anderen Regionen, dienen.

Diese Ortsabhängigkeit der T_1-, aber auch T_2-Verkürzung wurde für dieselben Regionen wie in den Messungen ohne Kontrastmittelgabe (s. Tab. 4.1 auf Seite 83 und 4.2 auf Seite 84) bei allen untersuchten Tieren festgestellt (s. Tab. 4.3 auf Seite 91). Generell war eine deutliche Verkürzung der T_1-Zeiten von 13 % (weiße Substanz) bis zu

19 % (graue Substanz im Kleinhirn) beobachtbar. Diese Ergebnisse zeigten gute Übereinstimmung mit der Theorie der verstärkten Mangananreicherung in den Zellkörpern. Weiterhin traten auch zwischen verschiedenen Orten mit ähnlichem Gewebetyp Unterschiede in der Relaxationszeitverkürzung auf (graue Substanz im zerebralen Kortex, Hippocampus und Kleinhirn, weiße Substanz im Balken und Kleinhirn), die von den vielfältigen Transportwegen des Mangans im Hirn herrühren können. Dementsprechend zeichnete sich auch eine etwas höhere Variabilität der Relaxationszeiten zwischen den Individuen ab, die Standardabweichungen lagen bei 4–9 % (gegenüber 1–6 % ohne Mangangabe).

Für die T_2-Relaxationszeiten zeigte sich ebenfalls eine signifikante Verkürzung durch die Kontrastmittelgabe, die wie für T_1 in der grauen Substanz ca. doppelt so stark wie in der weißen Substanz ausfiel (s. Tab. 4.3 auf Seite 91, Mittelteil): In der grauen Substanz im Kortex betrug sie mehr als 10 %, im Weißen Balken dagegen weniger als 5 %.

Die Abweichungen zwischen den Versuchstieren stiegen auch für die T_2-Werte auf 1–10 % an (verglichen mit 1–5 % ohne Mangangabe). Gegenüber den gewichteten Aufnahmen bestand in den Karten weiterhin eine deutlich geringere Variabilität zwischen den Messungen, wiederum um bis zu Faktor 3: Für die T_1-Gewichtung ergaben sich Standardabweichungen von 1–17 %, für die T_2-Gewichtung gar von 14–24 %. Trotz der vom Versuchstier abhängigen Aufnahme des Kontrastmittels boten die quantitativen Messungen also eine umso bessere Vergleichsmöglichkeit. Dies stellt eine gute Voraussetzung dar, zukünftige Ergebnisse im Bereich der kontrastmittelverstärkten MR-Bildgebung mit anderen Forschungsgruppen vergleichen zu können.

Als weiterer Schritt in diese Richtung der quantitativen Auswertung wurde versucht, die (Pseudo-)Mangankonzentration nach Gleichung (4.1) direkt zu berechnen (s. Tab. 4.3, unteres Drittel): Die Ergebnisse waren jedoch – zumindest mit den Literaturdaten der Relaxivitäten – nicht konsistent: Während die aus der T_2-Verkürzung berechnete nominelle Mangankonzentration in der grauen Substanz (48,8 nmol/l) deutlich größer als in der weißen Substanz war (25,2 nmol/l), ergab die analoge Berechnung für T_1 identische Konzentrationen (15,3 nmol/l). Zudem wichen die aus T_1- und T_2-Verkürzungen gewonnenen Werte für die Mn^{2+}-Konzentration deutlich voneinander ab. Dies konnte als Hinweis darauf interpretiert werden, dass die lineare Beziehung zwischen Konzentration und Relaxationszeit nach Gleichung (4.1) bei hohen Feldern *in vivo* keinen Bestand hat.

Zumindest konnte die generelle Aussage gemacht werden, dass die T_2-Zeiten durch das Kontrastmittel prozentual weniger stark als die T_1-Zeiten verkürzt wurden. Daher

erkannte man die spezifische T_1-Verkürzung durch Mn^{2+} deutlich am Verhältnis von T_1- zu T_2-Zeiten, das außer in den Ventrikeln in allen Regionen deutlich abnahm (7–14 %).

Dies hängt damit zusammen, dass der maßgebliche Anteil an der Spin-Spin-Dephasierung nicht durch die mit der T_1-Zeit charakterisierten Energieübergänge entsteht. Die T_2-Relaxation war experimentell bereits ohne Kontrastmittel um einen Faktor 40 schneller als die T_1-Relaxation, entscheidend für die Dephasierung waren also die lokalen, nicht resonanten Fluktuationen des Magnetfeldes. Diese sind schon ohne Kontrastmittel so stark, dass bei geringen Konzentrationen an paramagnetischen Manganionen kaum ein zusätzlicher Effekt eintritt. Hingegen kann dieses geringe Kontrastmittelvorkommen schon ausreichen, um resonante Wechselwirkungen im Bereich der LARMORfrequenz signifikant zu erhöhen und also die T_1-Zeiten zu verkürzen. Für größere Konzentrationen erhöhen dagegen die paramagnetischen Manganionen die lokalen Magnetfeldinhomogenitäten deutlich und bewirken zusätzlich eine stärkere Spin-Spin-Dephasierung. Insgesamt sprach auch dies für die Tatsache einer erhöhten Mangananreicherung in der grauen Substanz.

4.3.2.2 Bildqualität und Detailreichtum

Auf allen Aufnahmen war nach Mangangabe ein besseres Signal-Rausch-Verhältnis im Vergleich zu den Bildern ohne Kontrastmittel auszumachen, was an der generellen T_1-Verkürzung im Gewebe lag (s. Abb. 4.4 auf Seite 93). Die Magnetisierung erholte sich selbst zwischen den kurzen Anregungspausen von $TER \approx 10\,\text{ms}$ für die T_1-Karten deutlich stärker, wodurch das Signalniveau stieg, während das Rauschen unverändert zur Messung ohne Mangan blieb. Erst recht für die T_2-Karten mit einem TR von 2 s bedeutete dies ein höheres SNR.

Die Relaxationskarten wiesen – wie bereits auf den Aufnahmen vor der Kontrastmittelgabe – eine wesentlich homogenere Ausleuchtung des gesamten Gehirns als die gewichteten Bilder auf. Abermals verdeutlichte sich ihr überlegener Informationsgehalt vor allem in den Strukturen des Hippocampus und Kleinhirns:

Der Hippocampus wurde in den T_2-Karten am detailliertesten dargestellt (s. Abb. 4.5(b) auf Seite 94 rechts). Die Kontrastierung enthielt hierbei die gleichen Abstufungen wie auf den T_2-Karten ohne Mangan (s. Abb. 4.3(b) auf Seite 87 rechts), zusätzliche Zellschichten wurden nicht sichtbar. Die T_1-Karte konnte an diese anatomietreue Wiedergabe nicht heranreichen, zeigte sich aber gegenüber ihrem Pendant vor der Mangangabe verbessert: Die Abgrenzung zwischen *stratum oriens*, Pyramidenzellschicht und *stratum radiatum* war nun auch auf den T_1-Karten erkennbar.

	T_1- und T_2-Mittelwerte pro Region						
	cc	cx	Hp	V	ML	GL	cbWM
T_1(ms)	1028	1261	1303	2240	1246	1137	1082
Standard-	±84	±57	±116	±567	±50	±75	±77
abweichung σ	(8,2 %)	(4,6 %)	(8,9 %)	(25,3 %)	(4,0 %)	(6,6 %)	(7,2 %)
T_2(ms)	30,1	33,7	36,6	151,0	36,5	31,3	31,2
Standard-	±0,4	±2,1	±3,6	±24,1	±2,0	±1,5	±1,2
abweichung σ	(1,2 %)	(6,1 %)	(9,9 %)	(16,0 %)	(5,6 %)	(4,7 %)	(3,9 %)
$S_{T_1}^{\text{gewichtet}} \cdot 10^{-5}$	27,1	22,2	29,1	10,2	27,6	28,1	25,9
Standard-	±4,6	±3,3	±4,1	±13,7	±1,3	±0,3	±3,1
abweichung σ	(17,1 %)	(15,0 %)	(14,0 %)	(134,1 %)	(4,8 %)	(1,0 %)	(12,0 %)
$S_{T_2}^{\text{gewichtet}} \cdot 10^{-4}$	13,5	14,6	21,6	75,5	20,6	15,1	15,6
Standard-	±3,2	±3,1	±3,2	±5,5	±3,1	±2,1	±2,1
abweichung σ	(23,8 %)	(21,5 %)	(15,0 %)	(7,2 %)	(15,1 %)	(13,6 %)	(13,7 %)
	Relative Veränderung gegenüber kontrastmittelfreier Messung						
ΔT_1	-13,3 %	-16,4 %	-18,0 %	-7,6 %	-17,9 %	-19,3 %	-15,0 %
ΔT_2	-4,8 %	-10,3 %	-8,4 %	-7,8 %	-6,2 %	-8,3 %	-6,9 %
$\Delta S_{T_1}^{\text{gewichtet}}$	12,8 %	21,5 %	48,8 %	114,5 %	43,9 %	31,5 %	16,4 %
$\Delta S_{T_2}^{\text{gewichtet}}$	3,8 %	-13,4 %	0,0 %	7,5 %	1,1 %	-7,9 %	-0,3 %
	Veränderung des T_1/T_2-Verhältnisses						
T_1/T_2 (Mn)	34,2	37,4	35,6	14,8	34,2	36,3	34,6
T_1/T_2 (o. Mn)	37,6	40,2	39,8	14,8	39,0	41,2	37,9
$\Delta T_1/T_2$	-9,9 %	-7,3 %	-11,7 %	0,2 %	-14,2 %	-13,5 %	-9,5 %
	Pseudo-Mn^{2+}-Konzentration (nmol/l)						
aus $\Delta 1/T_1, r_1$	15,3	15,3	16,2	4,0	16,9	19,9	16,3
aus $\Delta 1/T_2, r_2$	25,3	48,8	36,4	8,2	27,2	42,4	35,3

Tab. 4.3: *Verkürzung der Relaxationszeiten nach Mangangabe. Gezeigt sind jeweils die Gruppenmittel (4 Tiere). Für relevante anatomische Regionen werden T_1- und T_2-Werte durch Mangangabe deutlich verkürzt. Die regionale Signalintensität in den gewichteten Bildern variiert stärker als die Relaxationszeiten, wodurch T_1- und T_2-Karten besser zur quantitativen Analyse geeignet sind. Legende Tabellenkopf: Vgl. Tab. 4.2 auf Seite 84.*

Im Kleinhirn (s. Abb. 4.5(a) auf Seite 94) erwiesen sich die Kontrasteigenschaften der T_1-Karte als vorteilhaft: Zwischen den helleren Regionen der Körnerschicht und Molekularschicht, die bereits in den korrespondierenden T_1-Karten ohne Mangangabe identifiziert wurden, manifestierte sich eine weitere, sehr dünne, dunklere Schicht: Histologisch könnte dieser Bereich der Purkinjezellschicht zugeordnet werden, die nur aus Neuronenzellkörpern besteht und daher durch den hohen Stoffwechsel sehr große Mengen Mangan anreichert: Dies erklärte die stärkere T_1-Relaxationszeitverkürzung und damit die dunklere Darstellung im Bild. Die T_2-Karte war nicht in der Lage, diese Purkinjezellschicht zu visualisieren. Sie kontrastierte aber Körner-, Molekularschicht und weiße Substanz deutlich besser als in den kontrastmittelfreien Messungen der T_2-Relaxationszeit.

Die T_1-gewichteten und T_2-gewichteten Aufnahmen konnten keine vergleichbar guten Resultate liefern und besaßen ein niedrigeres SNR. Interessant war jedoch die deutlich veränderte Kontrastierung der T_1-gewichteten Aufnahme gegenüber ihrem Pendant ohne Mangangabe: Auf den T_1-gewichteten Bildern erkannte man nun im Kleinhirn eine sehr deutlich abgesetzte dünne Zellschicht, die man für die Purkinjezellen oder die Körnerschicht halten konnte (s. Abb. 4.4 auf der nächsten Seite links und zum Vergleich die Histologie in der Mitte). Aber das umgebende Gewebe war schwach kontrastiert, sodass die Unterscheidung zwischen Körner- und Molekularschicht schwer fiel. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde dieser Bereich des T_1-gewichteten Bildes vergrößert und der Mangan-T_1-Karte sowie der Histologie gegenübergestellt (Abbildung 4.6 auf Seite 95). Die in der T_1-gewichteten Aufnahme helle Umrandung der „y-förmigen“ Kleinhirnstruktur aus weißer Substanz deckte sich in der T_1-Karte mit der hier der Purkinjezellschicht zugeordneten dunkleren Struktur, die unmittelbar an die helle Molekularschicht angrenzte. Dagegen entsprach der in der T_1-Karte erkannten Körnerschicht kein gut abgegrenztes Äquivalent in der T_1-gewichteten Aufnahme. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Mangananreicherung in der Purkinjezellschicht am höchsten war und diese daher in den T_1-gewichteten Bildern sehr exakt abgebildet wurde.

Zusammenfassend ist erneut feststellbar, dass die T_1- und T_2-Karten komplementäre Kontraste liefern, aber die T_1-Kontrastierung sich nach Mangangabe der T_2-Variabilität im Hippocampus annähert und darüber hinaus im Kleinhirn zusätzliche Strukturen auflöst.

Wie in Abbildung 4.4 auf der nächsten Seite erkennbar, wurde die Fensterung der Bilder an die verkürzten T_1-Zeiten angepasst (900–1500 ms). Ebenso wurde den verkürzten T_2-Werten durch eine verschobene Fensterung (27–40 ms) Rechnung getragen.

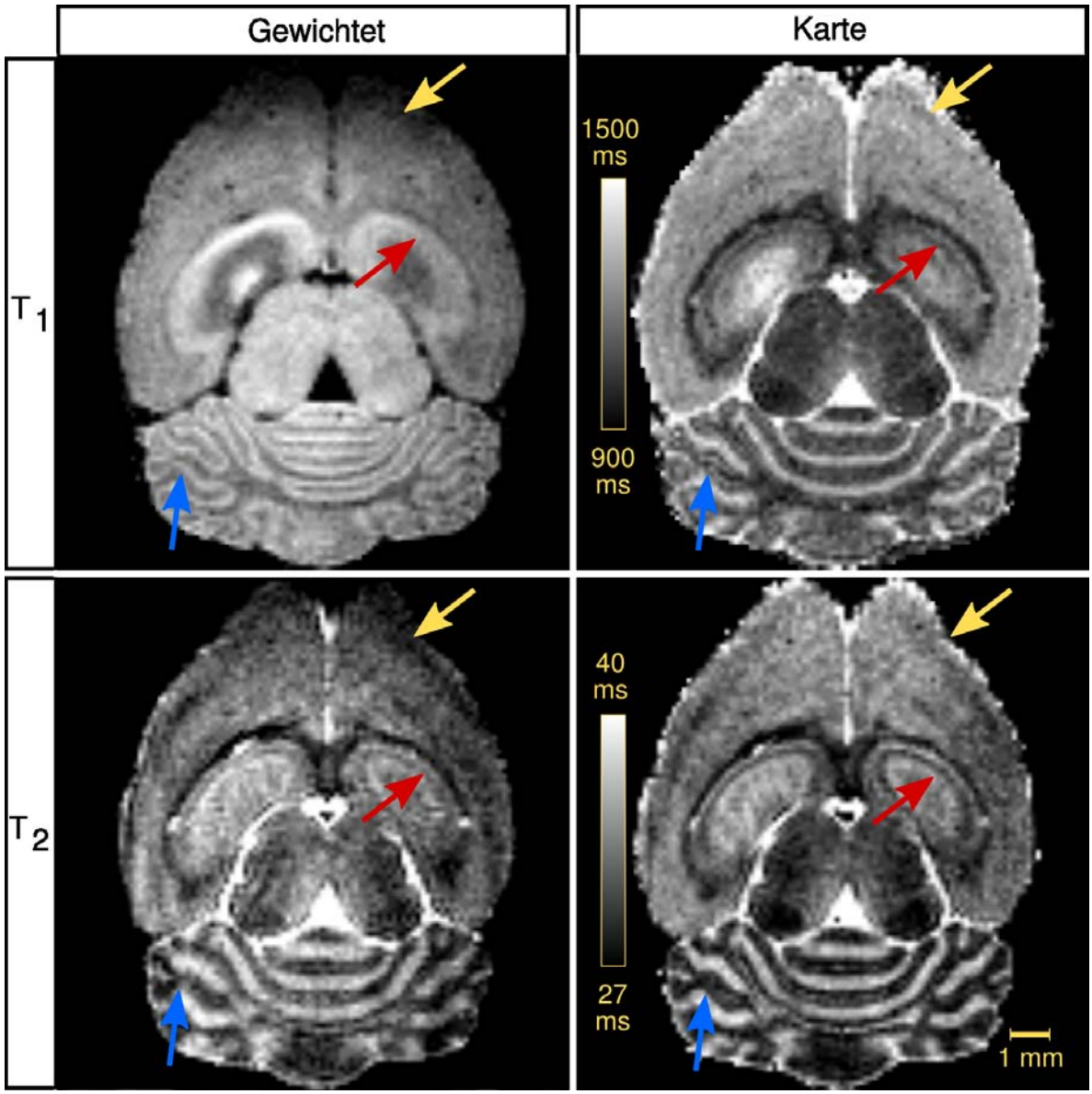
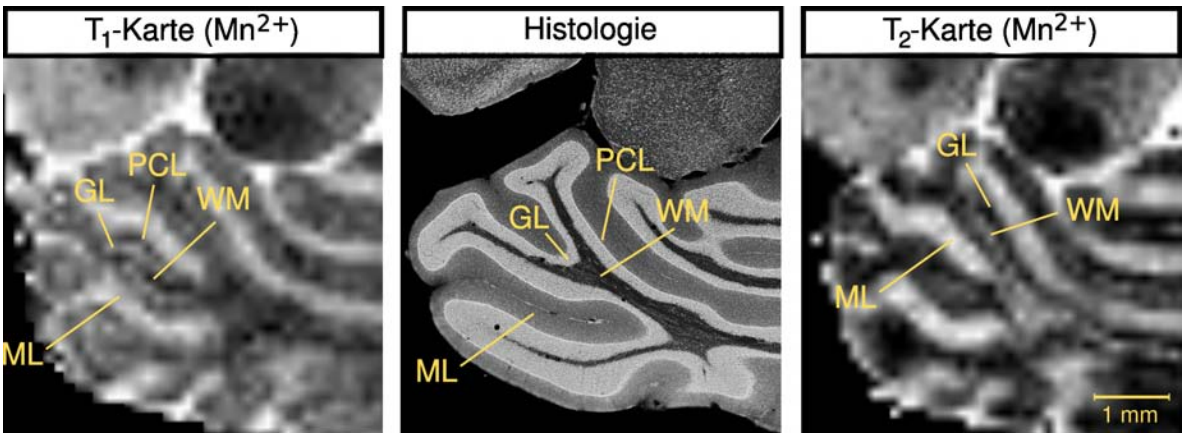
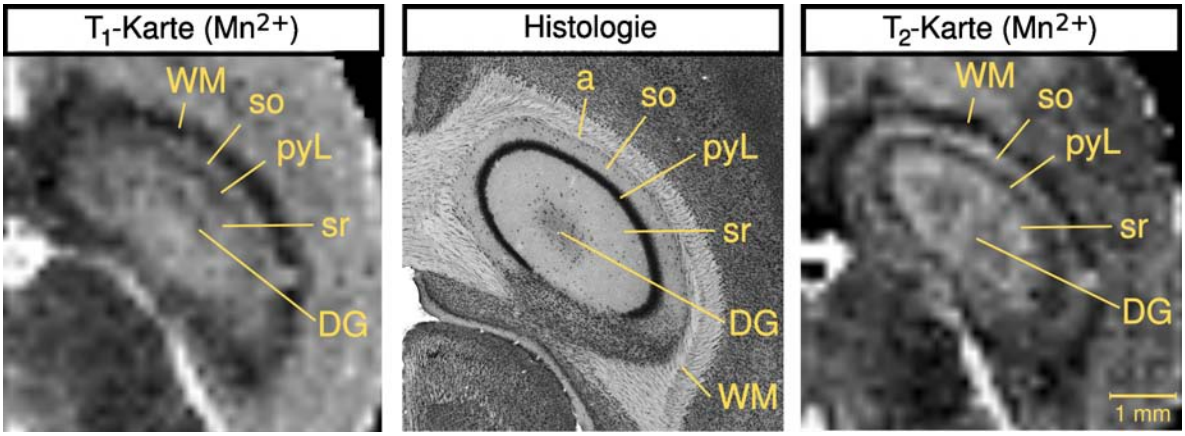


Abb. 4.4: *Vergleich zwischen gewichteten Bildern (links) und Relaxationskarten (rechts) für T_1- (oben) und T_2-Messungen (unten) 24 h nach Mangangabe. Deutlich erkennbar ist die höhere Bildqualität der Karten gegenüber den gewichteten Bildern bezüglich SNR und Homogenität der Ausleuchtung (gelbe Pfeile). Zwischen der T_1- (oben rechts) und T_2-Karte (unten rechts) fallen zudem große Unterschiede in der Kontrastierung des Kleinhirns auf (blaue Pfeile): Die zusätzlich erkennbare sehr dünne dunkle Schicht korrespondiert zu der hellen Umrandung der weißen Substanz im T_1-gewichteten Bild. In dieser vermutlich die Purkinjezellschicht umfassenden Region mit hoher Zellkörperdichte erfolgt offenbar eine besonders starke Mangananreicherung, da T_1 stark verkürzt ist.*



(a) Kleinhirn der Maus: Während die T_1-Karte wie schon ohne Mangangabe Körnerschicht (GL) von weißer Substanz (WM) trennt, ist nun der Übergang zur Molekularschicht (ML) ebenfalls erkennbar und durch eine dunklere Zwischenschicht betont – vermutlich die Purkinjezellschicht. Die T_2-Karte kann diese Zellschicht nicht auflösen, zeigt aber wie ohne Mangangabe einen starken Kontrast zwischen Körnerschicht (GL) und Molekularschicht (ML). Zudem ist die weiße Substanz nun ebenfalls als hellere Verfärbung innerhalb der dunklen Körnerschicht angedeutet.



(b) Hippocampus der Maus: Während die T_2-Karte wie schon ohne Mangangabe fast alle in der Histologie erkennbaren Schichten auflöst, zeigt die T_1-Karte eine bessere Kontrastierung als ohne Kontrastmittel. Insbesondere das *stratum oriens* (so) und der *gyrus dentatus* (DG) sind nun auch hier erkennbar. Jedoch ist die Kontraststärke der T_2-Karte weiterhin überzeugender. Legende: a – *Alveus*; so – *stratum oriens*; pyL – Pyramidenzellschicht (*pyramidal layer*); sr – *stratum radiatum*; DG – *gyrus dentatus*; WM – weiße Substanz (*white matter*).

Abb. 4.5: *Gegenüberstellung von Histologie, T_1- und T_2-Relaxationskarte im Kleinhirn und Hippocampus der Maus 24 h nach Gabe eines T_1-Kontrastmittels (Manganchlorid). Von links nach rechts: T_1-Karte; 46 μm dicker Schnitt nach Anfärbung von Giemsa und retinalen Projektionen; T_2-Karte. Beide Karten stammen von Messungen am selben Tier, die Histologie ist dem Internet-Referenzatlas* BrainMaps.org *entnommen [33].*

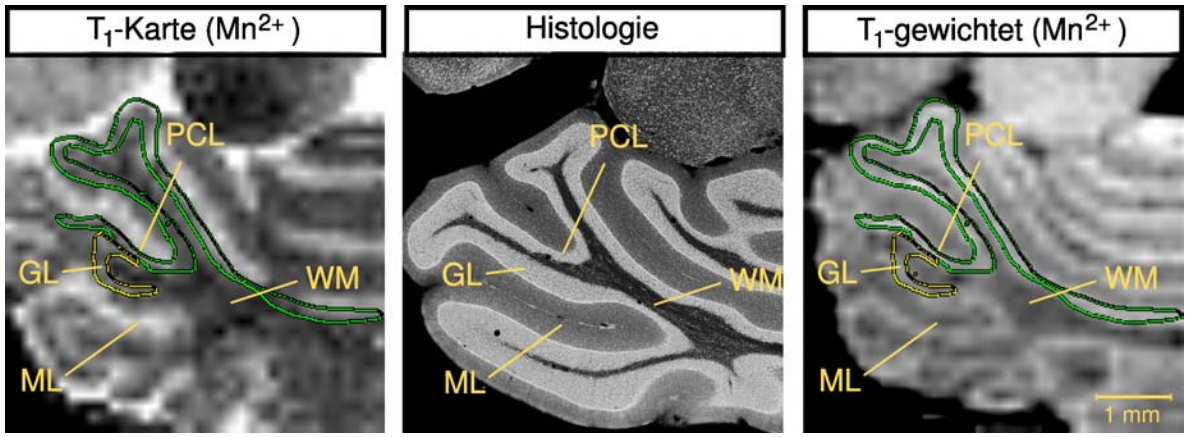


Abb. 4.6: *Koregistrierung des Kleinhirns aus der T_1-gewichteten Aufnahme mit der T_1-Relaxationskarte. Grün dargestellt ist die auf Grundlage des gewichteten Bildes erzeugte Umrandung der Zielregion, die in der T_1-Karte gut mit der Purkinjezellschicht übereinstimmt. Dagegen gibt es für den auf der T_1-Karte in Gelb aufgetragenen Umriss der Körnerschicht kein Pendant auf dem gewichteten Bild. Der zum Vergleich aufgetragene histologische Schnitt ist wiederum dem Internet-Referenzatlas* BrainMaps.org *entnommen [33].*

Mit Hilfe der T_1- und T_2-Karten vor und nach Mangangabe am selben Tier ließ sich der Effekt der Relaxationszeitverkürzung (Abb. 4.7 auf der nächsten Seite) sehr gut visualisieren: Für das zweite Tier der Versuchsreihe wurden die aufgenommenen Datensätze koregistriert (mit der Software FSL, *fMRIB's software library*, `www.fmrib.ox.ac.uk/fsl`; [36]), also die unterschiedliche Positionierung der Maus (und damit der Bilder) an beiden Messtagen ausgeglichen. Durch dieselbe Fensterung (900–1800 ms für T_1, 27–43 ms für T_2) ist die Verkürzung der Relaxationszeiten als Verdunkelung auf den Bildern mit Kontrastmitteleinsatz erkennbar. Darüber hinaus wurden nach Gleichung (4.1) Karten der Pseudo-Mangankonzentrationen aus den T_1- und T_2-Messungen berechnet. Es zeigten sich – wie bereits im letzten Abschnitt erläutert (vgl. Tab. 4.3 auf Seite 91) – deutlich unterschiedliche Ergebnisse für die Konzentration des Mangans bei der Berechnung aus T_1- gegenüber T_2-Karten. Von einem tatsächlichen Rückschluss auf die Mangankonzentration war also nicht auszugehen. Jedoch lieferte die aus den T_1-Zeiten gewonnene Konzentrationskarte ein sehr kontrastreiches Bild, das stark an die T_1-gewichteten Aufnahmen nach Mangangabe (Abb. 4.4 auf Seite 93 rechts oben) erinnerte.

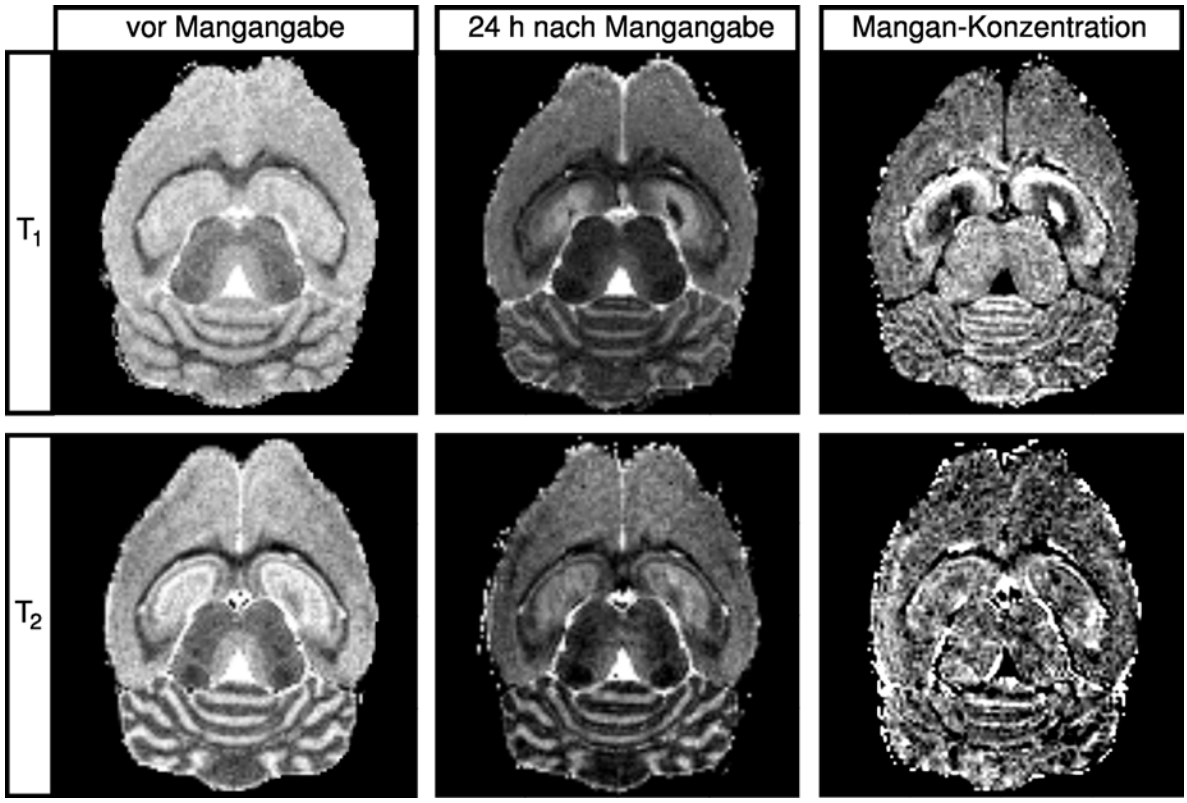


Abb. 4.7: *Einfluss von Mangan auf die Relaxationskarten. Dargestellt sind von links nach rechts: Relaxationskarte ohne Mangan, Relaxationskarte nach Mangangabe (mit gleicher Fensterung), Karte der relativen (Pseudo)-Mangankonzentration. Die erste Zeile zeigt die Ergebnisse für die T_1-, die zweite für die T_2-Karten. Die Verkürzung der Relaxationszeiten durch Mangan ist als Verdunkelung der Karten erkennbar. Aus dieser lässt sich die (Pseudo-)Konzentration von Mangan im Gewebe berechnen (s. Gl. (4.1)), die für T_1 dem T_1-gewichteten Bild ähnelt (vgl. Abb. 4.4 auf Seite 93).*

4.3.3 Protonendichte-Karten

Neben den Relaxationskarten entstehen aufgrund der Mehrparameteranpassung bei der Datenanalyse auch Karten, die die (Pseudo-)Protonendichte (PD) im Gewebe visualisieren. Jedoch treten auch andere Einflüsse, u. a. das bereits erwähnte Spulenprofil, in diesen Karten zutage (Abb. 4.8 auf Seite 98, gelbe Pfeile).

Aufgrund der verglichen mit dem T_1-Wert kurzen Repetitionszeit besitzen die Protonendichte-Karten eine zusätzliche T_1-Wichtung, wodurch deutliche Bildunterschiede in Bereichen mit hohem Anteil an Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit (*liquor cerebrospinalis*, (CSF)) auftreten (Abb. 4.8 auf Seite 98, rote Pfeile). Auf den zur T_2-Messung gehörenden Protonendichte-Karten erscheint CSF dunkel, da durch das kurze TR von 2 Sekunden die Longitudinalmagnetisierung zum Anregungszeitpunkt sowohl

mit der Spindichte als auch T_1-gewichtet ($\cdot \exp(-TR/T_1)$) ist. Damit sendet das CSF aufgrund der hohen Spin-Gitter-Relaxationszeit ein abgeschwächtes Signal aus. In der PD-Karte aus der T_1-Messung dagegen wirkt dieser Bereich heller als das umgebende Gewebe, weil hier eine längere– wenn auch durch die FLASH-Bildgebungssequenz gestörte – Relaxation möglich ist. Die Verhältnisse sollten dort eher der tatsächlichen Protonendichteverteilung im Hirn entsprechen.

Allerdings sind auch in der Literatur unterschiedliche Angaben zu finden, ob die Protonendichte im CSF höher oder niedriger als in der Hirnsubstanz ist. Als Faustregel wird angeführt, dass der Kontrast zwischen dem der T_1- und T_2-Wichtung liegt. Helles CSF würde dann für eine T_2-Wichtung sprechen, die auch in der IR-FLASH-Bildgebung mit einer Echozeit von nur 4,58 ms nicht vermeidbar ist.

Der Vergleich der Protonendichte-Karten vor und nach Mangangabe lieferte eine weitgehende Übereinstimmung der abgebildeten Strukturen. Dies korrespondierte sehr gut zur erwarteten Unabhängigkeit der Protonendichte von der Mangankonzentration. Außerdem deutete die Ähnlichkeit der PD-Karten vor und nach Mn^{2+}-Gabe darauf hin, dass die T_2-Wichtung in der PD-Karte aus der T_1-Messung unempfindlich gegenüber den Relaxationszeitverkürzungen von bis zu 20 % war. Gleiches galt für die T_1-Wichtung der aus der T_2-Messung gewonnenen Protonendichte-Karte.

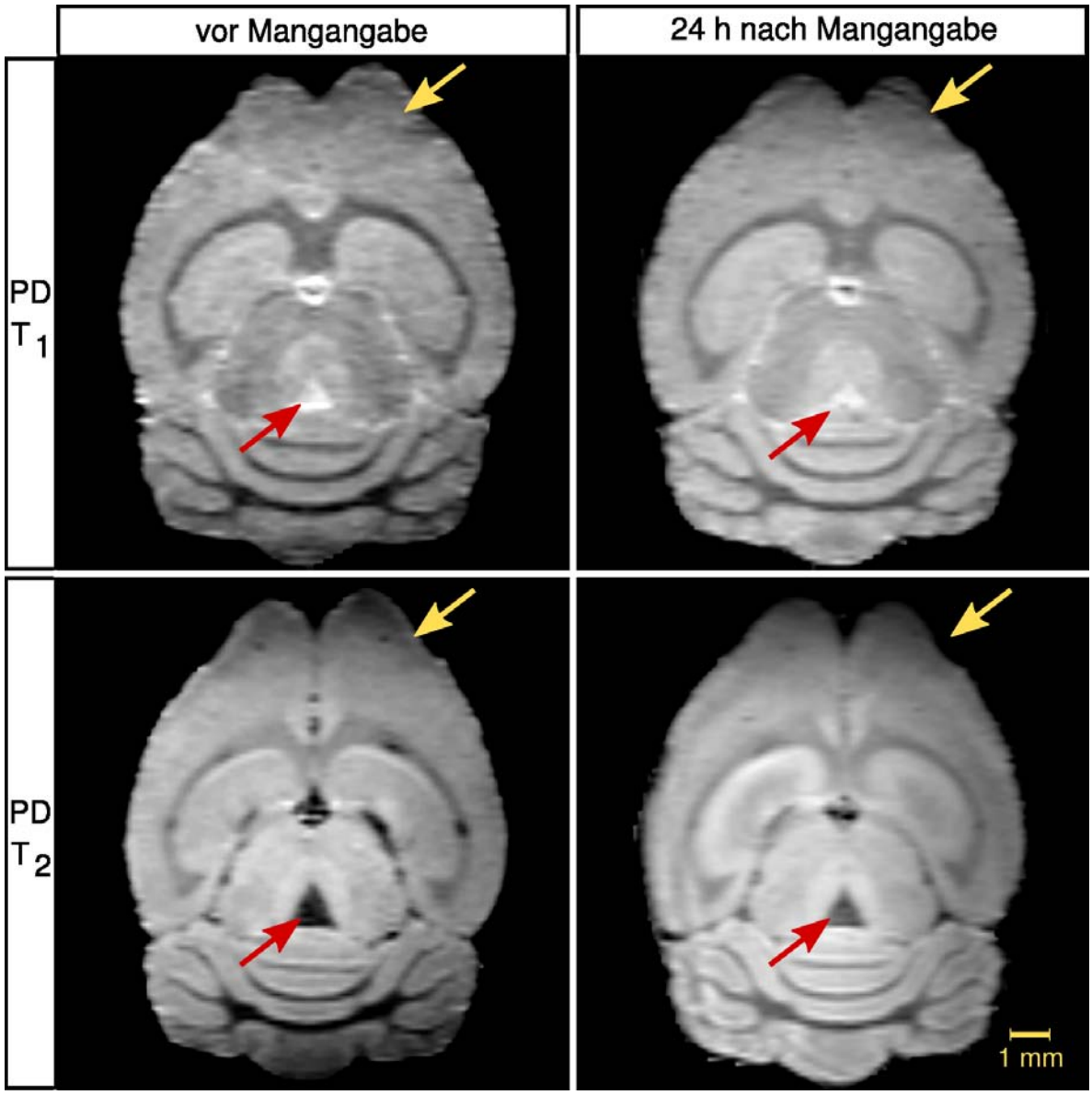


Abb. 4.8: *Pseudo-Protonendichte-Karten aus den T_1- (oben) und T_2-Parameteranpassungen (unten) ohne und mit vorheriger Mangangabe (links bzw. rechts). Deutlich erkennbar ist die Inhomogenität der Empfängerspule als Verdunkelung im Kleinhirn (untere Bildhälfte) und frontal (gelber Pfeil). Im Bereich des dritten Ventrikels (rote Pfeile) fällt darüber hinaus ein Helligkeitsunterschied zwischen den PD-Karten auf, der auf die T_1-Wichtung der T_2-Messung und die T_2-Wichtung der T_1-Messung hinweist. Aufgrund der Ähnlichkeit der Karten vor und nach Mangangabe sind diese Wichtungen allerdings vergleichsweise gering und die Karten konsistent.*

4.4 Kombination der Karteninformationen

Da die verschiedenen Karten über eine unterschiedlich gute Kontrastierung einzelner Gewebestrukturen verfügten, lag es nahe, nach einer geeigneten Möglichkeit zu suchen, ihren Detailreichtum in einer einzigen Darstellung zu kombinieren.

Insbesondere stellte sich auch die Frage, ob der einzige invasive Schritt im Experiment, nämlich die Mangangabe, nicht vermieden werden könnte: Die zusätzlich gewonnene Kontrastverstärkung für das Kleinhirn mit der mutmaßlichen Darstellung der Purkinjezellschicht in den T_1-Karten wurde versucht, auch in den Aufnahmen ohne Mangan durch Verbindung der T_1- und T_2-Karten zu erreichen.

Die zwei Relaxationszeiten T_1 und T_2 sollten also zu einer gemeinsamen neuen Größe kombiniert werden.

4.4.1 Gewichtete Addition der entstandenen Karten

Da die zur T_1-Relaxation führenden Prozesse, insbesondere die ständige Veränderung der Protonenumgebung, zugleich auch immer die für die T_2-Relaxation entscheidende Spin-Dephasierung bewirken, ist davon auszugehen, dass Differenzen in den T_1-Relaxationszeiten gleich gerichtete Unterschiede auch in den T_2-Relaxationszeiten hervorrufen – natürlich nur unter der Voraussetzung, dass die Spin-Spin-Relaxation nicht durch andere Vorgänge dominiert wird.

Diese Überlegung der gleichartigen Relation von T_1- und T_2-Relaxation wurde in Abschnitt 4.3.1.1 auch experimentell bestätigt (s. Tab. 4.1 auf Seite 83). Als erster Ansatz für eine Kombination der Karten wurde daher eine skalierte Addition durchgeführt, bei welchem sich die Bildintensität S nach der Formel

$$S = T_1 + k \cdot \mathrm{T}_2 \tag{4.2}$$

berechnet.

Die entstandenen Bilder (s. Abb. 4.9 auf Seite 101) erwiesen sich dabei als sehr robust gegenüber der Wahl des Skalierungsfaktors k und zeigten die durch die Karten-Kombination angestrebte höhere Kontrastfülle und -deutlichkeit.

Entscheidender als die Wahl von k war eine geeignete Fensterung für die erzeugten Karten, die $\min(T_1) + k \cdot \min(T_2)$ den Grauwert 0 (schwarz) und $\max(T_1) + k \cdot \max(T_2)$ den Grauwert 255 (weiß) zuwies.

k konnte dagegen im Bereich zwischen 30 und 100 gewählt werden, was einer ungefähren Angleichung der in den Einzelkarten gefensterten Wertebereiche von T_1 (1200–1800 ms) und T_2 (30–43 ms) entspricht ($\min(T_1)/\min(T_2) = 40$, $\max(T_1)/\max(T_2) \approx 42$). Die Einflüsse beider Karten wurden also ähnlich stark gewichtet, um das überzeugendste Ergebnis zu gewinnen.

In diesen gleich gewichteten Summen aus T_1- und T_2-Karte gelang die klar getrennte Darstellung von weißer Substanz, Molekular- und Körnerschicht. Allerdings ergab sich keine Visualisierung der Purkinjezellschicht im Kleinhirn, sodass nach weiteren Alternativen der Bildkombination gesucht wurde.

4.4.2 Generierte MRT-Kontraste

Eine direkt aus den Gleichungen (2.20) und (2.24) ableitbare Möglichkeit, künstliche Bilder auf MRT-physikalischer Grundlage zu erzeugen, ist die allgemeine Signalabhängigkeit

$$S(TE, TI) \propto \left(1 - 2\exp\left(-\frac{TI}{T_1}\right)\right) \cdot \exp\left(-\frac{TE}{T_2}\right) \tag{4.3}$$

für eine IR-Spinecho-Sequenz. Da die Parameter T_1 und T_2 aus den Relaxationskarten bekannt sind, können demnach durch Variation der Echozeit TE sowie der Inversionszeit TI beliebige T_1- und T_2-Gewichtungen generiert werden.

Dies wurde für $TI = 750, 1500, 2250, 3000\,\text{ms}$ und $TE = 20, 40, 80, 120\,\text{ms}$ durchgeführt und die Fensterungen entsprechend der erwarteten Minima und Maxima angepasst (s. Abb. 4.10 auf Seite 102). Es ergaben sich jedoch keine neuen Schichtabstufungen im Bereich des Kleinhirns, wo die skalierte Addition der T_1- und T_2-Werte nicht die erhoffte Visualisierung der Purkinjezellschicht brachte. Die Einzelkarten bzw. ihre Kombination in Form der gewichteten Summation lieferten also die maximale Kontrastinformation aus den quantitativen Daten, sofern man kein Vorwissen über die Gewebestruktur des Gehirns und Annahmen über deren Sichtbarkeit in den MRT-Aufnahmen einfließen lassen möchte.

Mit Hilfe komplexer Datenanalyseverfahren wie *Clustering*-Algorithmen oder aber auf Trainingsdaten beruhenden Methoden, etwa der linearen Diskriminanzanalyse, könnte es jedoch möglich sein, weiter reichende Unterscheidungen der anatomischen Regionen vorzunehmen, auch unter Einbezug der Protonendichtekarten. Hierzu wäre jedoch eine größere Datengrundlage notwendig, da nur zwei Tiere unter gleichen Bedingungen mit und ohne Mangangabe untersucht worden sind.

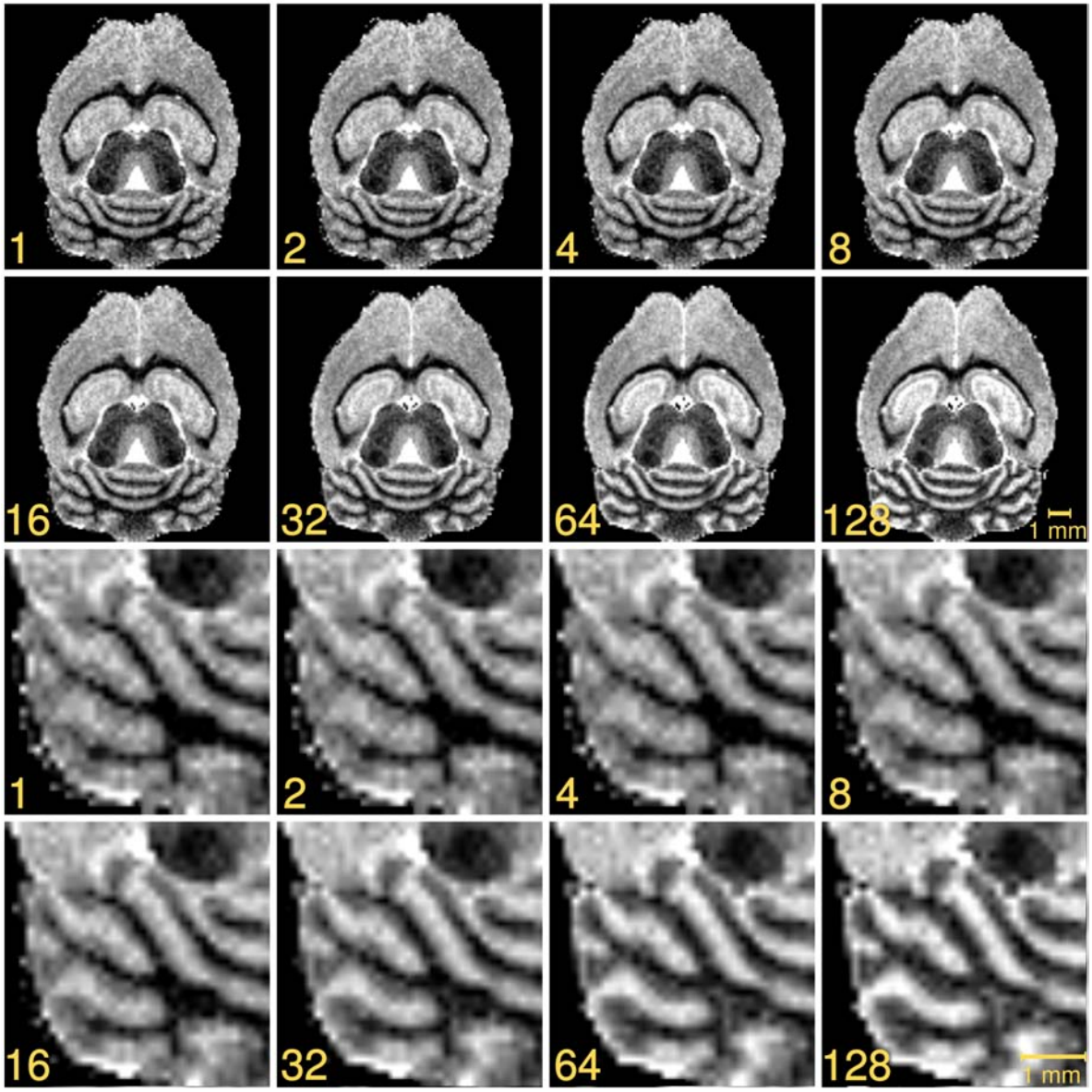


Abb. 4.9: *Skalierte Addition der T_1- und T_2-Karte. Dargestellt sind die generierten Schichtbilder $T_1 + k \cdot T_2$ für $k = 1, 2, 4, 8, 16, 32, 64, 128$ (von links oben nach rechts unten). Die Wichtung geht also von einer fast reinen T_1- bis hin zu einer T_2-Karte. Die besten Ergebnisse erhält man dabei für eine ungefähr gleiche Skalierung beider Relaxationszeiten. Dies ist in den in der unteren Bildhälfte gezeigten Vergrößerungen des Kleinhirns sehr gut erkennbar: Die Abgrenzung der weißen Substanz (schwarz im Bild) zur Körnerschicht (grau) einerseits und Körnerschicht zur Molekularschicht (weiß) andererseits gelingt vornehmlich für $k = 32$ (2. Bild von links, 2. und 4. Zeile).*

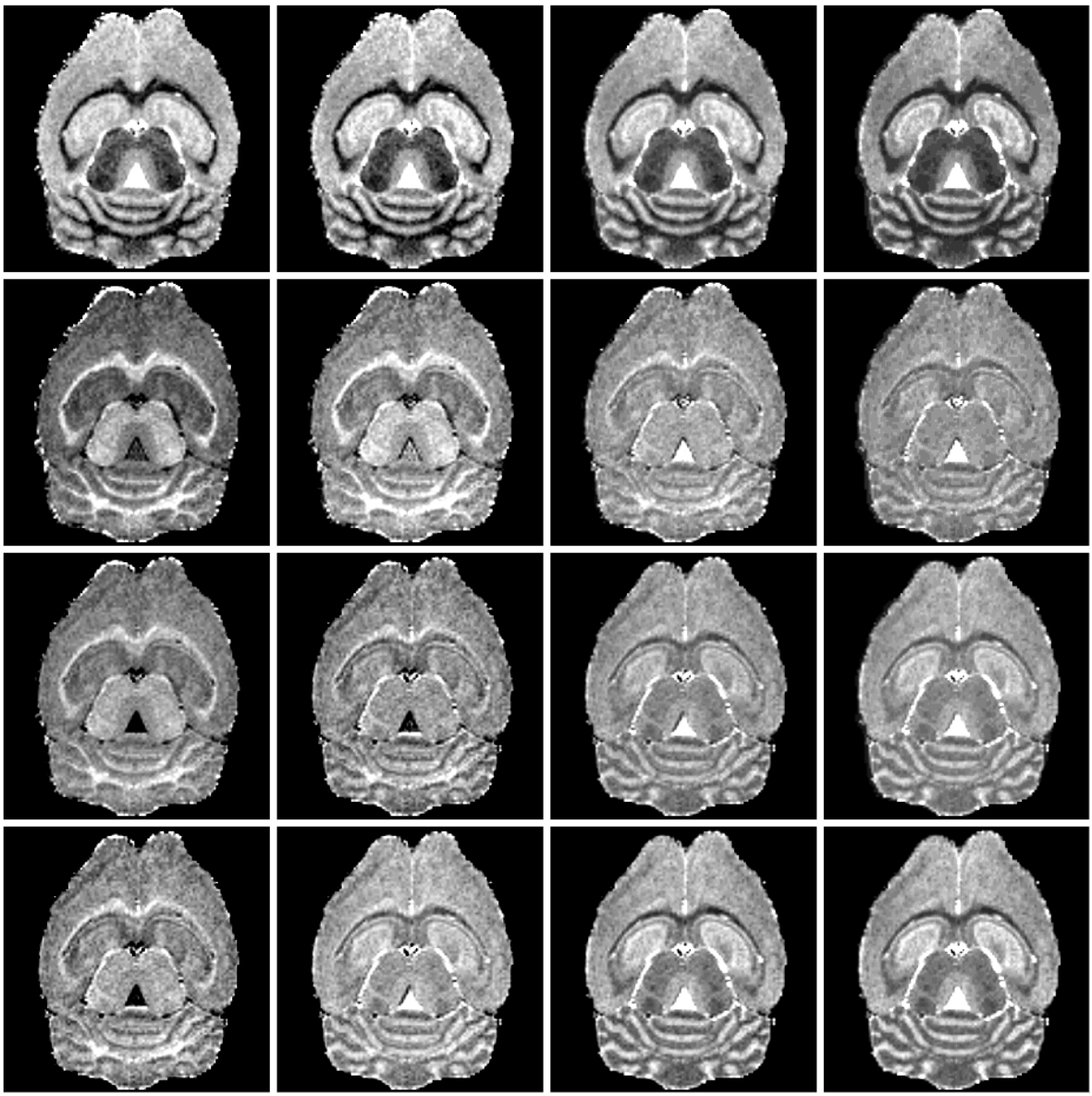


Abb. 4.10: *Generierte IR-SE-Kontraste aus den Relaxationskarten. Für verschiedene Inversionszeiten (von oben nach unten:* $TI = 750, 1500, 2250, 3000\,ms$*) und Echozeiten (von links nach rechts:* $TE = 20, 40, 80, 120\,ms$*) wurden nach Gleichung (4.3) Bilder verschiedener* T_1*- und* T_2*-Gewichtung erzeugt. Über die schon in den gewichteten Summenkarten aus Abschnitt 4.4.1 sichtbaren Details hinaus ist keine weitere Verbesserung in den einzelnen Karten erkennbar.*

5

Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Arbeit gelang die Entwicklung zweier Sequenzen zur Gewinnung hochaufgelöster, dreidimensionaler T_1- und T_2-Relaxationskarten. Sie sind in der Lage, das Gehirn der Maus *in vivo* mit den Methoden der Magnetresonanztomografie im Hochfeld bei 9,4 Tesla quantitativ abzubilden.

Die praktische Anwendbarkeit der Karten zur Aufnahme komplexer anatomischer Strukturen mit einer isotropen Auflösung von 117 μm wurde aufgezeigt. Insbesondere die Einsatzmöglichkeit in Regionen großer Strukturvielfalt wie dem Hippocampus und dem Kleinhirn erwies sich als vielversprechend: Hier wurden Aufnahmen in einer mit gewichteten Bildern bisher nicht erreichten Detailliertheit erreicht. Deutlich wurden in diesem Zusammenhang auch komplementäre Eigenschaften der Karten, die den Schluss zulassen, dass die Kombination von T_1- und T_2-Karten Vorteile gegenüber der isolierten Aufnahme einer Relaxationskonstante aufweist.

Darüber hinaus konnte das Spektrum quantitativer Auswertungen der erhaltenen Kartendaten untersucht werden: Sowohl die berechneten T_1- als auch die T_2-Werte wiesen eine hohe Reproduzierbarkeit bei verschiedenen Versuchstieren auf. Dies ermöglicht den vergleichenden Einsatz von Relaxationszeiten zur Feststellung von Gruppenvariabilität, z. B. bei Neuropathologien. Für die T_2-Karten wurde zudem die quantitative Über-

einstimmung mit alternativen, aber in der Auflösung begrenzten Messmethoden (NMR-STEAM-Spektroskopie) sowie Ergebnissen aus anderen Forschungsgruppen (Literaturdaten aus Veröffentlichungen) verifiziert. Somit bieten diese Relaxationskarten eine bessere Vergleichbarkeit von Daten zwischen verschiedenen Studien und letztendlich auch verschiedenen Standorten.

Die Schwerpunkte der Arbeit auf dem Weg zu diesen qualitativ und quantitativ überzeugenden Bilddaten bestanden einerseits in Aspekten der Sequenzentwicklung, andererseits in der Auseinandersetzung mit Methoden der Datenanalyse, um geeignete Verfahren zur Berechnung der Relaxationskarten zu finden.

Für die erste Zielstellung wurde der Fokus auf die Gewinnung dreidimensionaler Datensätze multipler Echobilder gerichtet, wobei von Anfang an die Verwendbarkeit für quantitative Auswertungen im Vordergrund stand. Beispielhaft seien die Erzeugung eines guten Schichtprofils und die Vermeidung von Signalanteilen genannt, die die zeitlich monoexponentiellen Signalverläufe verfälschen können.

Im Ergebnis entstanden eine 3-D-CPMG-Sequenz zur T_2-Messung und eine segmentierte 3-D-IR-FLASH-Sequenz zur T_1-Messung. Beide zeichnen sich durch die hohe isotrope Auflösung von 117 µm bei gleichzeitiger Abdeckung großer Teile des Mäusehirns aus. Die Gesamtmesszeit für die Kombination beider Verfahren betrug 4 Stunden und 45 Minuten.

Für die Datenanalyse als zweitem Hauptbestandteil der Arbeit stand vor allem die exakte Schätzung der physikalischen Parameter T_1 und T_2 zur Erstellung der Karten im Vordergrund. Durch die korrespondierenden Auflösungen der T_1- und T_2-Sequenzen rückten jedoch auch der Vergleich und die Kombination der Einzelkarten in der tierexperimentellen Anwendung ins Blickfeld der Betrachtungen.

Für die T_2-Karten wurde dieses Ziel der exakten Schätzung hervorragend erreicht: Durch vergleichende Spektroskopiemessungen wurden die erhaltenen Relaxationsdaten ebenso bestätigt (Abweichungen $< 5\,\%$) wie durch unabhängige Resultate aus aktuellen Publikationen [1], [2], [3]. Im Fall der T_1-Karten wurden zwar ebenfalls in sich konsistente Parameterschätzungen erreicht. Allerdings lagen die erhaltenen Relaxationszeiten systematisch bis zu $20\,\%$ unter den T_1-Zeiten aus Spektroskopiedaten und der Literatur. Als Ursache kann neben den bei jeder Sequenz unterschiedlichen physikalischen Bedingungen die Komplexität des Signalverlaufs während der segmentierten IR-FLASH-Sequenz gelten: Durch die Auswertung von Simulationen wurde die Annahme eines rein monoexponentiellen Erholungsprozesses der Longitudinalmagnetisierung verworfen. Verschiedene Korrekturverfahren wurden evaluiert, von denen ein *Look-up table-*

Ansatz der vielversprechendste war: Er verringerte die Abweichungen der bestimmten T_1-Relaxationszeiten von den Referenzdaten auf nur noch 2–8 %.

Die Karten weisen darüber hinaus einen guten Kontrast und hohen Detailreichtum auf. Im Vergleich zu den meisten in der Literatur angegebenen Sequenzen zur T_1- oder T_2-Bestimmung verfügen sie über eine hohe räumliche Auflösung und ein gutes Signal-Rausch-Verhältnis. Gegenüber gewichteten Aufnahmen überzeugen die Relaxationskarten durch gute Bildhomogenität und bessere Differenzierbarkeit anatomischer Strukturen.

Ausgehend von den hier erzielten Resultaten ergeben sich sowohl im messtechnischen und analytischen als auch anwendungsorientierten Teil der Arbeit einige Erweiterungen für die nahe Zukunft:

Da die Güte der Einzelbilder wie auch der Parameterbestimmung für die Relaxationskarten entscheidend vom Signal-Rausch-Verhältnis abhängt, profitieren die Messungen mit den entwickelten Sequenzen direkt von der Weiterentwicklung der Aufnahmetechnik des MRT-Gerätes. Konkret wurde vor kurzem ein neues Mehrkanalspulensystem implementiert, das in ersten Vorversuchen am Phantom deutliche SNR-Steigerungen (um bis zu 100 %) für 4 Kanäle aufwies. Dieser SNR-Gewinn kann zur Erhöhung der Auflösung über die 100 μm-Grenze hinaus genutzt werden.

Der Schwerpunkt der Datenanalyse und numerischen Berechnung der Karten führt direkt auf die Fragestellung, warum man erst den Umweg über die Berechnung von Einzelbildern aus den Rohdaten gehen muss, wenn diese schon selbst der T_1- und T_2-Relaxation unterworfen sind. Unter dem Stichwort der Behandlung der Bildrekonstruktion als „Inverses Problem“, das in unserer Arbeitsgruppe schon erfolgreich für die radiale Bildgebung eingesetzt wurde [32], sind hier deutliche Fortschritte sowohl bei der T_1- als auch der T_2-Bestimmung zu erwarten (s. Kapitel 3.3.3).

Zusätzliche Geschwindigkeitssteigerungen sind möglich, indem man nur Teile des k-Raums aufnimmt (kartesisch: Schlüssellochtechniken, Halb-Fourier-Aufnahme, nichtkartesisch: radiale Ortskodierung) und auf diese zunächst unzureichenden Daten iterative Bildrekonstruktionsverfahren wie in [32] ansetzt.

In Bezug auf den Einsatz der Relaxationskarten in neurowissenschaftlichen Studien ist geplant, die Erkenntnisse über die Darstellung der Kleinhirnanatomie der Maus an speziellen Mutantenstämmen zu nutzen, die über eine Hypermyelinisierung des Kleinhirns verfügen: Dieses Übermaß an weißer Hirnsubstanz kann durch die Bestimmung der Verteilung der Relaxationszeiten quantifiziert werden und womöglich auch histologische Erkenntnisse *in vivo* liefern.

Eine direkte Anwendung ergibt sich auch für die Dissertation mit dem Thema „Intelligente MR-Kontrastmittel“, die vor kurzem in unserer Arbeitsgruppe begonnen wurde. Die Wirksamkeit von Kontrastmitteln, die auf der (selektiven) Verkürzung von Relaxationszeiten beruht [37], kann anhand der Aufnahme von T_1- und T_2-Karten objektiv quantifiziert werden.

Das Tor zur quantitativen Bildgebung im hohen Feld ist also gerade erst aufgestoßen und verspricht, eine große Bereicherung für die Welt der Magnetresonanztomografie zu werden.

Literaturverzeichnis

[1] Guilfoyle DN, Dyakin VV, O'Shea J, Pell GS, Helpern JA: *Quantitative Measurements of Proton Spin-Lattice T_1 and Spin-Spin T_2 Relaxation Times in the Mouse Brain at 7.0 T*, Magn. Reson. Med., 49 (2003)(3) 576–580.

[2] Kuo YT, Herlihy AH, So PW, Bhakoo KK, Bell JD: *In Vivo Measurements of T_1 Relaxation Times in Mouse Brain Associated with Different Modes of Systemic Administration of Manganese Chloride*, J. Magn. Reson. Imaging, 21 (2005)(4) 334–339.

[3] de Graaf RA, Brown PB, McIntyre S, Nixon TW, Behar KL, Rothman DL: *High Magnetic Field Water and Metabolite Proton T_1 and T_2 Relaxation in Rat Brain in Vivo*, Magn. Reson. Med., 56 (2006)(2) 386–394.

[4] van de Ven RC, Hogers B, van den Maagdenberg AMJM, de Groot HJM, Ferrari MD, Frants RR, Poelmann RE, van der Weerd L, Kiihne SR: *T_1 relaxation in in vivo mouse brain at ultra-high field*, Magn. Reson. Med., 58 (2007)(2) 390–395.

[5] N N: *Magnete, Spins und Resonanzen* (Siemens Medical Solutions, Siemens AG, Erlangen, 2003).

[6] Hornak JP: *The Basics of MRI (http://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm)*, 2007.

[7] Edelstein WA, Glover GH, Hardy CJ, Redington RW: *The Intrinsic Signal-to-Noise Ratio in NMR Imaging*, Magn. Reson. Med., 3 (1986)(4) 604–618.

[8] Bernstein M, King K, Zhou X: *Handbook of MRI Pulse Sequences* (Academic Press, 2004).

[9] Bloembergen N, Purcell EM, Pound RV: *Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption*, Phys. Rev., 73 (1948)(7) 679–712.

[10] Boulby PA, Rugg-Gunn F: *T_2: The Transverse Relaxation Time*, in: Tofts PS, Hg., *Quantitative MRI of the Brain*, (Seiten 143–202) (John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, 2004).

[11] Korb JP, Bryant RG: *Magnetic Field Dependence of Proton Spin-Lattice Relaxation Times*, Magn. Reson. Med., 48 (2002)(1) 21–26.

[12] Crawley AP, Henkelman RM: *A Comparison of One-Shot and Recovery Methods in T_1 Imaging*, Magn. Reson. Med., 7 (1988)(1) 23–34.

[13] Gowland PA, Stevenson VL: *T_1: The Longitudinal Relaxation Time*, in: Tofts PS, Hg., *Quantitative MRI of the Brain*, (Seiten 111–142) (John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, West Sussex, 2004).

[14] Haase A, Frahm J, Matthaei D, Haenicke W, Merboldt KD: *FLASH Imaging: Rapid NMR Imaging Using Low Flip-Angle Pulses*, J. Magn. Reson., 67 (1986)(2) 258–266.

[15] Look DC, Locker DR: *Time Saving in Measurement of NMR and EPR Relaxation Times*, Rev. Sci. Instrum., 41 (1970)(2) 250–251.

[16] Haase A: *Snapshot FLASH MRI. Applications to T_1, T_2, and Chemical-Shift Imaging*, Magn. Reson. Med., 13 (1990)(1) 77–89.

[17] Deichmann R, Haase A: *Quantification of T_1 Values by Snapshot-FLASH NMR Imaging*, J. Magn. Reson., 96 (1992)(3) 608–612.

[18] Carr HY, Purcell EM: *Effects of Diffusion on Free Precession in Nuclear Magnetic Resonance Experiments*, Phys. Rev., 94 (1954)(3) 630.

[19] Sharief AA, Johnson GA: *Enhanced T_2 Contrast for MR Histology of the Mouse Brain*, Magn. Reson. Med., 56 (2006)(4) 717–725.

[20] Meiboom S, Gill D: *Modified Spin-Echo Method for Measuring Nuclear Relaxation Times*, Rev. Sci. Instrum., 29 (1958)(8) 688–691.

[21] Crawley AP, Henkelman MR: *Errors in T_2 Estimation Using Multislice Multiple-Echo Imaging*, Magn. Reson. Med., 4 (1987)(1) 34–47.

[22] Poon CS, Henkelman MR: *Practical T_2 Quantitation for Clinical Applications*, J. Magn. Reson. Imaging, 2 (1992)(5) 541–553.

[23] Levenberg K: *A method for the solution of certain non-linear problems in least squares*, Quart. Appl. Math., 2 (1944)(2) 164–168.

[24] Marquardt D: *An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters*, SIAM J. Appl. Math., 11 (1963) 431–441.

[25] Sijbers J: *Signal and Noise Estimation from Magnetic Resonance Images*, Dissertation, Universitaire Instelling, 1998.

[26] Bjarnason TA, McCreary CR, Dunn JF, Mitchell JR: *Rician Noise and the T_2 Distribution: Fitting Complex Decays*, in: *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med. 15*, (Seite 528) (Berlin, 2007).

[27] Henderson E, McKinnon G, Lee TY, Rutt BK: *A Fast 3D Look-Locker Method for Volumetric T_1 Mapping*, Magn. Reson. Imaging, 17 (1999)(8) 1163–1171.

[28] Frahm J, Merboldt KD, Haenicke W: *Localized Proton Spectroscopy Using Stimulated Echoes*, J. Magn. Reson., 72 (1987)(3) 502–508.

[29] Schwarcz A, Berente Z, Ösz E, Doczi T: *Fast in Vivo Water Quantification in Rat Brain Oedema Based on T_1 Measurement at High Magnetic Field*, Acta Neurochir., 144 (2002)(8) 811–816.

[30] Natt O: *Entwicklung von Verfahren für in vivo NMR-Untersuchungen des Gehirns der Maus*, Dissertation, Georg-August-Universität Göttingen, 2003.

[31] Hennig J, Nauerth A, Friedburg H: *RARE Imaging: A Fast Imaging Method for Clinical MR*, Magn. Reson. Med., 3 (1986)(6) 823–833.

[32] Block KT, Uecker M, Frahm J: *Undersampled Radial MRI with Multiple Coils. Iterative Image Reconstruction Using a Total Variation Constraint*, Magn. Reson. Med., 57 (2007)(6) 1086–1098.

[33] Jones E, Mikula S, Trotts I, Stone J, Nguyen P, Countryman M, Votran L, Bun M, Adowe A, Wright J: *BrainMaps.org (http://www.BrainMaps.org)*, 2008.

[34] Sloot WN, Gramsbergen JBP: *Axonal Transport of Manganese and Its Relevance to Selective Neurotoxicity in the Rat Basal Ganglia*, Brain Res., 657 (1994)(1–2) 124–132.

[35] Elizondo G, Fretz CJ, Stark DD, Rocklage SM, Quay SC, Worah D, Tsang YM, Chen MC, Ferrucci JT: *Preclinical Evaluation of MnDPDP: New Paramagnetic Hepatobiliary Contrast Agent for MR Imaging*, Radiology, 178 (1991)(1) 73–8.

[36] Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Bannister PR, De Luca M, Drobnjak I, Flitney DE, Niazy RK, Saunders J, Vickers J, Zhang Y, De Stefano N, Brady JM, Matthews PM: *Advances in Functional and Structural MR Image Analysis and Implementation as FSL*, Neuroimage, 23 (2004)(Supplement 1) S208–S219.

[37] Uhl A: *Das Verhalten von neuartigen Kontrastmitteln in der Hochfeld-Magnetresonanz-Tomografie*, Diplomarbeit, Hochschule für Wirtschaft und Technik Aalen, 2007.

Lebenslauf

Ich wurde am 25. April 1983 in Halle an der Saale als Sohn von Gudrun Kasper, geb. Schellbach, und Wolfgang Kasper geboren.

In Halle wuchs ich auf und besuchte dort zunächst die Grundschule „Wolfgang Borchert“ (vormals polytechnische Oberschule „Karol-Swierczewski“) von 1989 bis 1993, danach das mathematisch-naturwissenschaftliche Georg-Cantor-Gymnasium bis zu meinem Abitur im Juni 2002.

Anschließend leistete ich von Juli 2002 bis April 2003 meinen Zivildienst im Altenpflegeheim „Käthe Kollwitz“ ebenfalls in Halle ab.

Das Studium an der Georg-August-Universität Göttingen mit der Studienrichtung Diplomphysik nahm ich im Oktober 2003 auf und legte dort im Oktober 2005 meine Vordiplomprüfungen ab.

In einer Phase der Orientierung und Suche nach Spezialisierung entschloss ich mich einerseits im April 2006, auch die Vordiplomprüfungen im Studiengang Diplommathematik abzulegen, und ging andererseits durch eine Sommerakademie der Studienstiftung inspiriert vom September 2006 bis Januar 2007 für ein Forschungspraktikum nach Sydney, Australien, um mich mit funktioneller Magnetresonanztomografie zu beschäftigen.

Nach meiner Rückkehr suchte ich ein geeignetes Institut in Göttingen, um auf dem Gebiet der Neurowissenschaften physikalisch weiter arbeiten zu können und fand es in der Biomedizinischen NMR Forschungs GmbH am MPI für biophysikalische Chemie: Hier habe ich seit April 2007 die vorgestellte Diplomarbeit zum Thema „Kontrastmöglichkeiten für die Magnetresonanztomografie der Maus im Hochfeld“ angefertigt.